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 101, 2025, № 1
Vol. 101, 2025, No. 1

www.vestnikdv.ru/jour

ВЕСТНИК
ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

Т. 101, №1, 2025

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) 785-20-42
E-mail: vestnik.dv@yandex.ru
www.vestnikdv.ru

Менеджеры по рекламе
Никитюк В.В.
E-mail: nikityuk@cnikvi.ru
Тел.: +7 (499) 785-20-42

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

Издатель журнала: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6
Тел.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: rodv@cnikvi.ru
www.rodv.ru

Тираж 4600 экз. Номер заказа 12429

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»
Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, 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: https://orcid.org/0000-0003-3805-8489

Научные редакторы
Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-7610-6061

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

Заместитель главного редактора
Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-9458-0872

Члены редакционной коллегии
Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-6378-8582
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-1450-4942
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-4374-4435
Дворников А.С., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-0429-3117
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-1671-461X
Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-5936-6232
Знаменская Л. Ф., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-2553-0484
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-5756-2747
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-2482-1754
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-4837-8489
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-4169-4128
Припутневич Т.В., д.м.н., доцент, член-корреспондент РАН (Москва)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-4126-9730
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: https://orcid.org/0000-0001-8142-4283
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-6841-8599
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-0387-5481
Сабиров У.Ю., д.м.н., профессор (Узбекистан)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-8658-6337
Andris Rubins (Латвия)
Jacek Szepietowski (Польша)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-0766-6342
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. 101, No. 1, 2025

FOUNDERS

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

ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION "RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLOGISTS 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) 785-20-42
E-mail: vestnik.dv@yandex.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager
Nikityuk V.V.
E-mail: nikityuk@cnikvi.ru
Tel.: +7 (499) 785-20-42

Free price

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

www.rodv.ru

Run: 4600 copies

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

Subscription
BOOK SERVICE agency. Subscription index — E33098
Ural-Press Okrug directory. Subscription index — 14074

Executive Editor
Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-3805-8489

Science Editors
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: https://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: https://orcid.org/0000-0002-7625-0503

Deputy Editor-in-Chief
Samtsov A. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-9458-0872

Editorial Board
Araviiskaia E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-6378-8582
Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-1450-4942
Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-4374-4435
Dvornikov A.S., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-0429-3117
Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-1671-461X
Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-5936-6232
Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-2553-0484
Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-5756-2747
Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-2482-1754
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-4837-8489
Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-4169-4128
Priputnevich T.V., Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-4126-9730
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: https://orcid.org/0000-0001-8142-4283
Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-6841-8599
Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-0387-5481
Sabirov U.Y., Dr. Sci. (Med.), Professor (Republic of Uzbekistan)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-8658-6337
Andris Rubins (Latvia)
Jacek Szepietowski (Poland)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-0766-6342
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.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РАХМАТУЛИНА М.Р., МЕЛЕХИНА Л.Е., НОВОСЕЛОВА Е.Ю.
Ретроспективный анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в 2009–2023 гг. и тенденции динамического развития эпидемиологического процесса 7

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ХОБЕЙШ М.М., СОКОЛОВСКИЙ Е.В.
Системная терапия псориаза и псориатического артрита: алгоритмы назначения 28

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КАРАМОВА А.Э., ВОРОНЦОВА А.А., НИКОНОРОВ А.А., НИКОНОРОВА Е.Р., КУБАНОВ А.А.
Цитокины крови как возможные предикторы эффективности терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом 50

КОЗЛОВА И.В., ЧИКИН В.В., ГОРОДНИЧЕВ П.В., ЛАГУН К.М., НОСОВ Н.Ю.
Оценка экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже больных атопическим дерматитом после фототерапии 59

ДРОЖДИНА М.Б., КОШКИН С.В., ЧУПРАКОВ П.Г.
Значение генов гистосовместимости HLA II класса в прогнозировании риска развития ряда пузырных дерматозов 69

ШАСКОЛЬСКИЙ Б.Л., КРАВЦОВ Д.В., КАНДИНОВ И.Д., ГРЯДУНОВ Д.А., ШПИЛЕВАЯ М.В., ШАГАБИЕВА Ю.З., НОСОВ Н.Ю.
Микрочиповые технологии для анализа генетических детерминант устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к противомикробным препаратам 85

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

САМЦОВ А.В., АРАВИЙСКАЯ Е.Р., КОТРЕХОВА Л.П.
Оценка терапевтической эквивалентности препаратов, содержащих аморолфин гидрохлорид: результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования 98

ГАЛЛЯМОВА Ю.А.
Гранулематозный вариант розацеа. Опыт лечения пациентов 109

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ДЖАВАЕВА Д.Г., БАЗАЕВ В.Т., КОБАИДЗЕ Л.М., ПАШИНЯН А.Г.
Проявление дискоидной красной волчанки на волосистой части головы 116

КРАСНОСЕЛЬСКИХ Т.В., ПОВАЛИЙ К.И., ШВЕД О.В., БОГДАНОВА А.Ю.
Сочетанное поражение аорты и почек у пациента с поздним висцеральным сифилисом 123

HEALTH ORGANIZATION

MARGARITA R. RAKHMATULINA, LIDIA E. MELEKHINA, ELENA YU. NOVOSELOVA
A retrospective analysis of the increase in syphilis incidence in the Russian Federation in 2009–2023 and trends in dynamic development of epidemiological processes

REVIEW

MARIANNA M. KHOBEYSH, EVGENY V. SOKOLOVSKIY
Systemic therapy of psoriasis and psoriatic arthritis: assignment algorithms

ORIGINAL STUDIES

ARFENYA E. KARAMOVA, ANASTASIIA A. VORONTSOVA, ALEXANDR A. NIKONOROV, EUGENIA R. NIKONOROVA, ALEXEY A. KUBANOV
Blood cytokines as potential predictors of therapy effectiveness in patients with moderate to severe psoriasis treated with the IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab

IRINA V. KOZLOVA, VADIM V. CHIKIN, PAVEL V. GORODNICHEV, KSENIYA M. LAGUN, NIKITA YU. NOSOV
Evaluation of the expression of *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes in the skin of patients with atopic dermatitis after phototherapy

MARIANNA B. DROZHDINA, SERGEY V. KOSHKIN, PAVEL G. CHUPRAKOV
The relevance of HLA class II histocompatibility gens in predicting the risk of developing several bullous dermatoses

BORIS L. SHASKOLSKIY, DMITRY V. KRAVTSOV, ILYA D. KANDINOV, DMITRY A. GRYADUNOV, MARINA V. SHPILEVAYA, JULIA Z. SHAGABIEVA, NIKITA YU. NOSOV
Microarray technologies for analysis of genetic determinants of Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

ALEXEY V. SAMTSOV, ELENA R. ARAVIISKAIA, LUBOV P. KOTREKHOVA
Evaluation of therapeutic equivalence of amorolfine hydrochloride-containing drugs: results of an open-label randomized multicenter study

YULIA A. GALLYAMOVA
Granulomatous variant rosacea. Patients' treatment experience

CLINICAL CASE REPORTS

DIANA G. DZHAVAEVA, VITALY T. BAZAEV, LAMARA M. KOBAIDZE, ALBINA G. PASHINYAN
The manifestation of discoid lupus erythematosus on the scalp

TATIANA V. KRASNOSELSKIKH, XENIA I. POVALIY, OLEG V. SHVED, ANASTASIYA YU. BOGDANOVA
Combined aorta and kidney injury in a patient with late visceral syphilis

doi: https://doi.org/10.25208/vdv16851

Ретроспективный анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в 2009–2023 гг. и тенденции динамического развития эпидемиологического процесса

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

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Проблема заболеваемости сифилисом была актуальной во все времена и остается таковой по сегодняшний день. Уровень заболеваемости является основным оценочным индикатором благополучия эпидемиологической ситуации в отношении распространения сифилиса среди населения. В течение последних пяти лет в Российской Федерации наблюдается вариабельность показателей заболеваемости сифилисом после длительного ее снижения на протяжении 2009–2020 гг. Проведенная оценка состояния эпидемиологической ситуации с заболеваемостью сифилисом позволяет констатировать, что в целом по стране наблюдается установление благоприятного эпидемиологического процесса, обусловленного регрессом показателей заболеваемости, и восстановление тренда к дальнейшему ее снижению. Доказательно и то, что наблюдавшийся подъем заболеваемости сифилисом в Российской Федерации был связан с ростом числа иностранных граждан, в том числе мигрантов, больных сифилисом, на фоне снижения заболеваемости сифилисом среди граждан России.

Ключевые слова: **заболеваемость; сифилис; эпидемиологическая ситуация; мигранты; врожденный сифилис; сифилис беременных**

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., Мелехина Л.Е., Новоселова Е.Ю. Ретроспективный анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в 2009–2023 гг. и тенденции динамического развития эпидемиологического процесса. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):7–27. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16851

doi: https://doi.org/10.25208/vdv16851

A retrospective analysis of the increase in syphilis incidence in the Russian Federation in 2009–2023 and trends in dynamic development of epidemiological processes

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

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

The problem of syphilis incidence has been relevant throughout all times and remains so to this day. The level of incidence is a key indicator of the epidemiological situation regarding the spread of syphilis among the population. Over the past five years, the Russian Federation has experienced variability in syphilis incidence rates after a prolonged decline from 2009 to 2020. The assessment of the epidemiological situation regarding syphilis allows us to state that, overall, there is a stabilization of the epidemiological process in the country, characterized by a regression in incidence rates and a restoration of the trend towards further reduction. It is also evident that the observed increase in syphilis incidence in the Russian Federation was associated with a rise in the number of foreign nationals, including migrants, infected with syphilis, against the backdrop of a decrease in syphilis incidence among Russian citizens.

Keywords: **morbidity; syphilis; epidemiological situation; migrants; congenital syphilis; syphilis of pregnant women**

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, Melekhina LE, Novoselova EYu. A retrospective analysis of the increase in syphilis incidence in the Russian Federation in 2009–2023 and trends in dynamic development of epidemiological processes. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):7–27. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16851

Введение

Современные тенденции в развитии динамических изменений эпидемиологического процесса инфекций, преимущественно передающихся половым путем (ИППП), связаны не только с изменчивостью клинического течения и механизмов иммунных реакций на внедрение возбудителя в организм человека, но и с влиянием социальных факторов. Все это в совокупности сохраняет свою актуальность и вызывает необходимость дальнейшего изучения возникающих проблем, изыскивая пути их решения.

Эпидемиологическое благополучие, наблюдавшееся в Российской Федерации на протяжении ряда лет после мощнейшего подъема уровня заболеваемости ИППП в 1997 г. (1353,7 случая на 100 тыс. населения) и вспышек пароксизмального характера, во многом являлось следствием реализации профилактических мер, разработанных в рамках ряда целевых программ [1–5]. За рассматриваемый период (2009–2023 гг.) уровень заболеваемости ИППП сократился в 4,4 раза (рис. 1) [6–8]. В 2023 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 127 080 новых случаев ИППП, что соответствует 86,8 случая на 100 тыс. населения. Темп снижения составил 5,1% по отношению к аналогичному показателю предыдущего года (91,7 случая на 100 тыс. населения) и 77,3% — к показателю 2009 г. (381,9 случая на 100 тыс. населения). В структуре нозологий интенсивность снижения была неравнозначной. Наибольший процент снижения наблюдался среди бактериальных инфекций, наименее интенсивно снижалась заболеваемость вирусными ИППП. В 2023 г. по отношению к 2009 г. заболеваемость трихомонозом снизилась на 85,3% (с 144,7 до 21,2 случая); гонококковой инфекцией — на 83,8% (с 48,1 до 7,8 случая); хламидийными инфекциями — на 78,7% (80,3 до 17,1 случая); сифилисом — на 67,0% (с 53,3 до 17,6 случая); аногенитальной герпетической вирусной инфекцией — на 63,0% (с 20,8 до 7,7 случая); аногенитальными (венерическими) бородавками — на 55,6% (34,7 до 15,4 случая). Уровень заболеваемости среди инфекций варьировал в пределах от 21,2 до 7,7 случая на 100 тыс. населения.

Распространенность сифилиса в Российской Федерации и по настоящее время остается одной из актуальных проблем в силу изменчивости его клинического течения, появления стертых форм без выраженных клинических проявлений, что ведет к позднему обращению за медицинской помощью и трудностям диагностики заболевания. Также на распространение сифилиса в России влияют и социальные аспекты, в настоящее время дополнительно появление ядерных групп создает приток иностранных граждан-мигрантов.

Заболеваемость сифилисом по состоянию на начало 2024 г. находилась на уровне 17,6 случая на 100 тыс. населения, что соразмерно 25 823 случаям в абсолютных значениях. В 2023 г. после двухлетнего подъема заболеваемости сифилисом в 2021 и 2022 гг. наблюдалось снижение данного показателя на 6,9% в сравнении с предыдущим годом (2022 г. — 18,9 случая на 100 тыс. населения). Абсолютная убыль заболеваемости сифилисом в 2023 г. оценивается в 1,3 случая на 100 тыс. населения против показателя 2010 г., составлявшего 8,6 случая на 100 тыс. населения. Динамические изменения показателя абсолютной убыли, характеризующие скорость изменения эпидемиологического процесса, показали, что на протяжении 10 лет (2009–2020 гг.) прослеживался четкий тренд к снижению уровня заболеваемости сифилисом (рис. 2).

При анализе заболеваемости сифилисом в 2022 и 2023 гг. акцентирует на себя внимание рост его удельного веса в структуре общего числа зарегистрированных ИППП, который составлял в среднем 20,4%, превышая показатели предыдущих лет более чем на 64%

Рис. 1. Динамические изменения показателей заболеваемости ИППП в Российской Федерации, 2009–2023 гг., на 100 тыс. населения
Fig. 1. Dynamic changes in the incidence of STIs in the Russian Federation, 2009–2023, per 100 000 population

Рис. 2. Динамические изменения показателей заболеваемости сифилисом, 2009–2023 гг., на 100 тыс. населения
Fig. 2. Dynamic changes in syphilis morbidity rates, 2009–2023, per 100 000 population

и занимая одну из лидирующих ранговых позиций. Все это наблюдается на фоне резкой динамики снижения заболеваемости гонококковой инфекцией и роста вирусных ИППП. Такое соотношение нозологий в группе ИППП может свидетельствовать о дисбалансе в эпидемиологической ситуации, что требует дополнительного изучения вопроса (рис. 3).

Рост заболеваемости сифилисом, увеличение его удельного веса среди ИППП, наблюдаемое в течение двух лет (2021–2022 гг.), вызывают вопрос: действительно ли наблюдается новый подъем заболеваемости или это временное явление, особенно с учетом наметившегося незначительного регресса в эпидемиологической ситуации в 2023 г.? Изучение причин подъема заболеваемости привело к следующим результатам.

В годы удовлетворительного состояния по эпидемиологической обстановке (2009–2019 гг.), вплоть до 2020 г., ситуация с заболеваемостью сифилисом в Российской Федерации была достаточно спокойной: интенсивность ее снижения имела волнообразное течение, типичное для инфекционных процессов, продолжая изменение показателей в сторону убыли уровня

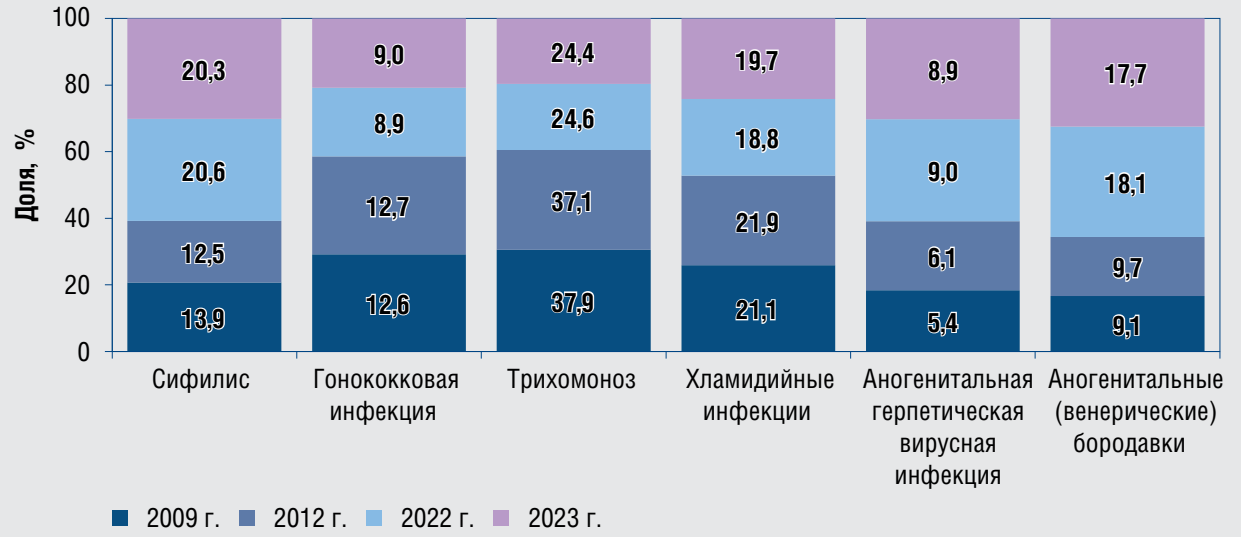


Рис. 3. Удельный вес нозологий в структуре инфекций, передаваемых половым путем, 2009, 2012, 2022, 2023 гг., %
Fig. 3. Share of nosologies in the structure of sexually transmitted infections, 2009, 2012, 2022, 2023, %

заболеваемости. Так, в 2009–2013 гг. заболеваемость сифилисом снижалась в пределах 9,5–16,1% в год, среднегодовой темп снижения составлял 13,3%. В последующий период (2014–2019 гг.) процесс снижения шел менее интенсивно и находился в среднем на уровне 10,2% в год. В 2020 г. в интервальном ряду показателей заболеваемости сифилисом наблюдался выскакивающий показатель ярко выраженного темпа ее снижения, который увеличился более чем в 3 раза по отношению к 2019 г. (–31,1%). В 2021 г. заболеваемость резко возросла до уровня 14,5 случая на 100 тыс. населения, дав прирост +39,4% по отношению к 2020 г., но не превысив значение показателя 2019 г. (15,1 случая на 100 тыс. населения). В 2022 г. заболеваемость сифилисом также выросла, достигнув уровня 18,9 случая на 100 тыс. населения, и стала выше аналогичного показателя предыдущего года на 30,3% и выше показателя 2019 г. на 25,2%. Начиная с 2022 г. тенденция к снижению заболеваемости стала восстанавливаться, прирост заболеваемости был на 9,1% ниже, чем в предыдущем 2021 г., а в 2023 г. он уже становится отрицательным — убыль показателя составила –6,9% (см. рис. 2).

Основные причины подъема заболеваемости сифилисом в Российской Федерации

Дальнейшее исследование причин подъема заболеваемости сифилисом выявило несколько факторов.

Во-первых, внезапное трехкратное увеличение интенсивности снижения уровня заболеваемости сифилисом в 2020 г. на фоне среднегодового показателя, равного 10,2%, было связано с широкомасштабной эпидемией COVID-19 в России и принятием предупредительных противоэпидемических мер по дальнейшему ее распространению, что и внесло определенные коррективы в динамические изменения показателей заболеваемости сифилисом [9].

Во-вторых, изучение вопроса заболеваемости сифилисом в целом показало, что она состоит из двух совокупностей — заболеваемость среди резидентов и нерезидентов Российской Федерации и ее рост в большей степени был обусловлен увеличением числа выявленных больных сифилисом среди нерезидентов страны. Анализ параметрических изменений показателей заболеваемости сифилисом позволил установить следующие обстоятельства. В 2009 г. в Российской Федерации всего было зарегистрировано 75 685 случаев сифилиса, из них 2399 случаев — среди иностранных граждан, доля которых составляла всего 3,2% общего числа больных сифилисом. Динамические изменения показателей заболеваемости сифилисом в целом по России на протяжении анализируемых лет (2009–2023 гг.) демонстрировали четкий тренд к ее снижению вплоть до 2020 г. За интервальный период 2009–2020 гг. заболеваемость сифилисом в Российской Федерации снизилась в 5,1 раза, составив в процентном отношении –80,5%. В то же время доля иностранных граждан, больных сифилисом, в общей структуре заболеваемости продолжала расти и к 2019 г. уже составляла 20,8%, несмотря на снижение заболеваемости сифилисом в целом по Российской Федерации.

Как отмечалось выше, пандемия COVID-19 внесла определенные коррективы в динамические изменения показателей заболеваемости сифилисом, в связи с чем в 2020 г. она резко снизилась. При этом в 2021 г. доля больных сифилисом среди нерезидентов (иностранных граждан) возросла в 2 раза (с 18,3 до 36,5%) на фоне незначительного роста (+8,2%) заболеваемости среди резидентов (с 8,5 до 9,2 случая на 100 тыс. населения). В 2022 г. заболеваемость сифилисом среди резидентов не только не увеличилась по отношению к доковидному 2019 г., а снизилась, доля ее снижения в 2019/2022 гг. составила –13,4%, несмотря на увеличение обращаемости населения к врачам-дерматовенерологам после снятия карантинных ограничений и полного восстановления деятельности медицинских организаций: обращаемость населения в 2022 г. по сравнению с 2020 г. увеличилась на 13,8%. В дальнейшем доля российских граждан (резидентов), больных сифилисом, также снижалась и в 2023 г. составила уже 60,7%, сократившись в 1,6 раза по отношению к 2009 г. Вместе с тем закономерно доля иностранных граждан-мигрантов в общей структуре заболеваемости сифилисом увеличилась в 12,3 раза (до 39,3% в 2023 г.) (рис. 4).

Из динамики развития эпидимиологического процесса видно, что доля иностранных граждан, в том числе мигрантов, в общей заболеваемости сифилисом в целом по Российской Федерации росла постоянно на протяжении анализируемых лет. Особенно резкое ее увеличение наблюдалось в 2021 и 2022 гг. В 2022 г. в Российской Федерации число иностранных граждан, больных сифилисом, составило 12 748 случаев, что на 65,3% выше аналогичного показателя 2021 г. (7710 случаев). При этом более 70% случаев сифилиса, выявленных у иностранных граждан, было зарегистрировано в Центральном федеральном округе (ЦФО). Процентное соотношение их числа в других федеральных округах варьировало от 8,4 до 0,5% (рис. 5).

Соразмерная характеристика заболеваемости сифилисом в 2022 и 2012 гг. в целом по России и федеральным округам показала, что только в одном из округов, в ЦФО, впервые за последние 10 лет наблюдался резкий подъем показателя заболеваемости сифилисом: его прирост в 2022 г. составил 71,1% по отношению к показателю 2012 г. В остальных федеральных округах заболеваемость сифилисом в 2022 г. по сравнению с 2012 г. снизилась. Показатель интенсивности снижения варьировал в пределах от –41,5% в Северо-Кавказском федеральном округе и до –79,1% в Дальневосточном. В большей части субъектов РФ заболеваемость сифилисом вернулась к уровню показателей доэпидемического периода коронавирусной инфекции (табл. 1).

Согласно представленной информации можно констатировать, что наибольшее число больных сифилисом среди иностранных граждан, в том числе трудовых мигрантов, было выявлено в ЦФО. После снижения заболеваемости сифилисом в ЦФО в 2020 г. в течение двух последующих лет (2021–2022 гг.) в округе регистрировался ее подъем: в 2021 г. — на 77,6%, в 2022 г. — на 56,7% по отношению к предыдущим годам. Прирост показателя заболеваемости сифилисом в 2022 г. по сравнению с 2019 г. в целом по ЦФО составил +106,1%, что свидетельствует об истинном подъеме заболеваемости в указанное время. В связи с тем, что максимально высокий рост заболеваемости сифилисом наблюдался только в ЦФО, можно утверждать, что ее подъем в целом по России был обусловлен именно высокой заболеваемостью в округе. При этом заболеваемость сифилисом среди граждан Российской

Рис. 4. Динамика заболеваемости сифилисом в целом по России, граждан Российской Федерации и доля иностранных граждан больных сифилисом, 2009–2023 гг., на 100 тыс. населения, %
Fig. 4. Dynamics of syphilis morbidity in Russia as a whole, among citizens of the Russian Federation and among foreign citizens, 2009–2023, per 100 000 population, %

Федерации в целом по округу в 2022 г. в сопоставлении с 2019 г. увеличилась лишь на 6,1% (рис. 6).

С учетом изложенного выше можно предполагать, что такой значительный рост заболеваемости в ЦФО был связан с высокой долей нерезидентов в округе, из которых было выявлено наибольшее число больных сифилисом, — она увеличилась с 39,7 до 67,7% за период с 2016 по 2022 г. Следует также учитывать, что ограничение миграционного потока во время пандемии восполняется в последующий временной период, что и произошло в последние два года. Так, в 2019 г. в г. Москве число выявленных больных сифилисом среди иностранных граждан, в том числе трудовых мигрантов, составило 1359 случаев, в 2020 г. оно снизилось до 1073 случаев, сократившись на 21,0% по отношению к 2019 г., в 2021 г. по сравнению с 2020 г. выросло в 3,4 раза до 3674 случаев, а в 2022 г. увеличилось уже в 8 раз по отношению к 2020 г., составив 8599 случаев.

Не менее важным моментом, повлиявшим на рост заболеваемости сифилисом в ЦФО, явилось изменение

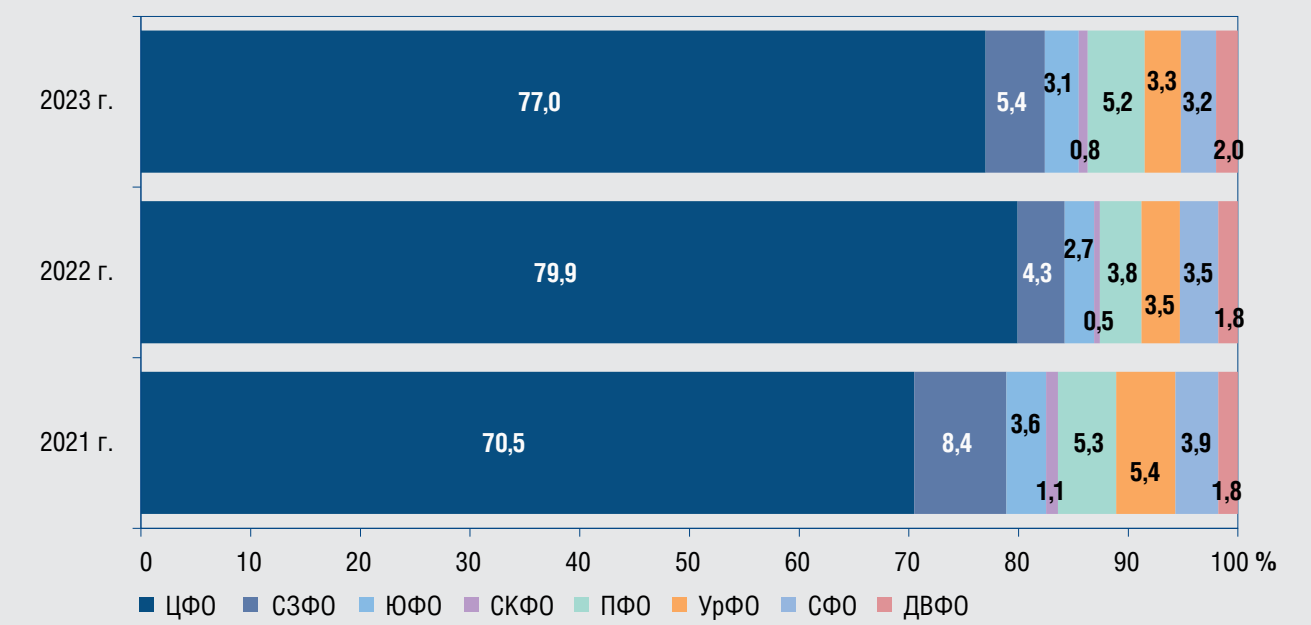


Рис. 5. Доля числа случаев сифилиса, выявленных у мигрантов, в федеральных округах, 2021–2023 гг., %
Fig. 5. Share of detected syphilis patients among migrants by federal districts, 2021–2023, %

Таблица 1. Динамика заболеваемости сифилисом в Российской Федерации и федеральных округах в 2012–2023 гг.
Table 1. Syphilis incidence in the Russian Federation and federal districts in 2012–2023

Год	РФ	Федеральный округ							
		Центральный	Северо-Западный	Южный	Северо-Кавказский	Приволжский	Уральский	Сибирский	Дальневосточный
2012	33,0	21,8	37,6	23,1	13,5	32,6	27,4	63,3	64,0
2013	28,9	21,2	30,6	21,4	13,8	28,1	23,6	52,6	53,6
2014	25,0	20,4	27,1	18,2	12,3	24,4	21,0	43,3	43,3
2015	23,5	23,6	19,6	18,5	12,4	22,1	21,2	36,0	38,2
2016	21,3	23,9	17,7	14,0	11,8	19,9	18,1	30,4	30,6
2017	19,5	22,8	15,1	11,8	10,7	18,6	17,0	26,9	28,7
2018	16,7	20,0	14,3	11,8	9,6	15,5	15,3	20,1	23,3
2019	15,0	18,1	14,5	11,2	9,1	13,4	12,6	16,6	21,8
2020	10,4	13,3	10,3	8,8	6,3	8,8	9,9	10,5	11,6
2021	14,5	24,5	15,1	10,0	7,4	8,5	12,3	12,8	11,0
2022	18,9	37,3	16,2	11,1	7,9	9,3	12,4	15,2	13,4
2023	17,6	31,2	14,9	12,8	9,5	10,2	13,0	14,4	14,9
2022/2023	–6,9	–16,4	–8,0	+15,3	+20,2	+9,7	+4,8	–5,3	+11,2
2022/2012	–42,7	+71,1	–56,9	–51,9	–41,5	–71,5	–54,7	–76,0	–79,1

порядка обследования нерезидентов в г. Москве. Медицинское освидетельствование иностранных граждан, в том числе трудовых мигрантов, стало проводиться в основном в государственных медицинских организациях, что скорее всего и увеличило выявляемость больных. Существенным фактором подъема заболеваемости сифилисом в г. Москве послужило и перераспределение территориальной целостности между г. Москвой и Московской областью. В Москве стало проводиться обследование части контингента, подлежащего профилактическим осмотрам, который ранее обследовался в Московской области. Снижение заболеваемости сифилисом в Московской области дополнительно подтверждает данное предположение (рис. 7).

Несколько иная ситуация наблюдалась в 2023 г. Сопоставление показателей заболеваемости сифилисом

Рис. 6. Заболеваемость сифилисом в Центральном федеральном округе, 2016–2023 гг., на 100 тыс. соответствующего населения
Fig. 6. Syphilis incidence in the Central Federal District, 2016–2023, per 100 000 of the corresponding population

Рис. 7. Заболеваемость сифилисом в г. Москве и Московской области в целом по субъекту и без учета мигрантов, 2016–2022 гг., на 100 тыс. соответствующего населения
Fig. 7. The incidence of syphilis in Moscow and the Moscow region in general, excluding foreign citizens, 2016–2022, per 100 000 of the corresponding population

двух последних лет (2022–2023 гг.) по федеральным округам привело к следующим амбивалентным результатам. В 2023 г. на фоне общего снижения заболеваемости сифилисом в целом по Российской Федерации в ряде федеральных округов наблюдался ее подъем. Как было указано ранее, подъем заболеваемости в России в предыдущие годы был обусловлен увеличением числа выявленных случаев сифилиса у иностранных граждан. Причиной подъема заболеваемости в 2023 г. в некоторых округах явились другие обстоятельства. В соответствии с порядком регистрации больных ИППП пациент практически всегда берется на учет по месту обращения за медицинской помощью, а не по месту постоянного проживания, в связи с этим данный больной учитывается в общей заболеваемости того субъекта, куда он обратился за медицинской помощью. Например, в 2022 г. в ЦФО доля выявленных больных из других территорий Российской Федерации составляла 6%, доля иностранных граждан — 67,7%, в 2023 г. доля иногородних больных осталась практически на прежнем уровне (6,5%), а доля иностранных граждан снизилась до 62,4% общего числа зарегистрированных больных, в соответствии с этим снизилась заболеваемость. В Северо-Западном федеральном округе численность контингента больных среди иностранных граждан практически не изменилась, а вот доля иногородних больных из других территорий Российской Федерации, наблюдавшихся в этом округе, уменьшилась в 1,6 раза, что повлияло на снижение уровня заболеваемости в целом по округу. В остальных федеральных округах произошли аналогичные изменения. Таким образом, вариабельность показателя заболеваемости сифилисом в ряде субъектов РФ объясняется перераспределением числа больных внутри территорий Российской Федерации (см. табл. 1).

Развитие эпидемиологического процесса при различных клинических формах сифилиса

Как известно, разнообразие клинических форм сифилиса влияет на диагностический и клинический процесс. Также в зависимости от преобладания определенных клинических форм сифилиса в его структуре можно предполагать о начале, развитии или угасании эпидемиологического процесса.

Ретроспективная оценка заболеваемости ранними формами сифилиса в целом свидетельствует о том, что вплоть до 2020 г. шло стойкое снижение их показателей. В последующие годы (2021 и 2022 гг.) заболеваемость ранними формами сифилиса незначительно выросла — соответственно на 15,1 и 18,0%, но осталась в пределах уровня 2019 г., составляя 7,2 случая на 100 тыс. населения. В 2023 г. показатель заболеваемости ранним скрытым сифилисом регистрировался уже ниже аналогичного показателя 2019 г. на –16,0% и ниже по отношению к предыдущему 2022 г. — на –2,3%.

Заболеваемость первичным сифилисом за последние пять лет оставалась в среднем на уровне 0,49 случая на 100 тыс. населения, а показатель заболеваемости вторичным сифилисом в 2023 г. по отношению к 2019 г. вырос на +35,3%, но в сравнении с предыдущим годом увеличился незначительно (на +4,5%), что указывает на снижение интенсивности развития эпидемиологического процесса (рис. 8, 9).

Активность снижения заболеваемости первичным и вторичным сифилисом до 2019 г. была значимо выше, чем ранним скрытым сифилисом, и превосходила темп его снижения более чем в 2 раза. В структуре вторичных форм сифилиса в основном регистрировался сифилис с поражением кожи и слизистых оболочек. Заболеваемость другими формами

Рис. 8. Заболеваемость первичным и вторичным сифилисом в Российской Федерации, 2011–2023 гг., на 100 тыс. населения
Fig. 8. Incidence of primary and secondary syphilis in the Russian Federation, 2011–2023, per 100 000 population

вторичного сифилиса находилась в среднем на уровне 0,15 случая на 100 тыс. населения. В течение двух последних лет уровень заболеваемости данными формами сифилиса варьировал в диапазоне 2,8 случая на 100 тыс. населения, из них первичный сифилис составлял 0,49 случая, а вторичный — 2,3 случая на 100 тыс. населения. В последующие годы динамические изменения заболеваемости были идентичны изменениям заболеваемости ранним скрытым сифилисом (см. рис. 9).

Ранний сифилис в зависимости от стадии, длительности инфекционного процесса и клинических проявлений включает в себя различные его формы. Среди ранних форм сифилиса наибольший удельный вес приходится на сифилис ранний скрытый (рис. 10). Так, его доля в анализируемый период в среднем составляла 60% всех форм раннего сифилиса, при этом ежегодный темп его снижения за 2011–2019 гг. в среднем был равен 14,8%. В 2020 г. наблюдалось резкое снижение заболеваемости ранним скрытым сифилисом в 1,6 раза,

Рис. 9. Динамика заболеваемости сифилисом ранним и ранним скрытым в Российской Федерации, 2011–2023 гг., на 100 тыс. населения, % изменения
Fig. 9. Dynamics of the incidence of early and late latent syphilis in the Russian Federation, 2011–2023, per 100 00 population, %

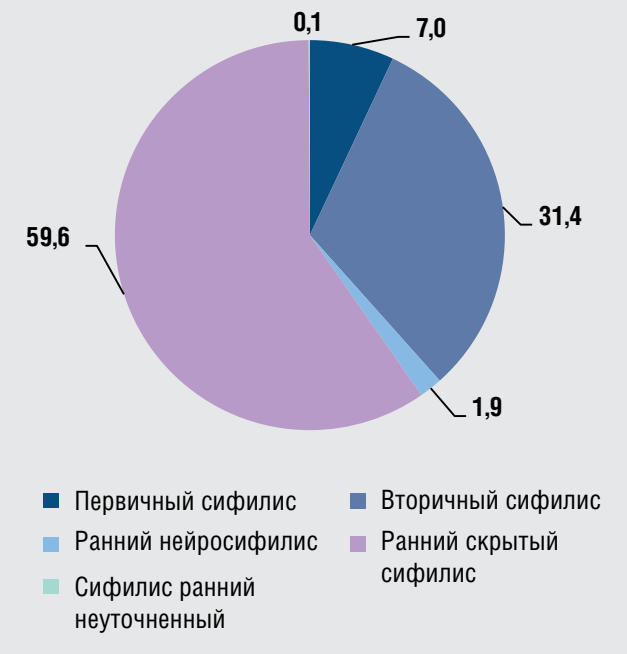


Рис. 10. Процентное соотношение ранних форм сифилиса в структуре общей заболеваемости раннего сифилиса, 2023 г., %
Fig. 10. Percentage of early syphilis among the total incidence of early syphilis, 2023, %

составившее 30% по отношению к предыдущему году. В последующие два года (2021–2022 гг.) наблюдался прирост заболеваемости, в сумме составивший 21,8%. В 2023 г. заболеваемость ранним скрытым сифилисом составила 4,2 случая на 100 тыс. населения, что на 2,3% ниже аналогичного показателя 2022 г. (4,3 случая на 100 тыс. населения) и на 16,0% — показателя доковидного 2019 г. (5,0 случая на 100 тыс. населения) (см. рис. 9).

При анализе показателей заболеваемости различными формами сифилиса следует остановиться на одной из его тяжелых форм — сифилисе с поражением нервной системы, который может наблюдаться в любом периоде развития инфекции, как при ранних, так и при поздних формах заболевания. Диагностика и лечение нейросифилиса, как правило, основываются на совместной тактике дерматовенерологов и неврологов по ведению больных с неврологической симптоматикой. В годы эпидемиологического неблагополучия регистрировалось большое количество случаев заболевания с ранними менингиальными формами сифилиса с агрессивным течением, которые часто заканчивались летальным исходом. До 2019 г. заболеваемость нейросифилисом возрастала, ее уровень по отношению к 2009 г. увеличился практически вдвое — с 0,43 до 0,84 случая на 100 тыс. населения, что во многом было обусловлено резким подъемом заболеваемости в 1990-е годы. Широкое использование метода спинномозговой пункции для лабораторных исследований ликвора позволило повысить качество диагностики заболевания, особенно при его поздних стертых формах. В 2020 г. заболеваемость нейросифилисом снизилась в 2 раза по сравнению с предыдущими годами и в последующие три года стабилизировалась на среднем уровне 0,37 случая на 100 тыс. населения, составив в 2023 г. 0,13 случая на 100 тыс. населения (рис. 11).

Оценка заболеваемости нейросифилисом в разных возрастных категориях показала, что в детской возрастной группе 2–14 лет в течение последних 10 лет случаев заболевания зарегистрировано не было, но в подростковой популяции (15–17 лет) он продолжает выявляться, составляя 0,05 случая на 100 тыс. населения данного возраста. В 2014 г. самый высокий показатель заболеваемости ранним нейросифилисом наблюдался в возрастной группе населения 40 лет и старше (0,52 случая на 100 тыс. соответствующего населения), но в последние годы он является одним из наименьших (0,06 случая на 100 тыс. соответствующего населения). В настоящее время наибольший показатель заболеваемости ранним нейросифилисом регистрируется в возрастной группе 18–29 лет, увеличившись с 2014 по 2023 г. в 1,5 раза (с 0,21 до 0,35 случая на 100 тыс. населения). Как уже отмечалось, поздние формы нейросифилиса к 2023 г. претерпели значимое снижение показателя во всех возрастных категориях в сопоставлении с 2014 г. Общее число случаев сократилось с 1163 в 2014 г. до 555 в 2023 г., заболеваемость поздним нейросифилисом снизилась в 2 раза (табл. 2).

Исходя из представленых данных хорошо прослеживается ход развития эпидемиологического процесса заболеваемости сифилисом в целом по Российской

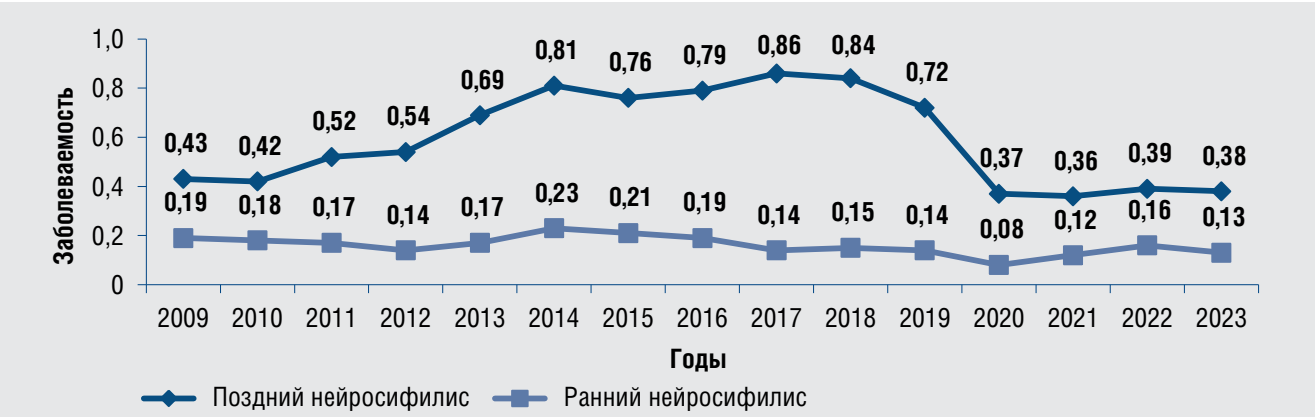


Рис. 11. Заболеваемость нейросифилисом в Российской Федерации, 2009–2023 гг., на 100 тыс. населения
Fig. 11. Neurosyphilis incidence in the Russian Federation, 2009–2023, per 100 000 population

Таблица 2. Возрастная структура заболеваемости нейросифилисом в Российской Федерации в 2014, 2019 и 2023 гг.
Table 2. The age structure of neurosyphilis morbidity in the Russian Federation in 2014, 2019 and 2023

Показатель	Возрастная категория, лет					
	2–14	15–17	18–29	30–39	40 и старше	Всего
Ранний нейросифилис						
2014 г.						
Число случаев, абс.	2	1	88	99	142	332
Заболеваемость, на 100 тыс. соответствующего населения			0,21	1,1	0,52	0,23
2019 г.						
Число случаев, абс.		2	54	61	94	211
Заболеваемость, на 100 тыс. соответствующего населения		0,05	0,28	0,25	0,13	0,14
2023 г.						
Число случаев, абс.		2	63	66	69	200
Заболеваемость, на 100 тыс. соответствующего населения		0,05	0,35	0,28	0,06	0,14
Поздний нейросифилис						
2014 г.						
Число случаев, абс.		3	80	304	776	1163
Заболеваемость, на 100 тыс. соответствующего населения		0,1	0,4	3,5	2,6	0,8
2019 г.						
Число случаев, абс.			65	249	748	1062
Заболеваемость, на 100 тыс. соответствующего населения			0,33	1,0	1,0	0,7
2023 г.						
Число случаев, абс.			34	107	414	555
Заболеваемость, на 100 тыс. соответствующего населения			0,2	0,45	0,36	0,38

Федерации в последние годы. До 2020 г. шло активное снижение ранних, наиболее опасных в эпидемиологическом плане клинических форм сифилиса и рост поздних и неуточненных его форм, что могло свидетельствовать о благоприятно складывающейся эпидемиологической ситуации. Однако вариабильность показателей заболеваемости сифилисом в последние три года (2021–2023 гг.) указывает на неоднозначность сложившейся ситуации (рис. 12). Это может быть связано с естественным ходом выравнивания течения эпидемиологического процесса заболевания, но в то же время резкое снижение случаев позднего нейросифилиса на фоне достаточно стабильной изменчивости заболеваемости ранним нейросифилисом может быть следствием ослабления профилактической работы по его выявлению. Рост позднего и неуточненного сифилиса, как раннего или позднего, также вызывает вопросы. Увеличение случаев позднего и неуточненого сифилиса в 2 раза за анализируемый период также может быть связано с проблемами в своевременной диагностике заболевания.

Для более углубленного изучения состояния эпидемиологической ситуации был проведен анализ выявленных форм сифилиса среди резидентов и нерезидентов Российской Федерации. Усредненные данные показали, что среди резидентов ранние формы сифилиса встречаются в 3,1 раза чаще, чем среди нерезидентов, а частота выявляемости поздних и неуточненных форм сифилиса в 3,8 ниже, чем у нерезидентов. Так, на долю ранних форм сифилиса у резидентов приходится 78% всех зарегистрированных случаев сифилиса, а у нерезидентов — только 25,4%. Среди иностранных граждан, наоборот, в большей части случаев выявляются поздние и неуточненные формы сифилиса и только треть приходится на ранние формы. Вместе с тем совокупность ранних и неуточненных, как ранних или позд-

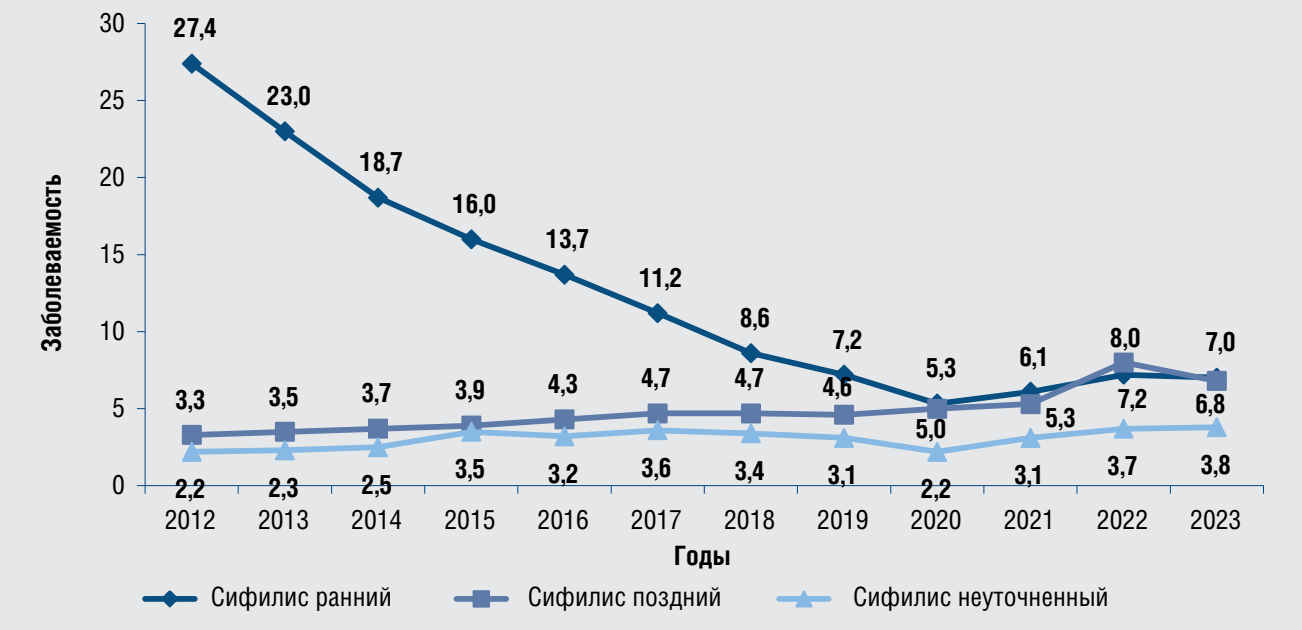


Рис. 12. Заболеваемость ранними, поздними и неуточненными формами сифилиса в Российской Федерации, 2012–2023 гг., на 100 тыс. населения
Fig. 12. Incidence of early, late and unspecified forms of syphilis in the Russian Federation, 2012–2023, per 100 000 population

них, форм сифилиса у нерезидентов составляет 46,3%, а частые отказы от лечения и отсутствие информации об их дальнейшем местонахождении создают потенциальную опасность распространения инфекции (табл. 3).

С другой стороны, нередки случаи, когда иностранный гражданин сообщает о перенесенном заболевании, но не имеет при себе соответствующих медицинских документов, подтверждающих проведенное лечение,

Таблица 3. Удельный вес клинических форм сифилиса, зарегистрированных в Российской Федерации среди резидентов и нерезидентов страны
Table 3. The proportion of clinical forms of syphilis registered in the Russian Federation among residents and non-residents of the country

Показатель	Число зарегистрированных случаев сифилиса						
	Всего	Ранние формы	из них			Поздние формы	Другие неуточненные формы
			первичный	вторичный	ранний скрытый		
Год	Нерезиденты (иностранные граждане)						
2011	2405	1799	41	180	1578	445	161
2012	2881	1766	6	136	1624	896	219
2022	12 378	1840	34	86	1720	7815	2723
2023	9866	1599	22	81	1496	5622	2645
Сумма всех случаев	27 530	7004	103	483	6418	14 778	5748
Усредненный показатель	6882,5	1751	25,8	120,8	1604,5	3694,5	1437
Доля всех форм сифилиса, %	100	25,4	0,4	1,7	23,3	53,7	20,9
Год	Резиденты (граждане Российской Федерации)						
2011	51 100	44 339	5572	14 578	24 189	3840	2921
2012	44 180	37 339	4794	12 513	20 032	3896	2945
2022	15 392	8672	843	3194	4635	4008	2712
2023	15 938	8656	696	3342	4618	4401	2881
Сумма всех случаев	126 610	99 006	11 905	33 627	53 474	16 145	11 459
Усредненный показатель	31 652,5	24 751,5	2976,2	8406,8	13 368,5	4036,2	2864,8
Доля всех форм сифилиса, %	100	78	9,4	26,5	42,1	12,9	9,1

* Сбор данных по клиническим формам сифилиса у иностранных граждан проводится с 2011 г.

в связи с чем пациент в медицинских организациях Российской Федерации регистрируется как вновь выявленный больной с поздней формой сифилиса, что может вести к некоторому завышению показателя заболеваемости нерезидентов.

Заболеваемость сифилисом в разрезе гендерных и возрастных популяций

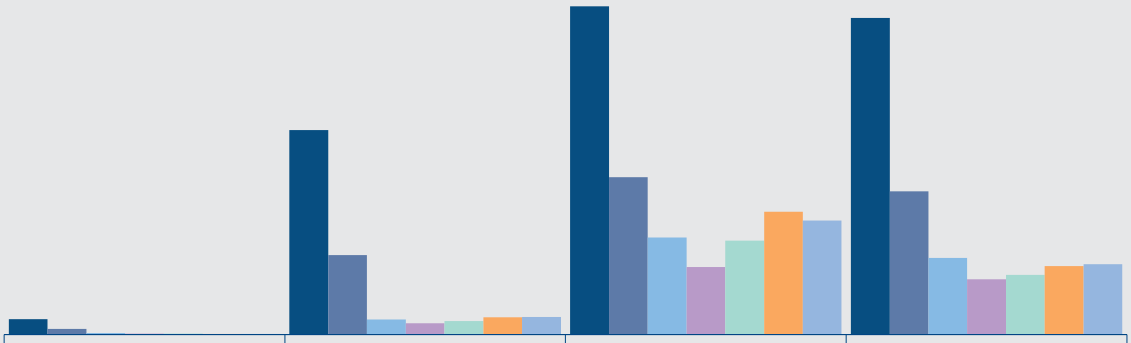
В силу значительного влияния социальных факторов на распространение сифилиса немаловажным в оценке эпидемиологической ситуации является анализ половозрастной структуры больных. Общая заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2023 г. в целом по всем возрастным категориям составила 17,6 случая на 100 тыс. населения; среди взрослого контингента 18 лет и старше — 22,0 случая; среди детей 0–14 лет — 0,13 случая; среди подростков 15–17 лет — 3,43 случая на 100 тыс. соответствующего населения (рис. 13).

В течение исследуемого периода (2009–2023 гг.) заболеваемость сифилисом среди взрослой популяции населения (18 лет и старше) снизилась практически в 3 раза — с 63,2 до 22,0 случая на 100 тыс. населения. До 2019 г. заболеваемость сифилисом снижалась в среднем в 1,9 раза за каждый пятилетний период (от 2,1 до 1,6 случая на 100 тыс. населения). В последние пять лет отмечалась неравнозначность в динамике подъема и снижения заболеваемости: в 2019–2020 гг. заболеваемость продолжала снижаться, достигнув показателя 13,0 случая на 100 тыс. данного населения, в 2021 и 2022 г. отмечался рост заболеваемости сифилисом соответственно на +39,2 и +31,0% по отношению к предыдущим годам, а в 2023 г. наблюдалось ее незначительное снижение, которое составило –7,2% в сравнении с 2022 г.

Анализ заболеваемости сифилисом в общей популяции взрослого населения, в совокупности с резидентами и нерезидентами Российской Федерации, показал, что среди резидентов заболеваемость снижалась более интенсивно, чем в общей группе населения. В 2023 г. заболеваемость сифилисом среди резидентов страны сократилась в 4,5 раза по сравнению с 2009 г. и достигла показателя 13,6 случая на 100 тыс. соответствующего населения. В общей группе популяции взрослых лиц за тот же период она снизилась только в 2,8 раза, составив 22,0 случая на 100 тыс. населения данного возраста, что на 25,0% выше среднероссийского показателя заболеваемости сифилисом по всем возрастным категориям. Разрыв в показателях составил 8,4 случая на 100 тыс. соответствующего населения, который и приходился на нерезидентов страны.

Сравнительная характеристика динамических изменений показателей заболеваемости сифилисом в целом по России и среди взрослой популяции показала идентичность протекания эпидемического процесса. Из представленного материала хорошо видно, что взрослая популяция 18 лет и старше является определяющей общей популяции: показатели заболеваемости сифилисом взрослого населения превосходят данные всего населения в целом. Вместе с тем заболеваемость сифилисом среди взрослого населения и в целом по популяции сократилась практически равноценно в 2,9 и 3,0 раза за 15 последних лет.

В разрезе возрастных категорий наивысшие пороги заболеваемости независимо от ее уровня регистрируются в группах населения 18–29 и 30–39 лет.



	0–14 лет	15–17 лет	18 лет и старше	18 лет и старше, только резиденты
2009	3,0	39,4	63,2	61,0
2014	1,1	15,3	30,3	27,6
2019	0,3	2,9	18,7	14,8
2020	0,2	2,2	13,0	10,7
2021	0,2	2,6	18,1	11,5
2022	0,2	3,3	23,7	13,2
2023	0,1	3,4	22,0	13,6

Рис. 13. Заболеваемость сифилисом в разных возрастных группах в Российской Федерации, 2009, 2014 и 2019–2023 гг., на 100 тыс. соответствующего населения
Fig. 13. Syphilis incidence by age group in the Russian Federation, 2009, 2014 and 2019–2023, per 100 000 of the corresponding population

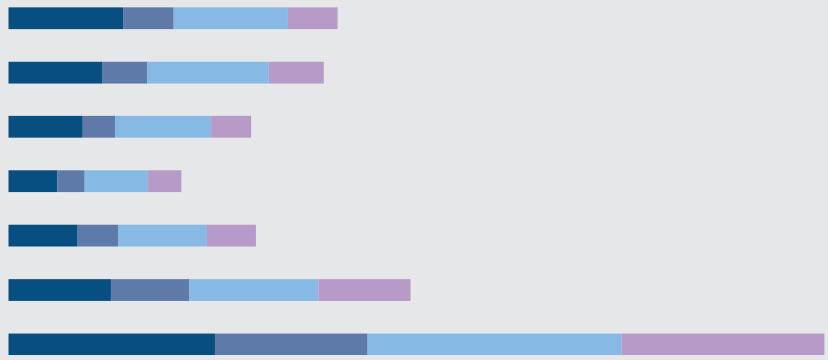
Анализ соразмерности параметров уровней заболеваемости сифилисом в 2009 и 2023 гг. показал, что самая высокая кратность снижения заболеваемости наблюдается в детских возрастных категориях 0–17 лет: среди детей в возрасте 0–14 лет заболеваемость достигла минимальных значений, снизившись в 23,1 раза (с 3,0 до 0,13 случая на 100 тыс. соответствующего населения), а среди подростков в возрасте 15–17 лет сократилась в 11,5 раза (с 39,4 до 3,4 случая на 100 тыс. соответствующего населения). В других группах населения заболеваемость снижалась менее интенсивно: у лиц в возрасте 18–29 и 30–39 лет она сократилась соответственно в 5 раз (с 125,1 до 24,6 случая на 100 тыс. соответствующего населения) и 4 раза (с 96,2 до 24,2 случая на 100 тыс. соответствующего населения), а у лиц в возрасте 40 лет и старше снижение произошло всего в 1,2 раза (с 26,0 до 20,7 случая на 100 тыс. соответствующего населения).

Заболеваемость сифилисом и мужского, и женского населения в целом по всей популяции и среди взрослых лиц в возрасте 18 лет и старше до 2020 г. имела стойкую тенденцию к снижению. Уровень заболеваемости сифилисом среди мужчин на протяжении всех лет превышал аналогичный показатель среди женщин. Интервал различия уровней заболеваемости у мужчин и женщин среди всего населения составлял в 2009 г. 35,6%, среди взрослого населения — 24,9%.

До 2014 г. интенсивность снижения заболеваемости сифилисом среди мужского населения старше 18 лет была незначительно выше, чем среди женского, и в среднем составляла соответственно 9,8 и 9,0%. В последующие пять лет интенсивность снижения заболеваемости у мужчин уменьшилась и была в среднем на уровне 6,2%, а у женщин увеличилась, составив 10,7%. В течение последних пяти лет (2019–2023 гг.) интенсивность эпидемиологического процесса постоянно изменялась, наблюдались как снижение, так и рост заболеваемости. В 2020 г. по отношению к 2019 г. заболеваемость сифилисом снизилась на 28,6% у мужчин и на 32,1% у женщин. В 2021 и 2022 гг. заболеваемость увеличилась и дала прирост, составивший в сумме у мужчин 77,9%, а у женщин — 58,1%. В 2023 г. по отношению к 2022 г. заболеваемость среди мужского населения старше 18 лет снизилась на 5,9%, а среди женского населения — на 9,7%. И уже в 2023 г. заболеваемость сифилисом у мужчин составляла 31,9 случая на 100 тыс. соответствующего населения, что на 28,6% выше аналогичного показателя 2019 г., а у женщин она стабилизировалась на уровне 2019 г., составив 13,9 случая на 100 тыс. соответствующего населения. Таким образом, в 2023 г. заболеваемость сифилисом в возрастной группе старше 18 лет среди мужчин стала превалировать над заболеваемостью женщин в 2,3 раза. И если в 2009 г. заболеваемость сифилисом среди мужского населения была выше, чем среди женского, на 35,6%, то в 2023 г. заболеваемость у мужчин стала выше аналогичного показателя женщин более чем на 126%.

Представленные данные, а также тот факт, что интенсивность снижения заболеваемости сифилисом у женщин по отношению к мужчинам увеличилась и была выше на 38%, а заболеваемость мужчин превышала заболеваемость женщин в 2,3 раза, дополнительно свидетельствуют о значительном вкладе в рост показателей заболеваемости сифилисом иностранных граждан — трудовых мигрантов, среди которых преобладают мужчины (рис. 14).

Заболеваемость сифилисом среди детей в возрасте 0–17 лет в Российской Федерации за последние 15 лет (2009–2023 гг.) снизилась в 15,6 раза — с 10,0 до 0,64 случая на 100 тыс. соответствующего населения. Частота встречаемости сифилиса в данной группе детей в 2023 г. составила 3,0 случая на 500 тыс. соответствующего населения против 10 случаев на 100 тыс. соответствующего населения в 2009 г. Следует отдельно отметить, что в этот период в рамках федеральных це-



	2009	2014	2019	2020	2021	2022	2023
Мужчины "всего"	57,6	28,6	19,3	13,7	20,7	26,3	32
Женщины "всего"	42,7	21,9	11,3	7,6	9,1	12,5	14,1
Мужчины 18 лет и старше	70,8	36	24,8	17,7	26,8	33,9	31,9
Женщины 18 лет и старше	56,7	25,7	13,7	9,3	11,1	15,3	13,9

Рис. 14. Заболеваемость сифилисом мужчин и женщин среди всего населения и среди взрослой популяции старше 18 лет в Российской Федерации, 2009, 2014 и 2019–2023 гг., на 100 тыс. соответствующего населения
Fig. 14. Syphilis incidence among men and women in the general population and in the adult population over 18 years of age in the Russian Federation, 2009, 2014 and 2019–2023, per 100 000 of the corresponding population

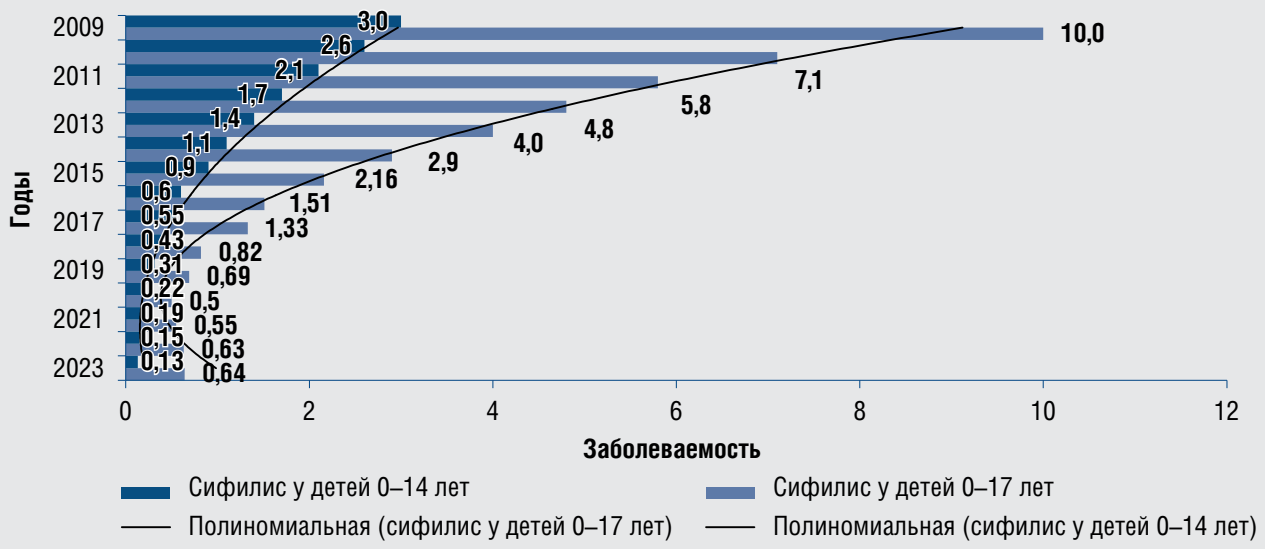


Рис. 15. Заболеваемость сифилисом в возрастной группе 0–17 лет и 0–14 лет, 2009–2023 гг., на 100 тыс. соответствующего населения
Fig. 15. Syphilis incidence in the age group 0–17 years and 0–14 years, 2009–2023, per 100 000 of the corresponding population

левых программ шло активное развитие деятельности подростковых специализированных центров, которые сыграли огромную роль в достижении положительных результатов в снижении заболеваемости сифилисом в детской возрастной популяции, особенно среди подростков (рис. 15) [10, 11].

Для полноценной оценки заболеваемости сифилисом в детской популяции 0–17 лет проведен анализ заболеваемости в разрезе возрастных категорий.

В 2023 г. заболеваемость сифилисом среди ИППП в детской возрастной группе 0–14 лет в отличие от заболеваемости сифилисом взрослого населения имела наименьший удельный вес, составляя 12% (рис. 16).

За анализируемый период заболеваемость сифилисом среди детей 0–14 лет сократилась в 20,4 раза — с 3,00 до 0,13 случая на 100 тыс. соответствующего населения, достигнув минимальных значений. Процент снижения к 2023 г. составил 95,7% по отношению к 2009 г. (см. рис. 15).

Число зарегистрированных случаев сифилиса у детей в возрасте 0–14 лет за анализируемый период снизилось с 639 до 34 случаев. К сожалению, все еще продолжается регистрация врожденного и приобретенного сифилиса среди детского контингента. Так, на долю приобретенного сифилиса приходится 7,7%, на долю врожденного сифилиса — 4,3% общего числа случаев, зарегистрированных в 2023 г. среди данной возрастной группы. Следует также отметить, что если в 2009 г. поздний врожденный сифилис (3 случая) регистрировался в детской возрастной группе 0–14 лет, то в последние годы он выявляется и у лиц в возрасте 18 лет и старше.

Доля детей, инфицированных половым путем, за анализируемый период снизилась практически на 9,0% (с 22,7 до 13,9%), при этом отмечено, что воз-

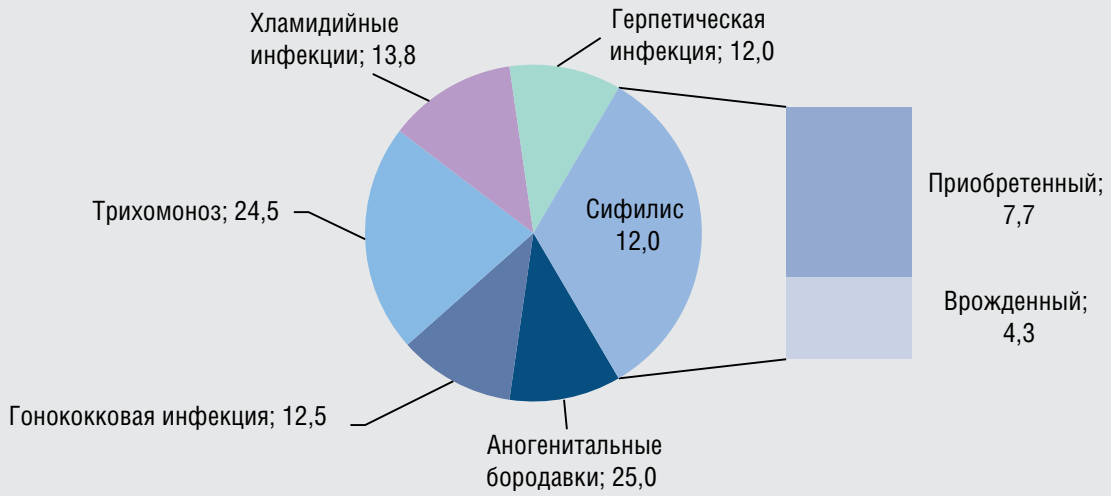
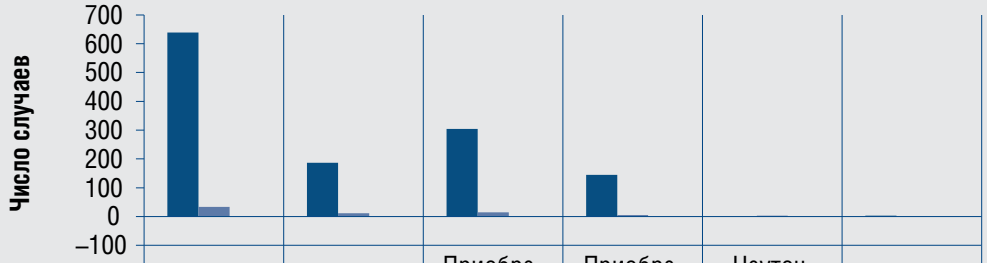


Рис. 16. Процентное соотношение числа зарегистрированных случаев ИППП в детской популяции 0–14 лет, 2023 г., на 100 тыс. соответствующего населения, %
Fig. 16. Percentage of reported STI cases in the child population 0–14 years old, 2023, per 100 000 of the corresponding population, %



	Сифилис	Ранний врожден-ный	Приобре-тенный (бытовой путь)	Приобре-тенный (половой путь)	Неуточ-ненный путь	Поздний врожден-ный
2009 г.	639	187	304	145	0	3
2023 г.	34	11	15	5	3	1
% изменения 2023 г. к 2009 г.	–94,7%	–94,1%	–95,1%	–96,6%	0,0%	–66,7%

Рис. 17. Число случаев сифилиса (все формы) в возрастной группе от 0 до 14 лет и пути инфицирования детей сифилисом, 2009 и 2023 гг., абс.
Fig. 17. Number of syphilis cases (all forms) in the 0–14 age group and routes of syphilis infection in children, 2009 and 2023, abs.

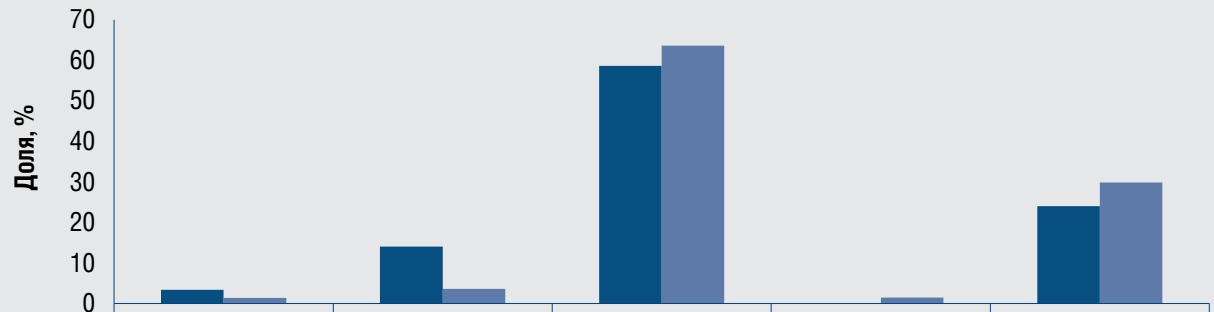
раст детей, больных сифилисом, составляет в среднем 14 лет, в то время как в 2009 г. он находился в пределах 10–14 лет. И если в 2009 г. половый путь инфицирования был установлен у 145 детей, то в 2023 г. — только у 5 детей (рис. 17).

Врожденный сифилис

В 2023 г. заболеваемость врожденным сифилисом в Российской Федерации по отношению к 2009 г. снизилась на 55,6% — с 0,9 до 0,4 случая на 100 тыс. соответствующего населения. Число раннего врожденного сифилиса сократилось с 187 случаев, зарегистрированных в 2009 г., доля которого составляла 29,3% общего числа всех случаев, выявленных среди детей 0–14 лет, до 11 случаев в 2023 г., составив 32,5%. Таким образом, доля врожденного сифилиса все еще продолжает оставаться высокой, составляя 1/3 общей заболеваемости в данной детской популяции. Оценивая заболеваемость врожденным сифилисом в расчете на 100 тыс. детей, родившихся живыми, можно констатировать, что за последние 15 лет показатель заболеваемости ранним врожденным сифилисом снизился более чем в 10 раз (с 10,6 до 0,85 случая). Если в 2009 г. на каждые 10 тыс. детей данного возраста приходился 1 ребенок с врожденным сифилисом, то в 2023 г. — 1 ребенок на 100 тыс. детей, родившихся живыми (рис. 18).

В 2009 г. врожденный сифилис регистрировался во всех федеральных округах Российской Федерации. В 2023 г. в двух федеральных округах — Южном и Уральском — случаев врожденного сифилиса зарегистрировано не было. Наибольшее число врожденного сифилиса в 2023 г. зарегистрировано в ЦФО — 5 случа-

Рис. 18. Заболеваемость врожденным сифилисом на 100 живорожденных детей и число зарегистрированных случаев раннего врожденного сифилиса
Fig. 18. Incidence of congenital syphilis per 100 live births and number of reported cases of early congenital syphilis



	Самопроизвольное прерывание беременности	Искусственное прерывание беременности	Роды	Нет сведений	Продолжающаяся беременность
2009 г.	3,4	14,1	58,6	0,0	24,0
2023 г.	1,4	3,6	63,6	1,5	29,9

Рис. 19. Исходы беременности среди женщин с вновь установленным диагнозом сифилиса в 2009 и 2023 гг., %
Fig. 19. Pregnancy outcomes among women newly diagnosed with syphilis in 2009 and 2023, %

ев раннего врожденного и 1 случай позднего врожденного сифилиса. В других федеральных округах было зарегистрировано следующее число случаев: в Северо-Западном, Северо-Кавказском, Приволжском и Дальневосточном — по одному, а в Сибирском — два.

В 2023 г. в стране было выявлено 662 случая сифилиса у беременных, что составило 3,9% общего числа женщин, больных сифилисом. Это в 9,8 раза меньше, чем было зарегистрированно в 2009 г., — 6453 беременных, доля которых была равна 17%. За исследуемый период увеличилось число женщин, состоящих на серологическом контроле и сохранивших беременность, и снизилось число самопроизвольных и искусственных прерываний беременности (рис. 19).

Однако, несмотря на удовлетворительные результаты по снижению заболеваемости врожденным сифилисом, остаются определенные проблемы [12, 13]. Раннее выявление беременных, больных сифилисом, и своевременно проведенное лечение предотвращают появление детей с врожденным сифилисом, а факт регистрации врожденного сифилиса выступает индикатором уровня недостаточного взаимодействия врачей акушеров-гинекологов и дерматовенерологов [14, 15]. В 2023 г. практически у 25% женщин с вновь установленным диагнозом, родивших детей с ранним врожденным сифилисом, заболевание было выявлено на поздних сроках беременности или в родах. Особо следует подчеркнуть, что из 11 новорожденных с ранним врожденным сифилисом 6 (55%) — это дети мигрантов из стран постсоветского пространства: из Киргизии — 5 женщин и из Узбекистана — 1 женщина. После постановки на учет в женской консультации женщины сразу выезжали за пределы Российской Федерации и возвращались в страну только перед родами, не получив полноценного лечения (рис. 20).

В результате ослабления тесного взаимодействия работы врачей акушеров-гинекологов и дерматовенерологов в ряде субъектов РФ наблюдаются существенные недочеты в наблюдении, ведении и лечении беременных, больных сифилисом. К таким недостаткам относится несоблюдение своевременности и кратности тестирования на сифилис во время беременно-

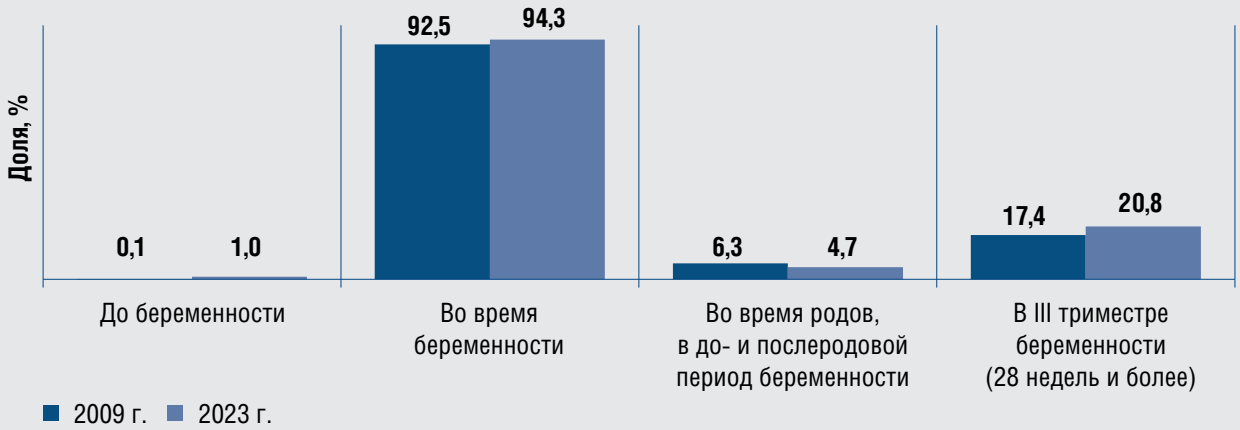


Рис. 20. Сроки установления диагноза сифилиса беременным из числа впервые взятых на учет, 2009 и 2023 гг., %
Fig. 20. Timing of syphilis diagnosis among first-time pregnant women, 2009 and 2023, %

Рис. 21. Динамические изменения заболеваемости сифилисом в популяции 15–17 лет, 2009–2023 гг., на 100 тыс. соответствующего населения, интенсивность изменения, %
Fig. 21. Dynamic changes in syphilis incidence in the population of 15–17 years old, 2009–2023, per 100 000 of the corresponding population, intensity of change, %

сти, что приводит к выявлению у детей врожденного сифилиса спустя 2–3 месяца после рождения, при обращении матери в медицинские организации по поводу нездоровья ребенка. Увеличивается число женщин, не получивших своевременно специфическое лечение сифилиса во время беременности (в 2021 г. — 7,8%; в 2022 г. — 8,5%; 2023 г. — 8,6% числа беременных с вновь установленным диагнозом). Также увеличилось число женщин, отказавшихся от лечения: в 2023 г. 24 беременные, больные сифилисом (3,6% числа беременных с вновь установленным диагнозом сифилиса), не получили специфическое лечение, что было обусловлено их личным отказом от терапии. В одном случае женщина не только отказалась сама от лечения, но и написала отказ от лечения ребенка. Обращает на себя внимание и тот факт, что более 30% женщин, у которых сифилис был диагностирован во время родов, являются иностранными гражданами-мигрантами, которые в дальнейшем не являются для проведения терапии, в том числе и ребенка.

Следует также отметить, что продолжается регистрация позднего врожденного сифилиса (2009 г. — 3 случая, 2023 г. — 1 случай) и случаев приобретенного сифилиса в группе детей в возрасте до 0–1 года (2023 г. — 2 случая), что не исключает своевременно недиагностированных случаев врожденного сифилиса.

Заболеваемость сифилисом среди подростков 15–17 лет

К наиболее уязвимой группе населения в эпидемиологическом плане относятся подростки. В 2023 г. заболеваемость сифилисом у лиц в возрасте 15–17 лет регистрировалась на уровне 3,4 случая на 100 тыс. населения данного возраста. Инфицирование у подростков в основном происходит половым путем (94,3%), доля бытового и неуточненного пути передачи инфекции составляет 5,7%. В течение 2009–2020 гг. интенсивность снижения заболеваемости в данной возрастной группе была неравнозначной, то ускоряясь, то замедляясь в соответствии с пятилетними природными циклами. Тем не менее тренд к снижению заболеваемости сохранялся постоянно, но в 2021 и 2022 гг. наблюдался среднегодовой прирост заболеваемости на 15% по сравнению с доковидным 2019 г. В 2023 г. интенсивность роста заболеваемости снизилась по отношению к предыдущему году, дав прирост всего 3%. В целом изменение уровня заболеваемости у подростков идентично таковому у взрослого населения. Вариабельность показателей заболеваемости сифилисом в течение 2021–2023 гг. в данной возрастной группе, наиболее вероятно, сопряжена с ограничительными мероприятиями в связи с COVID-19 (рис. 21).

В 2009 г. показатель заболеваемости сифилисом у девушек был в 3 раза выше такового у юношей, составляя 60,6 против 19,1 случая на 100 тыс. соответствующего населения. К 2023 г. число выявленных случаев сифилиса среди девушек сократилось в 16,2 раза (до 3,73 случая на 100 тыс. соответствующего населения), среди юношей — в 6,1 раза (до 3,15 случая на 100 тыс. соответствующего населения), достигнув минимальной разницы в показателях. Диапазон различия в показателях заболеваемости сифилисом между половыми категориями составил всего 15,6%.

Существенно изменилась и структура клинических форм сифилиса, регистрируемых у подростков. Если в 2009 г. на долю ранних форм сифилиса приходилось всего 39,1%, на долю поздних, неуточненных и других форм — 60,9%, то в 2023 г. ранние формы сифилиса регистрировались в 91,8% случаев, а все остальные формы составляли только 8,2%.

Очевидно, что такое снижение заболеваемости сифилисом в данной возрастной группе было достигнуто в результате активно проводимой лечебно-профилактической работы подростковых центров, созданных

в рамках федеральных целевых программ в годы эпидемиологического неблагополучия, что значительно повысило уровень информированности подростков по вопросам сексуального поведения в отличие от взрослых. До этого в течение более 10 лет (1990–2000 гг.) показатель заболеваемости сифилисом среди подростков был выше заболеваемости взрослого населения, а в 2023 г. уровень заболеваемости сифилисом среди подростков стал ниже аналогичного показателя взрослого населения в 6,5 раза.

Заключение

Таким образом, согласно представленному материалу можно определенно констатировать, что наблюдается тенденция к стабилизации эпидемиологической ситуации с сифилисом в целом по Российской Федерации, обусловленная регрессом показателя заболеваемости, о чем свидетельствует преобладание поздних форм сифилиса по отношению к ранним формам.

В 2023 г. появился тренд к дальнейшему снижению заболеваемости сифилисом, которая сократилась на 6,9% по отношению к 2022 г. и на 67% по отношению к 2009 г.; абсолютная убыль к предыдущему году составила 1,3 случая на 100 тыс. населения. Доказательно и то, что наблюдаемый подъем заболеваемости сифилисом в Российской Федерации был связан с ростом числа выявленных больных сифилисом среди иностранных граждан на фоне снижения заболеваемости сифилисом среди граждан России. Доля выявленных больных сифилисом среди нерезидентов на начало 2024 . составила более 1/3 общего числа зарегистрированных больных сифилисом в Российской Федерации, а заболеваемость резидентов — 10,7 случая на 100 тыс. населения, что на 39,2% ниже общей заболеваемости (17,6 случая на 100 тыс. населения) и на 67% — показателя 2009 г. (53,3 случая на 100 тыс. населения). Следует отметить, что на такую вариабильность показателя заболеваемости сифилисом в последние пять лет также оказали влияние противоэпидемические меры, связанные с предупреждением распространения COVID-19 на территории Российской Федерации.

Особо следует подчеркнуть достигнутые успехи в снижении заболеваемости сифилисом среди детской популяции 0–17 лет. К настоящему времени заболеваемость сифилисом среди детей 0–14 лет достигла минимальных значений (0,13 случая на 100 тыс. детского населения), более чем в 10 раз снизилось число случаев врожденного сифилиса (с 190 до 12 случаев за анализируемый период). В настоящее время заболеваемость врожденным сифилисом составляет 0,4 случая на 100 тыс. детского населения 0–14 лет, или менее 1 случая на 100 тыс. живорожденных детей. Многократно снизилась подростковая заболеваемость сифилисом — с 39,4 до 3,4 случая на 100 тыс. данного населения. Гендерная заболеваемость сифилисом среди подростков стала практически паритетной (юноши:девушки — 3,15:3,73) в сравнении с предыдущими годами, когда заболеваемость среди девушек превышала аналогичный показатель среди юношей в 3 раза.

И тем не менее, несмотря на достигнутые положительные результаты в стабилизации эпидемиологической ситуации, имеется ряд недостатков в проводимой работе, для устранения которых представляется необходимым усилить работу по взаимодействию со смежными специалистами, прежде всего акушерами-гинекологами, и осуществлять контроль за своевременностью, кратностью и качеством проведения скрининговых лабораторных тестов на сифилис у беременных, особенно из числа мигрантов. Также, учитывая, что подъем заболеваемости сифилисом в России был обусловлен в основном ростом числа выявленных больных среди иностранных граждан, в том числе мигрантов, следует разработать единый подход к их обследованию на сифилис с определением его сроков. Представляется целесообразным проведение обследования, лечения и дальнейшего наблюдения иностранных граждан в государственных медицинских организациях. Кроме того, необходимо установить тесное взаимодействие и организовать получение обратной связи между миграционными центрами и медицинскими организациями.

Литература/References

1. Постановление Правительства РФ от 10.05.2007 № 280 «О федеральной целевой программе “Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 годы)”», подпрограмма «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 10.05.2007 No. 280 “On the Federal Target Program “Prevention and Control of Socially Significant Diseases (2007–2012)””, Subprogram “On Measures to Prevent the Further Spread of Sexually Transmitted Diseases”. (In Russ.)] URL: https://base.garant.ru/4184672/

2. Постановление Правительства РФ от 13.11.2001 № 790 «О федеральной целевой программе “Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 годы)”», подпрограмма «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» [Resolution of the Government of the Russian Federation of 13.11.2001 No. 790 «On the Federal Target Program «Prevention and Control of Social Diseases (2002–2006)», Subprogramme «On Measures to Prevent the Further Spread of Sexually Transmitted Diseases». (In Russ.)] URL: https://base.garant.ru/12124874/

3. Распоряжение Правительства РФ от 11.12.2006 № 1706-р «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)». [Order of the Government of the Russian Federation of 11.12.2006 No. 1706-r “Prevention and Control of Socially Significant Diseases (2007–2011)”. (In Russ.)] URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4083964/

4. Приказ Минздрава России от 30.07.2001 № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 30.07.2001 No. 291 “On measures to prevent the spread of sexually transmitted infections” (In Russ.)] URL: https://base.garant.ru/4177729/

5. Приказ Минздрава России от 07.12.1993 № 286 «О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым путем». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 07.12.1993 No. 286 “On improving the control of sexually transmitted diseases”. (In Russ.)] URL: https://base.garant.ru/5365366/

6. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» за 2009–2023 гг. [Federal state statistical observation reporting form No. 9 “Information on sexually transmitted infections and contagious skin diseases” for 2011–2023. (In Russ.)]

7. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, и заразными кожными заболеваниями» за 2009–2023 гг. [Federal state statistical observation reporting form No. 34 “Information about infectious diseases, exclusively sexual manipulation and contagious skin diseases” for 2011–2023. (In Russ.)]

8. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи 2009–2023 гг. (статистические материалы). [Resources and activities of medical organizations of dermatovenereological profile. Incidence of infections, sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases 2011–2023. (Statistical materials). (In Russ.)]

9. Указ Президента РФ от 02.04.2020 № 239 «О мерах по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения на территории Российской Федерации в связи с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». [Decree of the President of the Russian Federation from 02.04.2020 No. 239 “On measures to ensure sanitary and epidemiological well-being of the population in the territory of the Russian Federation in connection with the spread of a new coronavirus infection (COVID-19)”. (In Russ.)]

10. Рахматулина М.Р., Васильева М.Ю. Подростковые специализированные центры профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем: итоги работы и перспективы развития. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;5:32–40. [Rakhmatulina MR, Vasilyeva MYu. Specialized teenager centers for prevention and treatment of sexually transmitted infections: results of operations and prospects of development. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2011;5:32–40. (In Russ.)]

11. Залевская О.В., Лосева О.К., Доля О.В. Заболеваемость сифилисом подростков как медико-социальная проблема. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(2):15–25. [Zalevskaya OV, Loseva OK, Dolya OV. The incidence of syphilis in adolescents as a medical and social problem. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2021;20(2):15–25. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20212002115

12. Береснева Т.А. Эпидемиологические аспекты раннего врожденного сифилиса. Международный журнал экспериментального образования. 2015;12(4):475–477. [Beresneva TA. Epidemiologic aspects of early congenital syphilis. International Journal of Experimental Education. 2015;12(4):475–477. (In Russ.)]

13. Борисенко К.К., Лосева О.К., Доля О.В., Туманова Е.Л. Ранний врожденный сифилис: клиника, патоморфология, диагностика, лечение, профилактика. РМЖ. Медицинское обозрение. 1998;6(15):17–19. [Borisenko KK, Loseva OK, Dolya OV, Tumanova EL. Early congenital syphilis: clinic, pathomorphology, diagnosis, treatment, prevention. RMZ. Medical Review. 1998;6(15):17–19. (In Russ.)]

14. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “дерматовенерология”». [Order of the Ministry of Health of Russia from 15.11.2012 No. 924n “On approval of the order of medical care to the population on the profile “dermatovenerology””. (In Russ.)]

15. Приказ Минздрава России от 12.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “акушерство и гинекология”». [Order of the Ministry of Health of Russia from 12.11.2012 No. 572n “On Approval of the Procedure for the provision of medical care to the population on the profile “obstetrics and gynecology””. (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 — Л.Е. Мелехина, Е.Ю. Новоселова; написание текста статьи — 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 — Lidia E. Melekhina, Elena Yu. Novoselova; text of the article — Lidia E. Melekhina.

Информация об авторах

***Новоселова Елена Юрьевна** — руководитель группы научно-организационного отдела; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1907-2592; eLibrary SPIN: 6955-5842; 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** — Head of the Group of the Scientific and Organizational Department; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1907-2592; eLibrary SPIN: 6955-5842; 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: 14.11.2024
Принята к публикации: 19.01.2025
Опубликована онлайн: 27.01.2025

Submitted: 14.11.2024
Accepted: 19.01.2025
Published online: 27.01.2025

https://doi.org/10.25208/vdv16830

Системная терапия псориаза и псориатического артрита: алгоритмы назначения

© Хобейш М.М.*, Соколовский Е.В.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Статья содержит обобщение современных литературных данных и личного многолетнего опыта авторов по ведению больных псориазом и псориатическим артритом. Подробно разбираются возможности назначения различных лекарственных средств для системной терапии исходя из клинической ситуации, вопросы мониторирования и оценки эффективности терапии, механизм переключения терапии с одного фармакологического препарата на другой. Проведение терапии больных псориазом предполагает решение сложных вопросов выбора препаратов в зависимости от многих факторов. Определение алгоритмов назначения системной терапии — важный вопрос, определяющий эффективность и безопасность лечения и влияющий на прогноз развития заболевания и качество жизни пациента.

Ключевые слова: **псориаз; псориатический артрит; системная терапия; алгоритмы назначения**

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

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

Для цитирования: Хобейш М.М., Соколовский Е.В. Системная терапия псориаза и псориатического артрита: алгоритмы назначения. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):28–49. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16830

CC BY NC

https://doi.org/10.25208/vdv16830

Systemic therapy of psoriasis and psoriatic arthritis: assignment algorithms

© Marianna M. Khobeysh*, Evgeny V. Sokolovskiy

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

The article contains a review of modern literature data and the authors' personal long-term experience in treating patients with psoriasis and psoriatic arthritis. The possibilities of prescribing various drugs for systemic therapy based on the clinical situation, issues of monitoring and evaluating the effectiveness of therapy, and the mechanism for switching therapy from one pharmacological medication to another are discussed in detail. Therapy of patients with psoriasis requires solving the complex issue of drug selection, which depends on many factors. The choice of systemic therapy algorithm is an important issue that determines the effectiveness and safety of treatment, influences the prognosis of the disease and the patient's quality of life.

Keywords: **psoriasis; psoriatic arthritis; systemic therapy; prescription algorithms**

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

Funding source: the manuscript was prepared and published by financing at the place of work of the authors.

For citation: Khobeysh MM, Sokolovskiy EV. Systemic therapy of psoriasis and psoriatic arthritis: assignment algorithms. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):28–49. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16830

Введение

Высокая распространенность псориаза, неуклонный рост заболеваемости и развитие тяжелых форм болезни, приводящих к ухудшению общего прогноза у пациентов, развитию психологических и социальных проблем, — все эти современные особенности заболевания придают вопросам терапии псориаза особую актуальность и значимость.

Псориаз и псориатический артрит оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов в связи с активным прогрессирующим, а в ряде случаев инвалидизирующим поражением опорно-двигательного аппарата и часто непрерывно-рецидивирующим, резистентным к проводимой терапии псориатическим поражением кожи [1–3].

В последнее время дерматовенерологами и ревматологами активно обсуждаются в качестве серьезной и практически значимой клинической проблемы коморбидные заболевания при псориазе [2, 4, 5]. Безусловно, особого внимания заслуживает метаболический синдром — симптомокомплекс, включающий артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, абдоминальное ожирение. В случае метаболического синдрома у пациентов создаются условия для высокого кардиоваскулярного риска. Особенно это характерно для молодых пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и активным, прогрессирующим псориатическим артритом, что снижает результативность терапии, а также приводит к уменьшению продолжительности жизни [6]. Согласно данным исследований, патогенетически обоснованная терапия псориаза, псориатического артрита генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и, вероятно, таргетными небиологическими средствами в значительной степени снижает риск осложнений коморбидного фона [7, 8].

Проведение терапии больным псориазом предполагает решение сложных вопросов выбора препаратов в зависимости от многих факторов. Алгоритмы назначения системной терапии — рекомендации, определяющие эффективность и безопасность лечения и влияющие на прогноз развития заболевания и качество жизни пациентов.

Системная терапия псориаза и псориатического артрита

Согласно актуализированным клиническим рекомендациям «Псориаз» (2023), разработанным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и одобренным Научно-практическим советом Минздрава России, следует выделять следующие клинические формы: вульгарный псориаз, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия и псориатический артрит (артропатический псориаз) [9, 10]. Внутри этих основных форм различают варианты псориаза, имеющие свои особенности: каплевидный, инверсный, себорейный, ладонно-подошвенный, экссудативный — разновидности вульгарного псориаза; генерализованный пустулезный псориаз, ладонно-подошвенный пустулезный псориаз, акродерматит стойкий пустулезный — различные проявления пустулезной формы.

В данной классификации псориаза отсутствует псориатическая ониходистрофия — изменение ногтевых пластин, наблюдающееся при различных формах заболевания и имеющее достаточно широкий спектр клинических проявлений [11, 12].

Псориатическое поражение ногтевых пластин, особенно кистей, значительно снижает качество жизни пациентов и в ряде случаев является определяющим фактором в выборе терапии для пациента с псориазом. Кроме того, псориатическую ониходистрофию рассматривают в качестве одного из предикторов псориатического артрита, а также одного из факторов неблагоприятного прогноза заболевания [13]. В настоящее время существуют убедительные данные о том, что псориатическая ониходистрофия может быть ранним признаком развивающегося псориатического артрита — энтезита или периферического артрита. Доказано, что в этих случаях воспалительный процесс в дорзальном энтезисе, дистальном межфаланговом суставе распространяется на прилегающие мягкие ткани и зону роста ногтевых пластин [14, 15]. Наличие псориатической ониходистрофии позволяет врачу-дерматовенерологу проявить настороженность в отношении субклинических проявлений псориатического артрита, а также выбрать правильную проактивную тактику в отношении его диагностики и лечения.

Одна из самых сложных клинических форм псориаза — псориатический артрит. В клинических рекомендациях «Артропатический псориаз. Псориатический артрит» (2024), разработанных Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и Ассоциацией ревматологов России, псориатический артрит определяется как «хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое может наблюдаться у больных с псориазом». При псориатическом артрите главным образом наблюдается «воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также может наблюдаться воспаление в аксиальных структурах — телах позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленениях (сакроилиит)» [16].

В настоящее время нередко описывают парадоксальный псориаз [10, 17–20], под которым понимают случаи развития псориаза (любой его клинической формы — бляшечной, пустулезной, псориатического артрита) или значимое ухудшение существующих проявлений, изменение морфологии или локализации сыпи как проявление нежелательных явлений на фоне проводимой терапии ГИБП пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями: псориазом и псориатическим артритом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, воспалительными заболеваниями кишечника, ювенильным идиопатическим артритом, болезнью Бехчета и т.д. Более половины всех случаев парадоксального псориаза представлено ладонно-подошвенным пустулезным псориазом [19]. ГИБП, спровоцировавший развитие парадоксального псориаза, обычно отменяют. Терапевтическая тактика дальнейшего ведения пациентов с парадоксальным псориазом не имеет каких-либо отличий: назначение лечения соответствует рекомендациям, которые применяются и целесообразны при развившемся вульгарном, пустулезном псориазе или псориатическом артрите.

Современное представление о псориазе как хроническом иммуноассоциированном заболевании, для которого характерны иммунные реакции в дерме и энтезисах, синовиальных оболочках, а также дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами,

хемокинами, позволяет значительно улучшить терапию заболевания, повысить ее эффективность и перейти от симптоматического лечения к патогенетическому.

Патогенетической основой развития псориаза и псориатического артрита является активация механизмов клеточного иммунитета в коже и синовии, энтезисе у лиц с врожденной предрасположенностью под воздействием провоцирующих факторов [21]. Развивающаяся при этом гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкины (IL-12, IL-23, IL-17, IL-1, IL-1ß, IL-6) и хемокины, приводит к дисбалансу ключевых про- и противовоспалительных медиаторов. Этот дисбаланс лежит в основе дебюта заболевания или последующего развития его рецидивов. В связи с этим провоспалительные цитокины и хемокины рассматриваются как подходящие «мишени», воздействуя на которые можно контролировать это иммуноассоциированное заболевание, добиваться стойкой ремиссии как кожного, так и суставного процессов, улучшать общий прогноз, уменьшая риски коморбидных заболеваний [22].

Современная патогенетическая терапия псориаза заключается в применении супрессивных методов, направленных на подавление иммунных реакций в дерме, синовии, энтезе и устранение дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами, хемокинами.

При назначении лечения больному псориазом, псориатическим артритом важно учитывать все факторы, определяющие характер терапии.

Выбор терапии для пациента с псориазом, псориатическим артритом зависит:

- от степени распространенности и тяжести, особенностей локализации псориатического поражения кожи;
- степени тяжести и активности псориатического артрита, наличия факторов неблагоприятного прогноза и функциональных нарушений;
- степени тяжести псориатической ониходистрофии;
- особенностей коморбидного фона;
- степени снижения качества жизни в связи с заболеванием.

Степень тяжести псориатического поражения кожи определяется по следующим показателям:

- индекс общей площади поражения кожи псориазом — BSA (Body Surface Area), % [23];
- индекс оценки тяжести и распространенности псориаза — PASI (Psoriasis Area Severity Index) [9];
- оценка функционального показателя качества жизни у больных псориазом — дерматологический индекс качества жизни — DLQI (Dermatology Life Quality Index) [9].

Степень тяжести псориатической ониходистрофии определяется по индексу NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) [23].

Степень тяжести псориатического артрита оценивают:

- по числу болезненных суставов из 68;
- числу припухших суставов из 66;
- энтезиальному индексу LEI (Leeds Enthestis Index) или количеству точек энтезов;
- числу пальцев с дактилитом [16, 24];
- индексу активности псориатического артрита DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) [16, 24];
- индексу активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosingpondylitis Disease Activity Index) [16, 24];
- оценке активности псориатического артрита пациентом и врачом, а также выраженности боли по Визуальной аналоговой шкале, мм [16, 24];
- наличию деструктивных изменений опорно-двигательного аппарата при рентгенологическом или МРТ-исследовании;
- наличию функциональных нарушений;
- качеству жизни у больных псориатическим артритом по данным анкеты оценки здоровья HAQ (Health Activity Questionnaire) [16, 24].

Выбор показателя (комбинации показателей) для оценки определяется согласно общепринятому подходу, изложенному в действующих соответствующих клинических рекомендациях. Кроме того, опытный врач имеет возможность самостоятельно выбрать определяемые дополнительные критерии для повышения объективности оценки клинического состояния пациента. Рациональный подход предполагает фиксацию динамики величины показателей (изначально и при проведении терапии) в истории болезни, поскольку только такой подход обеспечивает объективизацию оценки эффективности терапии и может быть инструментом правовой защиты врача в случае возникновения конфликтных ситуаций.

Самая часто встречающаяся клиническая форма заболевания — вульгарный (бляшечный) псориаз. На сегодняшний день принято оценивать его степень тяжести [25–27] по следующим показателям:

- легкий псориаз — BSA $\leq$ 10 или PASI $\leq$ 10, индекс качества жизни DLQI $\leq$ 10;
- среднетяжелый и тяжелый — BSA > 10 или PASI > 10, индекс качества жизни DLQI > 10.

Для лечения пациентов с легким (ограниченным) вульгарным псориазом рекомендуется элиминация основных провоцирующих факторов (лечение острых и хронических инфекций, коррекция психоэмоционального фона, отмена лекарственных средств, способных провоцировать экзацербацию псориаза, и т.д.) и обычно достаточно патогенетически обоснованной наружной терапии. При резистентности ограниченных псориатических проявлений к наружным средствам возможна комбинация их с фототерапией, но в случае неэффективности должна назначаться системная иммуносупрессивная терапия [25].

Определенные («проблемные») локализации ограниченного псориаза, а именно поражение в области открытых участков кожи, вовлечение в процесс большей площади волосистой части головы, гениталий, ладоней и подошв, выраженная псориатическая ониходистрофия (особенно ногтевых пластин кистей), могут быть поводом для назначения системного лечения даже при небольшой площади поражения, так как часто они приводят к значительному снижению качества жизни пациентов [25].

Для лечения среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза рекомендуется системная иммуносупрессивная терапия и системная фотохимиотерапия. Системная терапия считается обязательной и в случае тяжелых клинических форм, таких как экссудативный, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия, псориатический артрит, акродерматит стойкий пустулезный [27].

Традиционные (получившие в зарубежной литературе название «базисные») средства и методы системной иммуносупрессивной терапии псориаза (метотрексат, циклоспорин, ацитретин, системная фотохимиотерапия), псориатического артрита (глюкокортикостероиды для внутрисуставного введения, метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид) имеют ряд ограничений при назначении. В частности, коморбидные заболевания у больных псориазом, псориатическим артритом, такие как метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая дистрофия печени, воспалительные заболевания кишечника и т.д., часто являются препятствием для назначения базисной системной иммуносупрессивной терапии [25].

При отсутствии клинического эффекта от применения базисных системных методов терапии, включая циклоспорин и ретиноиды (отсутствует регистрация системных ретиноидов в государственном регистре лекарственных средств, но препараты этой группы рекомендованы для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза в Федеральных клинических рекомендациях Минздрава России «Псориаз» (2023) для лечения псориаза (взрослым)), метотрексат (детям с 3 лет и взрослым) и ПУВА-терапию (взрослым), либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению пациентам с распространенными высыпаниями (псориазом средней и тяжелой степени тяжести) рекомендуется «назначение селективных (таргетных) иммунодепрессантов (ингибитор фосфодиэстеразы-4 (апремиласт), блокаторов янус-киназ (тофацитиниб), а также иммунодепрессантов, являющихся ГИБП по способу производства, — ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), ингибиторы различных интерлейкинов» [9] (табл. 1).

Таблица 1. Особенности применения основных базисных иммуносупрессивных препаратов для лечения различных форм псориаза, псориатического артрита
Table 1. Features of the use of the main basic immunosuppressive drugs for the treatment of various forms of psoriasis, psoriatic arthritis

Модель пациента	Противопоказания	Особые указания	Нежелательные явления
		Циклоспорин	
Среднетяжелый и тяжелый вульгарный (в том числе каплевидный — после санации очагов инфекции, экссудативный, инверсный, ладонно-подошвенный), ладонно-подошвенный пустулезный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз, эритродермия	«Повышенная чувствительность к циклоспорину и к другим компонентам препарата» [52].	«В период лечения необходимы постоянный контроль лабораторных показателей функции печени и почек, а также определение концентрации липидов в сыворотке крови (до начала лечения и после первого месяца лечения, далее — 1 раз / 2 мес), контроль артериального давления. При повышении артериального давления рекомендуется проведение антигипертензивной терапии. Может вызывать гиперкалиемию или дефицит магния, поэтому прежде всего при выраженных нарушениях функции почек необходимо контролировать уровень калия и магния в плазме крови, избегать избыточного поступления калия в организм (с пищей, калийсберегающими препаратами). При применении одновременно с другими иммунодепрессантами имеется риск чрезмерного иммуносупрессивного действия, что может привести к развитию инфекции или лимфом. При приеме препарата необходимы регулярное обследование кожи и гистологический контроль подозрительных участков» [52]	«Нежелательные явления имеют дозозависимый характер. Со стороны почек: наиболее часто (особенно в первые недели лечения) — осложнения, связанные с повышением содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови (эти явления связаны с функциональными изменениями почек, зависят от дозы и уменьшаются при ее снижении). Со стороны системы кроветворения: анемия; редко — лейкопения; в единичных случаях — тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия. Дерматологические реакции: часто — гипертрихоз; редко — сыпь, выпадение волос, аллергические кожные реакции, покраснение кожи, зуд. Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — артериальная гипертензия; редко — ишемическая болезнь сердца. Со стороны иммунной системы возможны злокачественные и лимфопролиферативные нарушения. Во время терапии псориаза возможны доброкачественные лимфопролиферативные нарушения, а также В- и Т-клеточные лимфомы, которые могут разрешаться при отмене приема препарата. Со стороны пищеварительной системы: часто — анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, гиперплазия десен, нарушение функции печени (сопровождается повышением уровня билирубина и активности печеночных ферментов в сыворотке крови); редко — панкреатит. Со стороны костно-мышечной системы: редко — мышечные судороги, мышечные боли, мышечная слабость. Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто — тремор, усталость, парестезии (в основном в первые недели терапии); редко — моторная полиневропатия, признаки энцефалопатии (судороги, заторможенность, дезориентация, психомоторное возбуждение, нарушение сна, зрительные нарушения, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия). Со стороны обмена веществ: часто — небольшое обратимое повышение содержания липидов в сыворотке крови; редко — повышение массы тела, гипергликемия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомагниемия» [52]

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Модель пациента	Противопоказания	Особые указания	Нежелательные явления
		Метотрексат	
Среднетяжелый и тяжелый вульгарный (в том числе экссудативный, ладонно-подошвенный), ладонно-подошвенный пустулезный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз, акродерматит стойкий пустулезный, эритродермия, псориатический артрит (периферический артрит, энтезит, дактилит) низкой активности без функциональных нарушений и факторов неблагоприятного прогноза, псориатическая ониходистрофия	«Беременность и период кормления грудью, выраженные изменения функции почек и печени, гематологические расстройства (такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия), острая стадия инфекционных заболеваний, синдром иммунодефицита, повышенная чувствительности к метотрексату или другим составным компонентам таблетки, дети до 3 лет. С осторожностью: при асците, выпоте в плевральную полость, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, обезвоживании, подагре или нефролитиазе в анамнезе, ранее проводившейся лучевой терапии или химиотерапии, инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы» [53]	«Не следует применять при асците, плевральном выпоте, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, подагре или нефропатии (в том числе в анамнезе). Не рекомендуется применять у пациентов с ветряной оспой (в том числе недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями. Перед началом терапии и на фоне проводимого лечения следует контролировать картину периферической крови, функцию печени и почек, осуществлять рентгенографию грудной клетки. Назначают исследования с целью исключения туберкулеза и вирусных гепатитов. Развернутый общий анализ крови следует делать не реже 1 раза/мес, а лабораторные исследования функции печени или почек — не реже 1 раза / 1–2 мес. В случае продолжительного лечения, особенно тяжелых форм псориаза, включая псориатический артрит, вследствие возможного гепатотоксического действия метотрексата, учитывая, что фиброзные и/или цирротические изменения могут развиваться на фоне нормальных печеночных проб, необходимо их исключать (эластометрическое исследование печени, биопсия печени). У пациентов без факторов риска это следует делать до достижения суммарной кумулятивной дозы 1,0–1,5 г; на фоне присутствия таких факторов риска, как злоупотребление алкоголем, персистирующее повышение активности печеночных трансаминаз, хронический вирусный гепатит, семейный анамнез заболевания печени, а также для пациентов с менее значимыми факторами риска, такими как сахарный диабет, ожирение, анамнестические данные о воздействии гепатотоксических лекарственных средств / химических веществ, биопсия печени должна быть выполнена через 2–4 месяца после начала лечения. После достижения суммарной кумулятивной дозы 1,0–1,5 г рекомендуются повторное эластометрическое исследование или биопсия печени» [53]	«Со стороны системы кроветворения: анемия (в том числе апластическая), тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, лимфопролиферативные заболевания, гипогаммаглобулинемия, лимфаденопатия. Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, гингивит, фарингит, энтерит, эрозивно-язвенные поражения и кровотечение из ЖКТ (в том числе мелена, гематемезис), гепатотоксичность (острый гепатит, фиброз и цирроз печени, печеночная недостаточность, гипоальбуминемия, повышение активности печеночных трансаминаз), панкреатит. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, дизартрия, афазия, гемипарез, парез, судороги; при использовании в высоких дозах — транзиторное нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность; необычная краниальная чувствительность, энцефалопатия (в том числе лейкоэнцефалопатия). Со стороны органа зрения: конъюнктивит, нарушение зрения (в том числе преходящая слепота). Со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит, перикардиальный выпот, снижение артериального давления, тромбоэмболия (в том числе артериальный тромбоз, тромбоз церебральных сосудов, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, тромбофлебит, легочная эмболия). Со стороны дыхательной системы: редко — фиброз легких, дыхательная недостаточность, альвеолит, интерстициальный пневмонит (в том числе фатальный), хроническая обструктивная болезнь легких, симптомы потенциально серьезной интерстициальной пневмонии — сухой непродуктивный кашель, отдышка, лихорадка. Со стороны мочеполовой системы: тяжелая нефропатия или почечная недостаточность, азотемия, цистит, гематурия, протеинурия, нарушение сперматоовогенеза, транзиторная олигоспермия, снижение либидо, импотенция, дисменорея, вагинальные выделения, гинекомастия, бесплодие, выкидыш, гибель плода, дефекты развития плода. Со стороны кожных покровов: эритематозная сыпь, зуд кожи, крапивница, фоточувствительность, нарушение пигментации кожи, алопеция, экхимоз, телеангиоэктазия, угри, фурункулез, мультиформная эритема (в том числе синдром Стивенса–Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, изъязвление и некроз кожи, эксфолиативный дерматит. При лечении псориаза — ощущение жжения кожи, болезненные эрозивные бляшки на коже. Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, остеопороз, остеонекроз, переломы. Новообразования: лимфома (в том числе обратимая). Общие реакции: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, аллергический васкулит, синдром лизиса опухоли, некроз мягких тканей, внезапная смерть, угрожающие жизни оппортунистические инфекции (в том числе пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция, сепсис), нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз; инфекции, вызванные *Herpes zoster* и *H. simplex* (в том числе диссеминированный герпес), сахарный диабет, повышенная потливость» [53]

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Модель пациента	Противопоказания	Особые указания	Нежелательные явления
		Ацитретин*	
Ладонно-подошвенный вульгарный, ладонно-подошвенный пустулезный, среднетяжелый, тяжелый вульгарный псориаз (в том числе инверсный псориаз)	«Выраженные нарушения функции почек и/или печени, гиперлипидемия; одновременное применение с тетрациклинами, ретинолом (витамином А), другими ретиноидами, метотрексатом; планирование беременности (1,5 года), беременность, период лактации, повышенная чувствительность к ацитретину или другим ретиноидам» [54]	«До начала и в период применения, а также в течение 3 месяцев после отмены следует контролировать функцию печени. В период лечения необходим контроль следующих параметров: холестерин, триглицериды в сыворотке натощак (особенно при нарушениях липидного обмена, сахарном диабете, ожирении, хроническом алкоголизме, а также при проведении длительной терапии), уровень гликемии у пациентов с сахарным диабетом; у детей — показатели роста и развития костей. Применение у детей оправдано в случаях неэффективности альтернативных способов лечения. До настоящего времени все последствия терапии ацитретином не установлены» [54]	«Дерматологические реакции: сухость слизистых оболочек, хейлит, трещины в углах рта, истончение и шелушение кожи по всему телу, алопеция, хрупкость ногтей, паронихия, фотосенсибилизация. Со стороны центральной нервной системы: головные боли, нарушение сумеречного зрения, конъюнктивит. Со стороны костно-мышечной системы: боли в костях и мышцах, гиперостоз и кальциноз тканей. Со стороны лабораторных показателей: транзиторное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, гиперкальциемия, увеличение концентрации тиреоглобулина и холестерина в плазме крови» [54]

* Отсутствует регистрация системных ретиноидов в государственном регистре лекарственных средств, но препараты этой группы рекомендованы для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза в Федеральных клинических рекомендациях Минздрава России «Псориаз» (2023).

Алгоритм назначений для лечения псориатического артрита определяется в зависимости:

- от клинического фенотипа (периферический артрит, дактилит, энтезит, спондилит);
- наличия факторов неблагоприятного прогноза — полиартрита (число болезненных или припухших суставов ≥ 5), эрозии при рентгенологическом исследовании, увеличения острофазовых показателей (СОЭ/СРБ), дактилита, псориатической ониходистрофии, функциональных нарушений;
- уровня клинической активности [16] (табл. 2–6).

Для терапии пациентов с псориатическим артритом нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используют совместно с иммунодепрессантами и/или внутрисуставным введением глюкокортикостероидов [16]. У пациентов с моно-олигоартритом длительность приема НПВП в режиме монотерапии не должна превышать 1 месяц, и в случае сохранения активности необходима комбинация с иммунодепрессантами (метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином). У пациентов с преимущественным поражением энтезисов и/или при наличии спондилита эффект от приема НПВП оценивают через 4–12 недель. При наличии ответа на терапию прием НПВП продолжают, при отсутствии — используют другие лекарственные препараты (селективные иммунодепрессанты — ингибиторы ФНО-α или интерлейкинов).

В ряде клинических случаев возможно внутрисуставное использование глюкокортикостероидов в низких дозах, если другой возможности блокировать воспаление нет. Обычно внутрисуставное введение глюкокортикостероидов назначают пациентам с псориатическим артритом в сочетании с приемом НПВП и противоревматических препаратов и/или иммунодепрессантов для быстрого подавления воспалительных изменений в суставах, энтезах и достижения клинического улучшения [28, 29].

В случае недостаточной эффективности ранее проводившейся терапии метотрексатом или иммунодепрессантами (лефлуномидом, сульфасалазином, апремиластом, тофацитинибом, упадацитинибом) пациентам с псориатическим артритом, в том числе:

- с периферическим артритом (полиартритом или моно/олигоартритом) и факторами неблагоприятного прогноза в сочетании с функциональными нарушениями;
- острыми множественными дактилитами (вовлечение 3 пальцев и более) с функциональными нарушениями, не достигших ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения метотрексатом или иммунодепрессантами, внутрисуставным введением глюкокортикостероидов в течение ≥ 3–6 месяцев;
- множественными энтезитами с функциональными нарушениями при отсутствии эффекта от НПВП в сочетании с внутрисуставным введением глюкокортикостероидов в течение 4–12 недель;
- активным спондилитом с функциональными нарушениями при отсутствии эффекта от НПВП в течение 4–12 недель,

показана терапия ингибиторами ФНО-α (инфликсимабом, адалимумабом, этанерцептом, голимумабом, цертолизумаба пэголом) или ингибиторами интерлейкинов (устекинумабом, секукинумабом, иксекизумабом, нетакимабом, гуселькумабом, рисанкизумабом) [16] (см. табл. 1).

Не все базисные системные иммуносупрессивные препараты, рекомендованные для лечения псориаза, эффективны при псориатическом артрите, и не все препараты, используемые для лечения псориатического артрита (в частности, сульфасалазин, лефлуномид), приводят к разрешению псориатического поражения кожи, что значительно осложняет лечение пациентов с тяжелым кожным поражением и активным прогрессирующим псориатическим артритом [23].

Критерии оценки эффективности системной иммуносупрессивной небиологической терапии определяются как «отсутствие улучшения кожного процесса на 50%

Таблица 2. Градации клинической активности псориатического артрита
Table 2. Grading clinical activity of psoriatic arthritis

Формы поражения суставов	Клиническая категория		
	Низкая	Умеренная	Высокая
Периферический артрит	Число болезненных или припухших суставов < 5. Отсутствие рентгенологических деструкций и функциональных нарушений. Минимальные нарушения качества жизни	Число болезненных или припухших суставов ≥ 5. Единичные рентгенологические деструкции, умеренные функциональные нарушения. Умеренное нарушение качества жизни	Число болезненных или припухших суставов ≥ 5. Распространенные рентгенологические деструкции и выраженные функциональные нарушения. Выраженное нарушение качества жизни. Отсутствие ответа на стандартную терапию
Поражение позвоночника	Слабая боль в позвоночнике. Отсутствие функциональных нарушений	Выраженная боль в позвоночнике — BASDAI > 4. Функциональные нарушения	Выраженная боль в позвоночнике — BASDAI > 4. Отсутствие ответа на стандартную терапию
Энтезит	Вовлечено 1–2 точки энтезов. Нет ухудшения функции	Вовлечено > 2 точек энтезов или ухудшение функции	Вовлечено > 2 точек энтезов или ухудшение функции. Отсутствие ответа на стандартную терапию
Дактилит	Незначительная боль или отсутствие боли. Нормальная функция	Эрозии суставов или ухудшение функции	Эрозии суставов, отсутствие ответа на стандартную терапию

Таблица 3. Лечение периферического артрита
Table 3. Treatment of peripheral arthritis

Активность периферического артрита	Лечение	Уровень доказательности
Низкая, без факторов неблагоприятного прогноза	НПВП	A
	Глюкокортикостероиды (вводимые внутрисуставно)	C
Умеренная или высокая, при наличии факторов неблагоприятного прогноза	Метотрексат	A
	Сульфасалазин	A
	Лефлуномид	A
	Циклоспорин	B
	Инфликсимаб	A
	Адалимумаб	A
	Этанерцепт	A
	Голимумаб	A
	Цертолизумаба пэгол	A
	Апремиласт	A
	Тофацитиниб	A
	Упадацитиниб	A
	Секукинумаб	A
	Нетакимаб	A
	Иксекизумаб	A
	Устекинумаб	A
	Гуселькумаб	A
	Ризанкизумаб	A

и более от исходного состояния (т.е. не достигнут PASI 50) или уменьшение индекса качества жизни (DLQI) менее чем на 5 баллов) после проведения лечения как минимум одним из следующих методов и средств» [23]:

- системная фотохимиотерапия (ПУВА), продолжительность — не менее 4–6 недель;
- метотрексат (доза — не менее 15 мг/нед, продолжительность — не менее 6–8 недель);
- циклоспорин (доза — не менее 5 мг/кг массы тела/сут, продолжительность — не менее 6–8 недель);
- ацитретин (доза — не менее 0,3–0,5 мг/кг массы тела/сут, продолжительность — не менее 6–8 недель);
- апремиласт (доза — 60 мг/сут, продолжительность — не менее 6–8 недель);
- тофацитиниб (доза — 20 мг/сут, продолжительность — не менее 6–8 недель).

«Универсальность» выраженного положительного клинического эффекта при применении таргетных биологических и небиологических препаратов по отношению к кожному и суставному процессам делает эти средства предпочтительными у пациентов с наличием среднетяжелого, тяжелого псориаза и псориатическим поражением опорно-двигательного аппарата.

Для лечения пациентов с различными клиническими особенностями среднетяжелого и тяжелого псориаза, псориатического артрита рекомендуются

Таблица 4. Лечение спондилита
Table 4. Treatment of spondylitis

Активность спондилита	Лечение	Уровень доказательности
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП и противоревматические препараты	A
	Физиотерапия, лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов	C
Умеренная или высокая в сочетании с функциональными нарушениями	Инфликсимаб	A
	Адалимумаб	A
	Этанерцепт	A
	Голимумаб	A
	Цертолизумаба пэгол	A
	Секукинумаб	A
	Нетакимаб	A
	Иксекизумаб	A
	Устекинумаб	A
	Гуселькумаб	A
	Тофацитиниб	A
	Упадацитиниб	A

Таблица 5. Лечение энтезита
Table 5. Treatment of entesitis

Активность энтезита	Лечение	Уровень доказательности
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП и противоревматические препараты	C
	Глюкокортикостероиды (внутрисуставно)	C
	Физиотерапия	C
Умеренная или высокая в сочетании с функциональными нарушениями	НПВП и противоревматические препараты	C
	Метотрексат	B
	Сульфасалазин	B
	Инфликсимаб	A
	Адалимумаб	A
	Этанерцепт	A
	Голимумаб	A
	Цертолизумаба пэгол	A
	Апремиласт	A
	Тофацитиниб	A
	Упадацитиниб	A
	Секукинумаб	A
	Нетакимаб	A
	Иксекизумаб	A
	Устекинумаб	A
	Гуселькумаб	A
	Ризанкизумаб	A

селективные (таргетные) ГИБП и небиологические средства. На сегодняшний день именно эти препараты наиболее перспективны в группе иммунодепрессивных средств для лечения псориаза, псориатического артрита.

Терапия ГИБП и селективными (таргетными) иммуносупрессивными средствами отличается от «традиционной» иммуносупрессивной: механизмом действия (избирательным воздействием на ключевые звенья патогенеза псориаза); быстрым началом действия и высокой эффективностью; возможностью приостановить прогрессию, предотвратить развитие суставных и костных деструкций, инвалидизацию; благоприятным соотношением «риск/польза»; возможностью долгосрочного контроля над заболеванием.

ГИБП и небиологические селективные (таргетные) иммуносупрессивные средства, зарегистрированные на территории Российской Федерации к 2025 г. для лечения псориаза и псориатического артрита, включают следующие группы:

1) ГИБП — ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол);

2) ГИБП — ингибиторы отдельных интерлейкинов (ингибитор IL-12, 23/p40 — устекинумаб; ингибиторы IL-17A — секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб; ингибиторы IL-23/p19 — гуселькумаб, рисанкизумаб);

3) ингибиторы киназ (тофацитиниб — ингибитор янус-киназ 1, 2, 3 и тирозин-киназы 2; упадацитиниб — ингибитор янус-киназы 1);

4) ингибитор фосфодиэстеразы (апремиласт — ингибитор фосфодиэстеразы 4).

Таблица 6. Лечение дактилита
Table 6. Treatment of dactylitis

Активность дактилита	Лечение	Уровень доказательности
Поражение ограниченного числа пальцев, без эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП и противоревматические препараты, антиметаболиты (метотрексат)	C
	Глюкокортикостероиды (внутрисуставно)	C
Поражение многих пальцев, появление эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП и противоревматические препараты	C
	Глюкокортикостероиды (внутрисуставно)	C
	Метотрексат	B
	Сульфасалазин	B
	Лефлуномид	B
	Апремиласт	A
	Тофацитиниб	A
	Упадацитиниб	A
	Инфликсимаб	A
	Адалимумаб	A
	Этанерцепт	A
	Голимумаб	A
	Цертолизумаба пэгол	A
	Секукинумаб	A
	Нетакимаб	A
	Иксекизумаб	A
	Гуселькумаб	A
	Ризанкизумаб	A

Терапия ГИБП показана следующим пациентам с псориазом, псориатическим артритом [23]:

- «возраст ≥ 18 лет, кроме этанерцепта (с 6 лет), адалимумаба (с 4 лет), устекинумаба (с 6 лет), секукинумаба (с 6 лет), иксекизумаба (с 12 лет);
- среднетяжелая или тяжелая форма псориаза (BSA > 10%, PASI > 10, DLQI > 10) при неэффективности предшествующей системной иммуносупрессивной небиологической терапии (критерии оценки эффективности указаны ранее);
- при наличии коморбидных, сопутствующих заболеваний, исключающих возможность применения стандартной системной иммуносупрессивной терапии;
- при активном прогрессирующем псориатическом артрите с факторами неблагоприятного прогноза — спондилите высокой активности в сочетании с функциональными нарушениями и неэффективностью стандартной терапии НПВП в терапевтических дозах; полиартрите с наличием эрозий суставов, функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии; рефрактерных к стандартной терапии множественных энтезитах или дактилитах с функциональными нарушениями;
- при определенных (так называемых проблемных) локализациях псориатических элементов (открытые участки кожи, гениталии, ладони и подошвы, выраженная псориатическая ониходистрофия) и значительном снижении качества жизни (индекс DLQI > 15)».

Абсолютными противопоказаниями для применения ГИБП следует считать [23]:

- «реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата;
- тяжелый инфекционный процесс (сепсис, абсцесс, туберкулез (в том числе латентный для ингибиторов ФНО-α) или иные оппортунистические инфекции);
- хроническую сердечную недостаточность III, IV классов по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) (для ингибиторов ФНО-α);
- злокачественные новообразования;
- активные вирусные гепатиты C, B;
- беременность и грудное вскармливание (кроме цертолизумаба пэгола)».

С осторожностью применяют ГИБП в следующих случаях [23]:

- «беременность и грудное вскармливание;
- ВИЧ-инфицированность;
- положительные лабораторные маркеры на вирусные гепатиты B или C (HbsAg, HCVAb) (не являются противопоказанием перенесенные острый или хронический неактивный вирусные гепатиты C, B);
- злокачественные новообразования в анамнезе;
- демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе (для ингибиторов ФНО-α);
- значимые функциональные нарушения (III, IV степеней) жизненно важных органов и систем;
- рецидивирующие инфекции в анамнезе;
- латентный туберкулез;
- многочисленные курсы фототерапии в прошлом — ПУВА-терапии (более 200 процедур), особенно последовательно проведенные после терапии циклоспорином, УФВ-терапии (более 350 процедур);
- активная стадия болезни Крона (для ингибиторов IL-17)».

Существуют **особенности скрининга и мониторинга при использовании ГИБП** [27].

«*Перед началом терапии ГИБП* необходимо оценить степень тяжести псориаза, псориатического артрита,

псориатической ониходистрофии, функциональную активность и качество жизни и, в случае псориатического артрита, для исходной оценки состояния опорно-двигательного аппарата осуществить рентгенографическое исследование или МРТ суставов» [23].

Перед назначением терапии ГИБП необходимо исключить:

- активные, латентные инфекции (анализ жалоб и анамнеза пациента, при необходимости — консультации оториноларинголога, гинеколога, уролога, инфекциониста), обращая особое внимание:
  - — на активный гепатит В, С, сифилис и ВИЧ-инфицированность;
  - — «активный или латентный туберкулез (эпидемиологический анамнез, рентгенографическое исследование легких в двух проекциях (предпочтительно проведение компьютерной томографии грудной клетки), IGRA-тесты (InterferonGammaReleaseAssay-tests) — QuantiFERON-TB Gold (квантифероновый тест) или T-SPOT.TB, при необходимости — заключение фтизиатра о возможности терапии ГИБП)» [23];
- «онкологические заболевания (целесообразны УЗИ брюшной полости и малого таза, УЗИ щитовидной железы, ФГДС, ирриго- и ректоколоноскопия, маммографическое исследование, мазок на цитологическое исследование из области шейки матки), учесть онкологический анамнез; исключить опухоли и предраковые состояния кожи, в том числе меланому (исключить злокачественные новообразования кожи с повторной оценкой после того, как кожа в достаточной степени очистится от псориатических элементов, особое внимание уделяя пигментным новообразованиям);
- выраженные функциональные нарушения жизненно важных органов и систем — исходное лабораторное исследование (клинический и биохимический анализ крови), при наличии отклонений от нормальных показателей рекомендуется проведение дополнительных лабораторных и инструментальных исследований;
- демиелинизирующие заболевания (для ингибиторов ФНО-α);
- значимые нарушения сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, при необходимости — более детальное обследование и заключение кардиолога о возможности проведения терапии ГИБП);
- беременность и кормление грудью» [23].

В процессе лечения ГИБП «пациент должен находиться под наблюдением врача-дерматовенеролога по месту жительства или в учреждении, где назначается ГИБП и осуществляется его введение, а также проводится скрининг (обследование перед назначением ГИБП) и регулярный мониторинг (обследование в процессе лечения ГИБП)» [23].

«С целью оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии 1 раз в 3 месяца необходимо оценивать клиническую эффективность, а также нежелательные реакции, возможно возникшие в период между введениями, и проводить общеклиническое обследование (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи)» [23].

«Через каждые 6 месяцев терапии ГИБП пациенты должны проходить мониторинг для исключения активного или латентного туберкулеза и иных инфекций, неопластических процессов, тяжелой сердечной недостаточности, выраженных функциональных нарушений жизненно важных органов и систем» [23].

Для уменьшения риска развития инфекционных осложнений на фоне терапии ГИБП необходимо:

1) «до лечения:
- не применять эти препараты у пациентов с клинически значимой инфекцией в активной форме;
- использовать их с осторожностью при хронической рецидивирующей инфекции;
- при выявлении во время скрининга латентной инфекции — по возможности излечение до начала терапии;
- собрать анамнестические данные о вакцинации, стандартные процедуры вакцинации ослабленными возбудителями инфекционных (вирусных или бактериальных) заболеваний должны быть выполнены предпочтительно не позднее чем за 2–4 недели до начала лечения;

2) во время терапии (1 раз / 6 мес) и после завершения лечения (в течение 6 месяцев):
- осуществлять клинический и лабораторный мониторинг для исключения инфекционного заболевания;
- информировать пациентов о том, что лечение данными препаратами может повышать склонность к развитию инфекций;
- инструктировать больных в случае выявления признаков или симптомов инфекции немедленно сообщать об этом врачу» [23].

Следует помнить, что:
- в случае развития инфекции пациенты должны находиться под наблюдением врача;
- наиболее частые инфекции при применении ГИБП — инфекции верхних дыхательных путей и синусит;
- при развитии тяжелой инфекции (пневмонии, сепсиса, остеомиелита, абсцесса и т.п.) терапия ГИБП должна быть приостановлена.

Алгоритм действий, направленных на минимизацию риска развития туберкулеза на фоне терапии ГИБП:
- «в случае выявления активного туберкулеза запрещено проведение терапии до завершения полного курса противотуберкулезного лечения, по завершении которого с фтизиатром обсуждается возможность терапии ГИБП;
- при наличии латентного туберкулеза необходимо проведение противотуберкулезного профилактического лечения, по завершении которого с фтизиатром обсуждается возможность терапии ГИБП.

Во время терапии ГИБП через каждые 6 месяцев необходимо проводить:
- контроль эпидемиологического анамнеза;
- рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях (предпочтительна компьютерная томография грудной клетки);
- тесты — QuantiFERON-TB Gold (квантифероновый) или T-SPOT.TB;
- при необходимости — консультация фтизиатра;
- наблюдение за пациентами при выявлении симптомов, подозрительных на активный туберкулез, — астении, снижения массы тела (более 10%), субфебрильной лихорадки, кашля с выделением мокроты

(более 2–3 недель), одышки, кровохарканья, повышенной потливости и т.д.;
- при подтверждении активного туберкулеза — прекращение терапии, обеспечение противотуберкулезного лечения» [23].

Оценка эффективности и достаточности терапии ГИБП. «На 16–20-й неделе терапии ГИБП необходимо оценить эффективность и достаточность терапии.

Терапию следует считать эффективной, достаточной и целесообразно продолжать ее без изменений, если:
- псориатическое поражение на коже разрешилось более чем на 75%;
- уменьшилось количество болезненных и припухших суставов на 30%;
- по лабораторным показателям — лабораторная “ремиссия”, т.е. стабильное снижение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ).

Если на этом этапе определяется недостаточная эффективность терапии, рекомендуется *последовательная оптимизация схемы лечения*:
- назначение наружной терапии (средства с кальципотриолом, глюкокортикостероиды);
- добавление метотрексата (15–20 мг/нед);
- изменение режима введений (в рамках разрешенного согласно инструкции к препарату)» [23] (табл. 7).

В последующем 1 раз в 2–3 месяца терапии ГИБП необходимо оценивать эффективность проводимой терапии (по критериям, используемым на 16–20-й неделе терапии) и целесообразность ее продолжения. В противном случае назначается альтернативное лечение, а в ряде случаев перед лечащим врачом встает вопрос о переводе пациента с лечения одним ГИБП на терапию другим препаратом этой группы. У пациентов с неадекватным ответом на ГИБП или ингибитор янус-киназ целесообразно рассмотреть переключение на другой ГИБП или ингибитор янус-киназ, включая одно переключение внутри класса [30–32].

Условия перехода с одного ГИБП на другой:
- «при необходимости перевода вследствие развившихся побочных эффектов и небезопасности продолжения терапии предшествующим ГИБП рекомендуется так называемый отмывочный период до нормализации измененных лабораторных параметров;
- при недостаточной эффективности препарата перевод пациента на другой ГИБП может быть осуществлен без перерыва во время запланированного введения предыдущего ГИБП» [33].

«**При длительном применении ГИБП** (12 месяцев и более) в случае эффективного, успешного лечения и хорошей переносимости терапию следует продолжать в той же дозе и по той же схеме» [33].

Эффективность терапии по отношению к кожному процессу определяется по тем же индексам, по которым определяют тяжесть псориаза (PASI, DLQI). Результат от назначенного базисного иммуносупрессивного препарата или небиологического таргетного средства в достаточной терапевтической дозе (!) следует оценивать на 6–8-й неделе терапии. «Терапия считается неуспешной, если не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% и более от исходного состояния (PASI 50) или уменьшение индекса качества жизни (DLQI) менее чем на 5 баллов» [23]. Результат от применения ГИБП принято оценивать на 16–20-й неделе терапии и считается успешным при достижении PASI 75 и более, а также уменьшении индекса качества жизни (DLQI) более чем на 5 баллов.

Эффективность терапии псориатического артрита оценивают по следующим показателям:
- «критерий ответа при псориатическом артрите PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Улучшение определяется как уменьшение общей оценки активности псориатического артрита пациента/врача на ≥ 1 пункт, уменьшение числа болезненных суставов / числа припухших суставов на ≥ 30%. Ухудшение определяется как увеличение общей оценки активности псориатического артрита пациента/врача на ≥ 1 пункт, увеличение числа болезненных суставов / числа припухших суставов ≥ 30%. Ответ на терапию определяется как улучшение двух из четырех критериев (число болезненных суставов (из 68), число припухших суставов (из 66), общая оценка активности врачом по 5-балльной шкале, общая оценка активности пациентом по 5-балльной шка-

Таблица 7. Возможности модификации терапии генно-инженерными биологическими препаратами
Table 7. Possibilities of modification of therapy with genetically engineered biological drugs

Препарат	Возможности модификации терапии
Адалимумаб	При снижении терапевтического ответа на монотерапию адалимумабом может быть использовано назначение 40 мг 1 раз/нед, комбинированное применение адалимумаба и УФБ-311 терапии [55]
Устекинумаб	В случае недостаточной клинической эффективности при применении каждые 12 недель следует увеличить дозу препарата до 90 мг (даже при массе тела менее 100 кг) каждые 12 недель. Если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель [56]
Этанерцепт	Интенсификационная схема в течение 12 недель — 100 мг/нед [57]
Цертолизумаба пэгол	При недостаточном ответе возможно увеличение дозы до 400 мг 1 раз / 2 нед [58]
Нетакимаб	Для пациентов с псориатическим артритом с наличием спондилита или не достигшим эффективности при применении нетакимаба в режиме 1 раз / 4 нед возможно назначение препарата 1 раз / 2 нед [59]
Секукинумаб	Возможно достижение дополнительного положительного эффекта у некоторых взрослых пациентов при лечении псориаза среднетяжелой и тяжелой степени при применении секукинумаба в дозе 300 мг каждые 2 недели [60]

ле), причем один из них — число болезненных или припухших суставов — и не допускает ухудшения ни одного из показателей;
- изменение оценки активности псориатического артрита пациентом и врачом, а также выраженности боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) или 5-балльной шкале Likert, где: «отлично» — 0, «хорошо» — 1, «удовлетворительно» — 2, «плохо» — 3, «очень плохо» — 4;
- изменение индекса, который позволяет оценить активность артрита — DAS 28 (Disease Activity Score 28): нет ответа — уменьшение DAS 28 по сравнению с исходным на ≤ 0,6; удовлетворительный ответ — изменение DAS 28 от > 0,6 до ≤ 1,2; хороший ответ — уменьшение DAS 28 на > 1,2;
- изменение числа пальцев с дактилитом;
- изменение индекса активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Уменьшение индекса на 50% свидетельствует о наличии ответа на терапию» [16].

Нередко в клинической практике возникает необходимость смены (переключения) препарата у пациента ввиду его «первичной недостаточной эффективности» — недостижения улучшения на 50% исходного состояния (PASI 50), потери клинического эффекта со временем (т.е. развития «вторичной неэффективности» — потери 50% первичного клинического ответа) или развившихся нежелательных явлений (табл. 8).

Российскими экспертами — специалистами в области дерматовенерологии и ревматологии в 2020 г. были

Таблица 8. Переключение между препаратами при системной терапии различных форм псориаза, псориатического артрита
Table 8. Switching between drugs in the systemic therapy of various forms of psoriasis, psoriatic arthritis

Исходный препарат	Основание для переключения	Препараты замены	Срок оценки результата и показатели эффективности препарата замены
Ацитретин	В течение 6–8 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Развитие нежелательных явлений (нарушения липидного спектра, гепатотоксичность, алопеция и т.д.)	Базисный иммуносупрессивный препарат (циклоспорин)	6–8 недель для базисного иммуносупрессивного препарата — достижение PASI 50 и более
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб)	6–8 недель для таргетных небиологических препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более
		ГИБП: ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более
Циклоспорин	В течение 6–8 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Развитие нежелательных явлений (нефротоксичность, неконтролируемая гипертензия и т.д.)	Базисные иммуносупрессивные препараты (метотрексат), ацитретин	6–8 недель для базисных иммуносупрессивных средств — достижение PAS I50 и более
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб)	6–8 недель для таргетных небиологических препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более
		ГИБП: ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более
Метотрексат	В течение 6–8 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (ульцерогенность, гепатотоксичность, перипортальный фиброз и цирроз печени и т.д.)	Базисный иммуносупрессивный препарат (циклоспорин), таргетные небиологические препараты (апремиласт, упадацитиниб, тофацитиниб)	6–8 недель для базисного иммуносупрессивного препарата и небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		ГИБП: ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2

Таблица 8. Продолжение
Table 8. Continuation

Исходный препарат	Основание для переключения	Препараты замены	Срок оценки результата и показатели эффективности препарата замены
Метотрексат	При выявлении у пациента с периферическим артритом факторов неблагоприятного прогноза в сочетании с функциональными нарушениями; острых множественных дактилитов (вовлечение 3 пальцев и более) с функциональными нарушениями; множественных энтезитов с функциональными нарушениями	Таргетные небиологические препараты (апремиласт, упадацитиниб, тофацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов
		ГИБП: ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом
	При выявлении у пациента с псориатическим артритом активного спондилита высокой активности с функциональными нарушениями, при отсутствии эффекта от НПВП в течение 4–12 недель	Таргетные небиологические препараты (упадацитиниб, тофацитиниб). ГИБП: ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибитор IL-23 (гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб)	16–20 недель для небиологических таргетных препаратов, для ГИБП — уменьшение индекса BASDAI на 50%
Апремиласт	В течение 6–8 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (снижение аппетита, снижение массы тела, диарея, тошнота, депрессия и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (циклоспорин, метотрексат), таргетные небиологические препараты (упадацитиниб, тофацитиниб)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных и небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		ГИБП: ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%
Тофацитиниб	Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних отделов дыхательных путей, простой герпес, опоясывающий герпес, фолликулиты, акне, нейтропения, лимфопения, анемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение активности печеночных трансаминаз и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (циклоспорин, метотрексат)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%

Таблица 8. Продолжение
Table 8. Continuation

Исходный препарат	Основание для переключения	Препараты замены	Срок оценки результата и показатели эффективности препарата замены
Упадацитиниб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, реактивация вируса гепатита B, серьезные инфекции (сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), сывороточная болезнь, гематологические реакции, системная красная волчанка / волчаночно-подобный синдром, демиелинизирующий синдром, гепатобилиарные нарушения, лимфома, лейкоз, карцинома Меркеля, меланома, саркоидоз / реакции по типу саркоидоза, серьезные инфузионные реакции и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб)	16—20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%
Инфликсимаб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, синусит, реакции в месте инъекции, тяжелые инфекции (сепсис, туберкулез), реактивация вируса гепатита B, злокачественные опухоли, лейкемия, лимфома, панцитопения, апластическая анемия, демиелинизирующие заболевания, красная волчанка / волчаночно-подобный синдром, аутоиммунный гепатит и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%
Адалимумаб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, тяжелые инфекции (сепсис, пневмония, туберкулез, инвазивные, грибковые и оппортунистические инфекции), демиелинизирующие заболевания, реактивация вирусного гепатита B, хроническая сердечная недостаточность, волчаночно-подобный синдром, гематологические нарушения, васкулит, лимфома, лейкоз и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%

Таблица 8. Продолжение
Table 8. Continuation

Исходный препарат	Основание для переключения	Препараты замены	Срок оценки результата и показатели эффективности препарата замены
Голимумаб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, инфекции мочевого пузыря и инфекции кожи, серьезные инфекции (сепсис), злокачественные новообразования, панцитопения и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%
Этанерцепт	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, мочевыделительной системы, герпетические поражения, туберкулез, злокачественные и лимфопролиферативные заболевания, хроническая сердечная недостаточность, реакции в месте введения препарата и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%
Цертолизумаба пэгол	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, головная боль и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI – кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%

Таблица 8. Продолжение
Table 8. Continuation

Исходный препарат	Основание для переключения	Препараты замены	Срок оценки результата и показатели эффективности препарата замены
Устекинумаб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, герпетическая инфекция, кандидоз кожи и слизистых оболочек (включая поражение пищевода), нейтропения, крапивница, диарея и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%
Секукинумаб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, грибковые инфекции, простой герпес (кожи и слизистых оболочек), боль в ротоглотке, тошнота, реакции в месте введения и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (иксекизумаб, нетакимаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%
Иксекизумаб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (секукинумаб, нетакимаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение индекса BASDAI на 50%

Таблица 8. Окончание
Table 8. Ending

Исходный препарат	Основание для переключения	Препараты замены	Срок оценки результата и показатели эффективности препарата замены
Нетакимаб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, головная боль, диарея, крапивница, артралгия и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (секукинумаб, иксекизумаб), ингибиторы IL-23 (рисанкизумаб, гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%
Гуселькумаб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, дерматомикоз, головная боль, утомляемость, реакция в месте введения и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 5 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб), ингибитор IL-23 (рисанкизумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%
Рисанкизумаб	В течение 16–20 недель не достигнуто улучшение кожного процесса на 50% исходного состояния (менее PASI 50). Потеря 50% клинического ответа в процессе терапии. Недостаточная положительная динамика в разрешении псориатического артрита. Развитие нежелательных явлений (инфекции верхних дыхательных путей, дерматомикоз, фолликулит, головная боль, утомляемость, реакция в месте введения и т.д.)	Базисные иммунодепрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин)	6–8 недель для базисных иммунодепрессивных препаратов — достижение PASI 50 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2
		Таргетные небиологические препараты (апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб)	12–16 недель для небиологических таргетных препаратов — достижение PASI 50–PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50% (изменение BASDAI, кроме апремиласта)
		ГИБП: ингибиторы IL-17A (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб), ингибитор IL-23 (гуселькумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб)	16–20 недель для ГИБП — достижение PASI 75 и более, «улучшение» по индексу PsARC, уменьшение индекса DAS 28 на > 1,2, уменьшение количества пальцев с дактилитом, уменьшение индекса BASDAI на 50%

определены **показания к раннему назначению ГИБП для пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, в том числе псориаза, псориатического артрита** [33, 34].

В случае псориаза это:

- тяжелое течение псориаза (PASI > 20) с общей площадью пораженной поверхности 70–100%, с вовлечением > 3 областей, а также с поражением открытых участков тела;
- торпидное течение псориаза — ухудшение PASI ≤ 50% в течение 3 месяцев после любой системной терапии, которая не может быть продлена;
- сочетающиеся с псориазом активный прогрессирующий псориатический артрит с факторами неблагоприятного прогноза, умеренной и высокой активности спондилит, множественные энтезиты и дактилиты (поражение > 3 пальцев, появление эрозий костей);
- псориаз определенных локализаций (волосистой части головы, ладоней и подошв, гениталий, выраженная псориатическая ониходистрофия);
- наличие у пациента с тяжелым и среднетяжелым псориазом коморбидной патологии (метаболического синдрома, депрессии, увеита, воспалительных заболеваний кишечника и др.);
- неэффективность, непереносимость, противопоказания для проведения системной терапии базисными иммуносупрессивными препаратами;
- значительное ухудшении качества жизни.

В случае псориатического артрита это следующие категории:

- периферический артрит (полиартрит или моно- и олигоартрит) с факторами неблагоприятного прогноза, такими как наличие эрозий костей, дактилит, повышение СОЭ/СРБ, псориатическая ониходистрофия в сочетании с функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии базисными иммуносупрессивными препаратами в течение 3–6 месяцев;
- спондилит высокой активности (BASDAI ≥ 4) в сочетании с функциональными нарушениями и неэффективностью стандартной терапии НПВП в терапевтических дозах в течение 4–12 недель;
- дактилит с поражением многих пальцев, функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии базисными препаратами в течение 3–6 месяцев;
- энтезит с функциональными нарушениями при неэффективности лечения НПВП, локального введения глюкокортикостероидов в течение 4–12 недель.

Псориаз, псориатический артрит характеризуются прогрессирующим течением, приводящим к нарушению функций различных органов, ухудшению качества жизни и частой инвалидизации пациентов. Ранняя диагностика этих заболеваний представляется чрезвычайно актуальной для дерматовенерологии, ревматологии, так как позволяет использовать «окно возможности» при назначении фармакотерапии, чтобы минимизировать активность иммуновоспалительного патологического процесса, улучшить качество жизни больных, а также предупредить либо отсрочить необратимые осложнения.

Современная концепция **«Лечение до достижения цели»** (Treat to Target, T2T) [35, 36] является общей для псориаза, псориатического артрита и предполагает четкую формулировку целей, своевременную оценку результатов и коррекцию терапии в зависимости от достижения поставленных целей. На сегодняшний день в соответствии с этой стратегией цели терапии псориаза и псориатического артрита определяются следующим образом:

- уменьшение тяжести и распространенности псориаза до состояния чистой или почти чистой кожи (PASI ≤ 3, BSA ≤ 1 или достижение ответа PASI 75 по сравнению с началом терапии);
- достижение ремиссии или снижение активности, уменьшение возможности развития костно-деструктивных изменений псориатического артрита;
- обеспечение стойкой ремиссии заболевания;
- улучшение качества жизни больных псориазом (DLQI ≤ 5);
- улучшение общего прогноза [34, 37–45].

«Лечение на опережение» (Treat to Intercept, T2I) — новая концепция «перехвата» развития заболевания, которая предполагает, что у пациентов с псориазом раннее вмешательство ГИБП может предотвратить прогрессирование заболевания и развитие псориатического артрита [46, 47]. «Ранний старт терапии ГИБП у пациентов с псориазом с целью достижения полного очищения кожи может рассматриваться как рациональный подход для сдерживания повреждений, связанных с иммуноассоциированным воспалением, предотвращения развития будущих изменений, связанных с ним, в том числе развития коморбидных заболеваний, модифицирования течения заболевания, уменьшения бремени болезни» [48–50]. Важно учитывать при этом, что «окно возможности» для «перехвата» заболевания («окно перехвата») очень небольшое [51].

Следует подчеркнуть, что в этой статье были рассмотрены вопросы использования только тех фармакологических препаратов для системной терапии псориаза и псориатического артрита, которые применяются в практической работе врачами-дерматовенерологами. Мы посчитали излишним описывать некоторые средства (например, сульфасалазин, лефлуномид), не нашедшие широкого применения в дерматологических учреждениях нашей страны в силу недостаточного клинического эффекта по отношению к псориатическому процессу на коже. Также мы осознанно не касались подробно вопросов назначения различных видов фототерапии для лечения псориаза, так как этот раздел терапии заболевания очень обширен и должен рассматриваться, по нашему мнению, совместно со специалистами по физиотерапевтическому лечению.

Заключение

Создание алгоритмов терапии пациентов — сложный и динамический процесс, а валидация таких алгоритмов, их детализация возможны только при широком практическом применении новых подходов. Результаты и опыт такого применения обязательно должны обсуждаться в дерматологическом сообществе.

Эффективное решение сложных задач ведения наших пациентов возможно только при совместном совершенствовании существующих алгоритмов, что и дает возможность повысить эффективность их использования.

Литература/References

1. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251–265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027

2. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. RMD Open. 2017;3(2):e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588

3. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. J Rheumatol Suppl. 2009;83:28–29. doi: 10.3899/jrheum.090218

4. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(11):1387–1404. doi: 10.1111/jdv.12024

5. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013;133(2):377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339

6. Armstrong AW, Gelfand JM, Boehncke WH, Armstrong EJ. Cardiovascular comorbidities of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting. J Rheumatol. 2013;40(8):1434–1437. doi: 10.3899/jrheum.130457

7. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls — the role of inflammation. Rheumatology (Oxford). 2008;47(5):718–723. doi: 10.1093/rheumatology/ken090

8. Lin HW, Wang KH, Lin HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. J Am Acad Dermatol. 2011;64(3):495–501. doi: 10.1016/j.jaad.2010.01.050

9. Псориаз: клинические рекомендации, 2023. [Psoriasis: clinical guidelines, 2023. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_2

10. Олисова О.Ю., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., и др. К вопросу о классификации псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):18–25. [Olisova OYu, Bakulev AL, Kokhan MM, Khairutdinov VR, Sokolovskiy EV, Khobeych MM, et al. Revisiting the question of psoriasis classification. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):18–25. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1267

11. Платонова А.В., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления (часть 1). Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):7–14. [Platonova AV, Zhukov AS, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Psoriatic onychodystrophy: clinical manifestations (part 1). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(6):7–14. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-6-7-14

12. Платонова А.В., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Псориатическая ониходистрофия: индексы оценки степени тяжести (часть 2). Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):9–14. [Platonova AV, Zhukov AS, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Psoriatic onychodystrophy: indices for assessing the severity of psoriatic onychodystrophy (part 2). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(1):9–14. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-9-14

13. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Br J Dermatol. 2014;171(5):1123–1128. doi: 10.1111/bjd.13272

14. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, Marzo-Ortega H, Emery P, Wakefield RJ, et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. Dermatology. 2012;225(3):231–235. doi: 10.1159/000343607

15. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage — implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. Dermatology. 2009;218(2):97–102. doi: 10.1159/000182250

16. Псориаз артропатический. Псориатический артрит: клинические рекомендации, 2024. [Psoriasis arthropathica. Psoriatic arthritis: clinical guidelines, 2024. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_3

17. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(4):894–901. doi: 10.1097/MIB.0000000000000757

18. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. Int J Dermatol. 2010;49(12):1351–1361. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x

19. Lu J, Lu Y. Paradoxical psoriasis: The flip side of idiopathic psoriasis or an autocephalous reversible drug reaction? J Transl Autoimmun. 2023;7:100211. doi: 10.1016/j.jtauto.2023.100211

20. Morelli M, Scarponi C, Madonna S, Albanesi C. Experimental Methods for the Immunological Characterization of Paradoxical Psoriasis Reactions Induced by TNF-α Biologics. Methods Mol Biol. 2021;2248:155–165. doi: 10.1007/978-1-0716-1130-2_11

21. Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. Ann Rheum Dis. 2011;70(Suppl 1):i77–84. doi: 10.1136/ard.2010.140582

22. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф., Коротаева Т.В., Круглова Л.С., и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Альманах клинической медицины. 2018;46(5):426–444. [Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Znamenskaya LF, Korotaeva TV, Kruglova LS, et al. A draft of the interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for assessment of the degree of inflammatory activity, therapeutic efficacy, and for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(5):426–444. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444

23. Хобейш М.М. Генно-инженерные биологические препараты и небиологические таргетные средства в дерматологии: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 272 с. [Khobeych MM. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty i nebiologicheskie targetnye sredstva v dermatologii: prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 272 p. (In Russ.)]

24. Coates LC, Helliwell PS. Disease measurement — enthesitis, skin, nails, spine and dactylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(5):659–670. doi: 10.1016/j.berh.2010.05.004

25. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris — Part 2: specific clinical and comorbid situations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(2):281–317. doi: 10.1111/jdv.16926

26. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. Lancet. 2021;397(10281):1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6

27. Хобейш М.М., Соколовский Е.В., Мишина О.С. Практическое руководство по ведению дерматологических пациентов с применением генно-инженерных биологических препаратов и небиологических селективных (таргетных) средств. М., 2020. 113 с. [Khobeysh MM, Sokolovskiy EV, Mishina OS. Prakticheskoe rukovodstvo po vedeniju dermatologicheskih pacientov s primeneniem genno-inzhenernyh

biologicheskih preparatov i nebiologicheskih selektivnyh (targetnyh) sredstv. Moscow; 2020. 113 p. (In Russ.)]

28. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis. 2012;71(1):4–12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350

29. Олюнин Ю.А. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015;9(1):78–83. [Olyunin YuA. Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases. Sovremennaya Revmatologiya. 2015;9(1):78–83. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-78-83

30. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(6):706–719. doi: 10.1136/ard-2024-225531

31. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296

32. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. Ann Rheum Dis. 2021;80(5):582–590. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808

33. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф., Коротаева Т.В., Круглова Л.С., и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18. [Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Znamenskaya LF, Korotaeva TV, Kruglova LS, et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). Sovremennaya Revmatologiya. 2018;12(3):4–18. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18

34. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Коротаева Т.В., Лила А.М., и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Современная ревматология. 2020;14(3):7–18. [Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Veselov AV, Korotaeva TV, Lila AM, et al. Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion. Sovremennaya Revmatologiya. 2020;14(3):7–18. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-7-18

35. Coates LC. Treating to target in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(2):107–110. doi: 10.1097/BOR.0000000000000140

36. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Каратеев Д.Е., Глазков А.А., Насонов Е.Л. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376–380. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, Glazkov AA, Nasonov EL. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2014;52(4):376–380. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380

37. Mahil SK, Wilson N, Dand N, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). Br J Dermatol. 2020;182(5):1158–1166. doi: 10.1111/bjd.18333

38. Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, Vender RB, Yeung J, Bourcier M, et al. Think beyond the Skin: 2014 Canadian Expert Opinion Paper on Treating to Target in Plaque Psoriasis. J Cutan Med Surg. 2015;19(1):22–27. doi: 10.2310/7750.2014.13151

39. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. J Dermatolog Treat. 2018;29(4):334–346. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794

40. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. J Cutan Med Surg. 2011;15(4):210–219. doi: 10.2310/7750.2011.10066

41. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303(1):1–10. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1

42. Baker C, Mack A, Cooper A, Fischer G, Shumack S, Sidhu S, et al. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: an Australian consensus. Australas J Dermatol. 2013;54(2):148–154. doi: 10.1111/ajd.12014

43. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(8):694–709. doi: 10.1016/j.adengl.2013.04.013

44. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. Br J Dermatol. 2017;177(3):628–636. doi: 10.1111/bjd.15665

45. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(3):464–483. doi: 10.1111/jdv.15340

46. Narchi J, Winkler EC. Nipping Diseases in the Bud? Ethical and Social Considerations of the Concept of "Disease Interception". Public Health Ethics. 2021;14(1):100–108. doi: 10.1093/phe/phaa036

47. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. Nat Rev Rheumatol. 2019;15(3):153–166. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0

48. Girolomoni G, Griffiths CE, Krueger J, Nestle FO, Nicolas JF, Prinz JC, et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. J Dermatolog Treat. 2015;26(2):103–112. doi: 10.3109/09546634.2014.880396

49. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М., Кубанов А.А. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250–254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2019;57(3):250–254. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254

50. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? Br J Dermatol. 2020;182(4):840–848. doi: 10.1111/bjd.18245

51. Ghoreschi K. Guselkumab treatment results in higher rates of complete skin clearance in patients with psoriasis who have previously received topical or non-biological systemic therapy (with or without phototherapy) compared with those who are biologic experienced: A post hoc analysis of Week 28 data from GUIDE. Poster presentation at the EADV Congress; 2022. P. 1486.

52. Циклоспорин: официальная инструкция. [Cyclosporine: official instructions. (In Russ.)] URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/ciklosporin-679

53. Метотрексат: официальная инструкция. [Methotrexate: official instructions. (In Russ.)] URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/metotreksat-766

54. Ацитретин: официальная инструкция. [Acitretin: official instructions. (In Russ.)] URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/acitretin-2043

55. Адалимумаб: официальная инструкция. [Adalimumab: official instructions. (In Russ.)] URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/adalimumab-2795

56. Устекинумаб: официальная инструкция. [Ustekinumab: official instructions. (In Russ.)] URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/ustekinumab-2909

57. Этанерцепт: официальная инструкция. [Etanercept: official instructions. (In Russ.)] URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/etanercept-2926

58. Цертолизумаба пэгол: официальная инструкция. [Certolizumab paegol: official instructions. (In Russ.)] URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/certolizumaba-pegol-2986

59. Нетакимаб: официальная инструкция. [Netakimab: official instructions. (In Russ.)] URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/netakimab-3888

60. Секукинумаб: официальная инструкция. [Secukinumab: official instructions. (In Russ.)] URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/sekukinumab-3618

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Критический анализ литературы, написание и редактирование статьи, подготовка статьи к публикации — М.М. Хобейш; постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, написание и редактирование, утверждение окончательного варианта статьи — Е.В. Соколовский.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Critical analysis of literature, writing and editing an article, preparing an article for publication — Marianna M. Khobeysh; formulation of the problem, development of the concept of an article, critical analysis of literature, writing and editing, approving the final version of the article — Evgeny V. Sokolovskiy.

Информация об авторах

Хобейш Марианна Михайловна — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8670-7223; eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.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

Marianna M. Khobeysh — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8670-7223; eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.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: 01.10.2024
Принята к публикации: 17.01.2025
Опубликована онлайн: 02.02.2025

Submitted: 01.10.2024
Accepted: 17.01.2025
Published online: 02.02.2025

https://doi.org/10.25208/vdv16814

Цитокины крови как возможные предикторы эффективности терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом

© Карамова А.Э.[1], Воронцова А.А.[1]*, Никоноров А.А.[1], Никонорова Е.Р.[1, 2], Кубанов А.А.[1]

[1] Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия
[2] Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Россия

Обоснование. Несмотря на подтвержденную эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов в лечении псориаза, не у всех пациентов достигаются хорошие результаты — описана гетерогенность ответа на терапию как в кратко-, так и долгосрочной перспективе.
Цель исследования. Выявить взаимосвязи между цитокиновым профилем крови, клиническими индексами тяжести псориаза и эффективностью терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом.
Методы. В исследовании приняло участие 25 пациентов с обыкновенным псориазом (L40.0 по МКБ-10). Степень тяжести заболевания оценивали по стандартизированным клиническим индексам — PASI, BSA, sPGA. Клиническая эффективность устекинумаба считалась по достижению уровня PASI 50/75/90/100: хороший ответ — PASI ≥90; удовлетворительный — PASI 75, плохой — PASI ≤50. Цитокины крови определялись методом мультиплексного иммунологического анализа с использованием технологии xMAP. Статистический анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием RStudio и языка программирования R.
Результаты. Среднетяжелая степень тяжести псориаза диагностирована у 15 (60%) пациентов, тяжелая — у 10 (40%). Выявлены различия в исходных уровнях IL-31, sCD40L, VEGF, которые были соответственно в 2,3 (p = 0,018); 2,3 (p = 0,010) и 2,0 (p = 0,033) раза выше при тяжелом псориазе. К 16-й неделе терапия была эффективной у 92% пациентов и сопровождалась снижением IL-31 в 3,47 раза (p = 0,002) и повышением ICAM1 и VEGF соответственно на 35,8% (p = 0,026) и в 4,2 раза (p < 0,001). Выявлены положительные межцитокиновые взаимодействия средней и высокой силы и корреляция изменения PASI с IL-12, IL-17F, IL-20, IL-22, IL-31, sCD40L, VEGF. Устекинумаб значимо модифицировал межцитокиновые взаимодействия и нивелировал их корреляцию с изменением PASI.
Заключение. Исходные уровни IL-31, sCD40L, VEGF коррелируют с тяжестью псориаза, а IL-17F, IL-20 и IL-31 — с изменением PASI, что демонстрирует возможность их применения в качестве объективизации степени тяжести псориаза, а также в прогнозе эффективности терапии устекинумабом.

Ключевые слова: **псориаз; цитокины крови; цитокиновая сеть; псориатический артрит; ингибитор IL-12/IL-23 устекинумаб**
Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
Источник финансирования: исследование проведено за счет финансирования по месту работы авторов в рамках государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00102-22-00.
Для цитирования: Карамова А.Э., Воронцова А.А., Никоноров А.А., Никонорова Е.Р., Кубанов А.А. Цитокины крови как возможные предикторы эффективности терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):50–58. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16814

https://doi.org/10.25208/vdv16814

Blood cytokines as potential predictors of therapy effectiveness in patients with moderate to severe psoriasis treated with the IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab

© Arfenya E. Karamova[1], Anastasiia A. Vorontsova[1]*, Alexandr A. Nikonorov[1], Eugenia R. Nikonorova[1, 2], Alexey A. Kubanov[1]

[1] State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia
[2] All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

Background. Despite the proven efficacy and safety of biologics in the treatment of psoriasis (Ps), a number of patients experience heterogeneity in response to therapy in both the short-term and long-term perspectives.
Aims. To identify correlations between the blood cytokine levels, clinical severity indices and the effectiveness of the IL-12/IL-23 inhibitor (ustekinumab) therapy.
Methods. The study enrolled 25 patients with psoriasis. The severity of the disease was assessed using PASI, BSA, sPGA. The clinical efficacy of ustekinumab was determined by the percentage of PASI reduction: good response(≥90) moderate response (≥75) and low efficacy (≤50). Blood cytokine levels were determined by multiplex immunological analysis (xMAP) technology. Statistical analysis was performed using RStudio and the R programming language.
Results. Moderate Ps was diagnosed in 15 patients (60%), severe — in 10 (40%). The baseline levels of IL31, sCD40L and VEGF were respectively 2.3 (p = 0.018), 2.3 (p = 0.010), and 2.0 (p = 0.033) times higher in severe Ps. By the 16th week, therapy was effective in 92% of patients and was accompanied by a 3.47 fold decrease in IL-31 (p = 0.002) and an increase in ICAM1 and VEGF by 35.8% (p = 0.026) and 4.2 times (p < 0.001) respectively. A correlation between ΔPASI and IL-12, IL-17F, IL-20, IL-22, IL-31, sCD40L, VEGF was found. Ustekinumab significantly modified cytokine interactions and neutralized their correlation with ΔPASI.
Conclusion. IL-31, sCD40L and VEGF baseline levels correlate with Ps severity, IL-17F, IL-20 and IL-31 — with ΔPASI, demonstrating their potential use in objectively determining Ps severity and predicting the ustekinumab therapy effectiveness.

Keywords: **psoriasis; blood cytokines; cytokine network; psoriatic arthritis; IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab**

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

Funding source: the study was carried out within the framework of State Assignment to State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (No. 056-00102-22-00).

For citation: Karamova AE, Vorontsova AA, Nikonorov AA, Nikonorova ER, Kubanov AA. Blood cytokines as potential predictors of therapy effectiveness in patients with moderate to severe psoriasis treated with the IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):50–58. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16814

Обоснование

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание.

В Российской Федерации по данным на 2022 г. распространенность псориаза находилась на уровне 252,6 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 64,1 на 100 тыс. населения [1]. Общепризнано, что в основе патогенеза псориаза лежит взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды, результирующими эффектами которого выступают хроническая дисрегуляция иммунной системы и воспаление, сосредоточенные вокруг оси IL-23/IL-17 регуляции Т-клеток [2, 3]. В возникновение и развитие псориаза вовлечены кератиноциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, дендритные клетки, взаимодействующие друг с другом посредством широкого спектра цитокиновых сигналов [4].

Ранее считалось, что патогенез псориаза основан на усилении продукции интерферона (IFN)-γ и IL12 CD4+ и CD8+ Т-клетками [5, 6]. В дальнейшем было показано, что патогенез псориаза начинается с активации плазмоцитоидных дендритных клеток (dendritic cells, DCs), которые секретируют интерфероны I типа и фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor α, TNFα). TNFα индуцирует высвобождение IL-12 и IL-23 из миелоидных DCs. IL-12 способствует дифференцировке Th1, тогда как IL-23 — пролиферации клеток Th-17 и секреции ими IL-17. Эти цитокины запускают воспалительный каскад, ведущий к пролиферации кератиноцитов, экспрессии ангиогенных и эндотелиальных факторов адгезии, вызывая образование псориатических бляшек [7].

Показано, что псориаз имеет разнообразный и сложный цитокиновый профиль [8]. Точная характеристика иммунных путей, участвующих в псориазе, привела к признанию роли конкретных подмножеств иммунных клеток и продуктов их производства с последующей идентификацией новых терапевтических мишеней. Таким образом, патогенетическая парадигма была пересмотрена в пользу оси IL-23/IL-17 [3, 9–11]. IL-23 принадлежит к семейству цитокинов IL-6/IL-12. Он демонстрирует сходство с IL-12, поскольку оба являются гетеродимерами, состоящими из двух субъединиц: субъединицы p40, общей для обоих цитокинов, и субъединицы p19 или p35, уникально составляющих IL-23 или IL-12 соответственно [12]. IL-23 действует на широкий спектр иммунных клеток через рецепторный комплекс IL-23 (IL-23R), экспрессируемый на Т-клетках памяти, NK-клетках, нейтрофилах, тучных клетках, врожденных лимфоидных клетках и макрофагах [13]. Показано, что IL-23 управляет дифференцировкой CD4+ и CD8+ Т-клеток, γ/δТ-клеток, индуцируя экспрессию IL-17, а также экспрессию IL-17F, IL-22 и IL-21. Кроме того, IL-23 стимулирует дальнейшую экспрессию рецептора IL-23, создавая таким образом «порочный круг» [14].

Более глубокое понимание этих биологических эффектов, особенно провоспалительных, опосредованных IL-12 и IL-23, привело к разработке моноклональных антител, нацеленных на субъединицу p40, общую для IL-12 и IL-23 [15]. Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1k, которое связывается с IL-12 и IL-23 через их общую белковую субъединицу p40, вследствие чего предотвращает их связывание с белком рецептора IL-12R1, экспрессируемого на поверхности иммунных клеток. Как следствие, подавляется опосредованное как IL-12, так и IL-23 воспаление, лежащее в основе псориаза [16].

Эффективность и безопасность устекинумаба в лечении псориаза были установлены в двух двойных слепых, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (PHOENIX-1 и PHOENIX-2), которые проводились параллельно в целом примерно у 2 тыс. пациентов со среднетяжелым или тяжелым псориазом [16, 17]. Несмотря на подтвержденную эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов, не у всех пациентов достигаются хорошие результаты — описана гетерогенность ответа на терапию как в кратко-, так и долгосрочной перспективе [18–20].

Цель работы — выявление взаимосвязи между цитокиновым профилем, клиническими индексами тяжести псориаза и эффективностью терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование взаимосвязи цитокинов крови у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом с эффективностью терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом.

Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты с обыкновенным псориазом (L40.0 по МКБ-10) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с продолжительностью заболевания к моменту исследования не менее 6 месяцев. Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированные клинические индексы: PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза), BSA (Body Surface Area — площадь поверхности тела, пораженная псориазом), sPGA (static Physician Global Assessment — общая оценка тяжести псориаза врачом). Тяжелая степень тяжести псориаза соответствовала значениям PASI ≥20; среднетяжелая степень тяжести — 10 ≤ PASI < 20. Клиническая эффективность устекинумаба считалась по достижению уровня PASI 50/75/90/100: хороший ответ — PASI ≥ 90; удовлетворительный — PASI 75, плохой — PASI ≤ 50.

Условия проведения

Клиническое обследование больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также получение образцов биологического материала выполнены сотрудниками отделения дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Анализ цитокинового профиля крови пациентов проведен на базе отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов того же учреждения.

Описание медицинского вмешательства

Вместе с проведением клинического обследования от пациентов по стандартной процедуре были получены образцы биологического материала — кровь. Полученная из крови плазма замораживалась и хранились при –80 °C до проведения мультиплексного иммунологического анализа. Монотерапия ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом осуществлялась в дозировке 45 мг; частота введения — 0, 4 неделя, далее каждые 12 недель; способ введения — подкожно в область живота, верхнюю часть бедра или плеча в места, свободные от псориатических высыпаний.

Определение цитокинов

Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в плазме крови больных среднетяжелым и тяжелым псориазом проводился на приборе BioPlex 200 (Bio-Rad, США) с использованием технологии xMAP, основанной на регистрации взаимодействия «антиген–антитело» на поверхности магнитных микросфер. Исследование выполнено с использованием наборов Procarta Immunassay KIT HumanMag 9 plex, One PL (№ PC1009M), ICAM-1 HumanCytokineSet (171B6009M), BioPlexProHuman Th17 CytokinePanel 15-Plex (Bio-Rad, США). Для калибровки прибора использовался набор Calibrationkit (Bio-Rad, США). Все этапы исследования проведены согласно инструкции производителя, в одинаковых условиях для всех образцов, в дублях, с использованием одного и того же вспомогательного оборудования. Результаты измерения для плазмы крови выражены в пг/мл и считались достоверными при нахождении в пределах рабочего диапазона концентраций (зоны значений с линейной зависимостью между сигналом флуоресценции и концентрацией цитокина).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 6 от 29 июня 2018 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

Статистический анализ

Анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием RStudio (версия 4.2.2) и языка программирования R. Оценка распределения данных проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение в случае нормального распределения и медианы (25–75-й перцентиль) в случае негауссового распределения. Изменения PASI, IL31, ICAM1, sCD40L и VEGF, которые указаны в табл. 4 и использовались для корреляционного анализа (изменение PASI) рассчитывались как: показатель после лечения минус показатель до лечения для каждого пациента, после чего вычисляли медиану (25–75 перцентиль). Первичная оценка взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводилась при помощи методов описательной статистики и корреляционного анализа по Спирмену. Сравнение групп данных по степени тяжести псориаза и эффективности терапии проводилось при помощи критерия Манна–Уитни для независимых выборок, а при сравнении данных до и после лечения — при помощи критерия Манна–Уитни для зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестические данные пациентов со среднетяжелым и тяжелым обыкновенным псориазом, получивших терапию селективным ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом, представлены в табл. 1. Пациенты в группах среднетяжелого и тяжелого псориаза не различались по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). При этом псориатический артрит был диагностирован у 70% пациентов с тяжелым псориазом против 6,7% у пациентов с псориазом средней степени тяжести. Обращает на себя внимание отсутствие различий в эффективности терапии, оцениваемое по проценту снижения показателей PASI, в зависимости от степени тяжести заболевания. К 16-й неделе терапии 92% PASI пациентов достигли показателя эффективности PASI 75 и выше.

При анализе уровней цитокинов в плазме крови было отмечено, что в значительной доле случаев они находились ниже предела количественного определения (табл. 2).

Проведенное лечение устекинумабом сопровождалось значимыми ($p < 0,001$) различиями доли (в %) пациентов с ненулевыми уровнями до и после лечения. Такие цитокины, как IL-4, IL-10, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-25, IL-31, IL-33, имели тенденцию к снижению их сывороточной концентрации, за исключением IL-22 (повышение). Однако все эти изменения были статистически незначимыми, за исключением снижения в процессе лечения IL-31 в 3,47 раза ($p = 0,002$) и повышения ICAM1 и VEGF соответственно на 35,8% ($p = 0,026$) и в 4,2 раза ($p < 0,001$) (см. табл. 2). Анализ исходного уровня цитокинов в зависимости от степени тяжести псориаза выявил статистически значимые различия в уровнях IL-31, sCD40L и VEGF, которые были соответственно в 2,3 ($p = 0,018$); 2,3 ($p = 0,010$) и 2,0 ($p = 0,033$) раза выше при тяжелой степени (табл. 3).

Анализ изменения уровня цитокинов в зависимости от степени тяжести псориаза выявил значимые различия в IL-31 — при тяжелой степени псориаза изменение IL31 было в 5,3 раза выше, чем при средней степени (табл. 4). Следует отметить, что анализ изменения уровня цитокинов в зависимости от эффективности терапии не показал статистически значимых различий.

Поскольку уровни таких цитокинов, как IL-1a, IL-1b, IL-11, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-33, TNFα, IFNg, до и/или после терапии находились ниже границы чувствительности прибора более чем у 25% пациентов (см. табл. 2), в дальнейшем корреляционном анализе они не использовались. Проведенный анализ показал, что в крови пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом формируется цитокиновая сеть с положительными межцитокиновыми взаимодействиями средней и высокой силы. При этом цитокины IL-12, IL-17F, IL-20, IL-22, IL-31, а также sCD40L и VEGF коррелировали с изменением PASI (рис. 1, *а*), что свидетельствует об их взаимосвязи с формированием локального воспаления и кожных изменений, характерных для псориаза. Обращает на себя внимание корреляция высокой силы исходного уровня IL-17F, IL-20 и IL-31 с изменением PASI, что позволяет предположить их возможную предикторную роль в прогнозе эффективности терапии псориаза ингибиторами IL-12/IL-23. Проведенное лечение устекинумабом существенно изменило межцитокиновые взаимодействия и, что особенно важно, устранило взаимосвязь данных цитокинов с изменением PASI (рис. 1, *б*).

Обсуждение

Проведенное исследование показало высокую эффективность терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом, которая превышала описанную ранее в литературе [16, 21]. Следует отметить, что эффективность терапии не зависела от степени тяжести псориаза и наличия псори-

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получавшие терапию устекинумабом
Table 1. Clinical and anamnestic data of patients with moderate to severe psoriasis receiving ustekinumab therapy

Показатель	Общая группа (*n* = 25)	Средняя степень тяжести (*n* = 15)	Тяжелая степень (*n* = 10)	Значение *p* (средняя/тяжелая степень)
Возраст	42,12 ± 11,89	43 ± 10,8	40,8 ± 10,7	0,9
ИМТ	26,24 ± 4,32	26,21 ± 4,6	26,31 ± 4,1	> 0,9
PASI	19 (13–24)	15 (12–16)	28 (22–36)	< 0,001
BSA	26 (18–36)	23 (14–26)	44 (31–58)	0,002
sPGA				< 0,001
2	11 / 25 (44%)	11 / 15 (73%)	0 / 10 (0%)	
3	10 / 25 (40%)	4 / 15 (27%)	6 / 10 (60%)	
4	4 / 25 (16%)	0 / 15 (0%)	4 / 10 (40%)	
Псориатический артрит	8 / 25 (32%)	1 / 15 (6,7%)	7 / 10 (70%)	0,002
Клиническая эффективность				
PASI, 16-я неделя	1,4 (0,0–2,6)	0,0 (0,0–2,2)	1,9 (0,5–4,3)	0,2
BSA, 16-я неделя	1,0 (0,0–7,0)	0,0 (0,0–3,0)	2,5 (0,5–9,3)	0,2
sPGA, 16-я неделя				0,3
0	12 / 25 (48%)	9 / 15 (60%)	3 / 10 (30%)	
1	10 / 25 (40%)	5 / 15 (33%)	5 / 10 (50%)	
2	3 / 25 (12%)	1 / 15 (6,7%)	2 / 10 (20%)	
Хорошая (PASI ≥ 90)	17 (68%)	10 (67%)	7 (70%)	
Удовлетворительная (PASI ≥ 75)	6 (24%)	4 (27%)	2 (20%)	
Плохая (PASI ≤ 50)	2 (8,0%)	1 (10%)	1 (10%)	

атического артрита. Исследование продемонстрировало значительную долю пациентов, у которых уровень целого ряда цитокинов крови находился ниже границы детекции прибора, что в целом не противоречит литературным данным. В частности, в исследовании C.S.B. Andersen и соавт. было показано, что при оценке цитокинового профиля крови при проведении биологической терапии уровни IL-17A, IL-1β и IFNγ были ниже пределов количественного определения, что, безусловно, усложняет использование цитокинов крови в качестве маркеров эффективности терапии [22]. Тем не менее нам удалось показать взаимосвязь IL-31, sCD40L и VEGF, определяемых у 86–100% пациентов, с клиническими показателями тяжести псориаза. IL-31 представляет собой цитокин, продуцируемый Th2-лимфоцитами и индуцирующий активность различных хемокинов, которые реализуют привлечение полиморфно-ядерных клеток, моноцитов и Т-клеток к участкам кожного воспаления *in vivo* [23]. Показано, что IL-31 играет решающую роль в патогенезе и выраженности зуда, в том числе при псориазе [24, 25]. Показанная в рамках данного исследования взаимосвязь IL-31 с клиническими показателями тяжести псориаза, а также его более существенное (в 5,3 раза) снижение под влиянием проводимой терапии в группе с тяжелой степенью псориаза по сравнению со среднетяжелой, безусловно, находятся в рамках данной концепции. VEGF — ключевой фактор ангиогенеза, и его сверхэкспрессия при псориазе описана во многих исследованиях, как и повышенное содержание в крови [26, 27]. Ген *VEGFA*, который находится в локусе PSORS1, характеризуется высоким полиморфизмом и связан с риском развития псориаза [28, 29]. Ранее нами было показано снижение сывороточного уровня VEGF при терапии ингибиторами TNFα и его взаимосвязь с эффективностью терапии, что также находится в рамках концепции патогенеза псориаза [30]. Поэтому механизм выявленного в данном исследовании статистически значимого повышения уровня VEGF при терапии устекинумабом, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Показанная в данном исследовании корреляция высокой силы исходного уровня цитокинов IL-17F, IL-20, IL-31 с показателем эффективности терапии псориаза в виде ΔPASI, а также устранение этих взаимосвязей под влиянием терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом позволяют рекомендовать эти цитокины в ка-

Таблица 2. Процент ненулевых значений и медианы (25–75-й перцентиль) (*Me* (0,25–0,75)) цитокинов у пациентов, получавших устекинумаб
Table 2. Percentage of non-zero values and median (25–75 percentiles) (*Me* (0.25–0.75)) of cytokines in patients receiving ustekinumab

Цитокины	Доля пациентов с ненулевыми уровнями цитокина в плазме крови, %		*Me* (0,25-0,75 *Q*)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	Значение *p* (до/после)
IL-1a	4	0	—	2,93 (2,93–2,93)	—
IL-1b	4	60	0,01 (0,01–0,01)	0,19 (0,13–0,39)	> 0,9
IL-4	64	20	57 (32–90)	28 (12–30)	0,5
IL-6	20	44	59 (28–94)	15 (6–18)	0,5
IL-10	32	36	15 (5–38)	2 (2–26)	0,5
IL-11	4	4	2,31 (2,31–2,31)	0,12 (0,12–0,12)	0,10
IL-12	48	68	2,02 (1,04–4,56)	3,00 (1,46–4,13)	0,7
IL-17A	4	16	53,48 (53,48–53,48)	5,205 (2,345–9,225)	0,5
IL-17F	44	32	156 (132–221)	20 (10–44)	0,063
IL-20	32	52	18 (7–34)	9 (6–14)	0,8
IL-21	20	8	147,42 (37,44–234,05)	35,39 (25,71–45,10)	0,14
IL-22	48	12	3 (2–37)	8 (6–28)	0,3
IL-23	28	0	72,49 (13,61–72,49)	—	—
IL-25	40	36	3,17 (1,02–5,50)	1,57 (0,39–2,57)	0,3
IL-31	96	84	191 (108–309)	55 (33–101)	0,002
IL-33	64	16	120 (56–183)	11 (11–33)	> 0,9
TNFα	4	36	5,09 (5,09–5,09)	2,61 (0,59–4,34)	0,8
IFNg	0	12	—	30,77 (18,97–33,92)	—
ICAM1	100	100	226 (196–346)	307 (270–419)	0,026
sCD40L	100	100	540 (244–811)	378 (262–584)	0,2
VEGF	96	100	90 (49–144)	378 (262–584)	< 0,001

Таблица 3. Исходные уровни цитокинов в зависимости от степени тяжести псориаза
Table 3. Baseline cytokine levels depending on the severity of psoriasis

Показатель	Средняя степень тяжести (*n* = 15)	Тяжелая степень (*n* = 10)	*p*-value
IL-1a	—	2,93*	—
IL-1b	0,01*	—	—
IL-4	56,56 (49,98–87,65)	54,56 (23,34–81,93)	0,7
IL-6	58,51*	60,91 (25,16–163,34)	> 0,9
IL-10	54,91 (29,765–80,06)	15,24 (6,37–30,09)	> 0,9
IL-11	—	2,31*	—
IL-12	1,1 (0,8–2,3)	4,5 (1,6–6,9)	0,11
IL-17A	—	53,48	—
IL-17F	156,11 (144,28–156,11)	184,92 (127,09–248,56)	0,6
IL-20	2,14 (2,03–2,25)	25,61 (16,98–37,57)	> 0,9
IL-21	37,44 (37,44–37,44)	190,735 (119,93–267,07)	> 0,9
IL-22	2,22 (1,82–2,22)	32,56 (3,34–79,74)	0,10
IL-23	0,71 (0,71–36,6)	72,49 (60,99–97,70)	0,5
IL-25	4,13 (3,65–5,90)	1,415 (0,55–5,0225)	0,3
IL-31	143 (71–237)	324 (229–457)	0,018
IL-33	130 (67–225)	109 (59–151)	> 0,9
TNFα	—	5,09*	—
IFNg	—	—	—
ICAM1	225 (194–258)	324 (203–379)	0,3
sCD40L	340 (209–597)	775 (552–1,069)	0,010
VEGF	79 (44–94)	161 (74–207)	0,033

* Одно число.
* One number.

Таблица 4. Изменение уровней цитокинов до и после лечения устекинумабом в зависимости от степени тяжести псориаза
Table 4. Changes in cytokine levels before and after ustekinumab treatment depending on the severity of psoriasis

Показатель	Средняя степень тяжести (*n* = 15)	Тяжелая степень (*n* = 10)	*p*-value
IL-31	56 (25–185)	296 (85–409)	0,019
ICAM1	–111 (от –145 до –8)	–72 (от –259 до –47)	0,6
sCD40L	34 (от –117 до 278)	295 (136–523)	0,14
VEGF	–284 (от –412 до –145)	–219 (от –681 до –163)	0,9

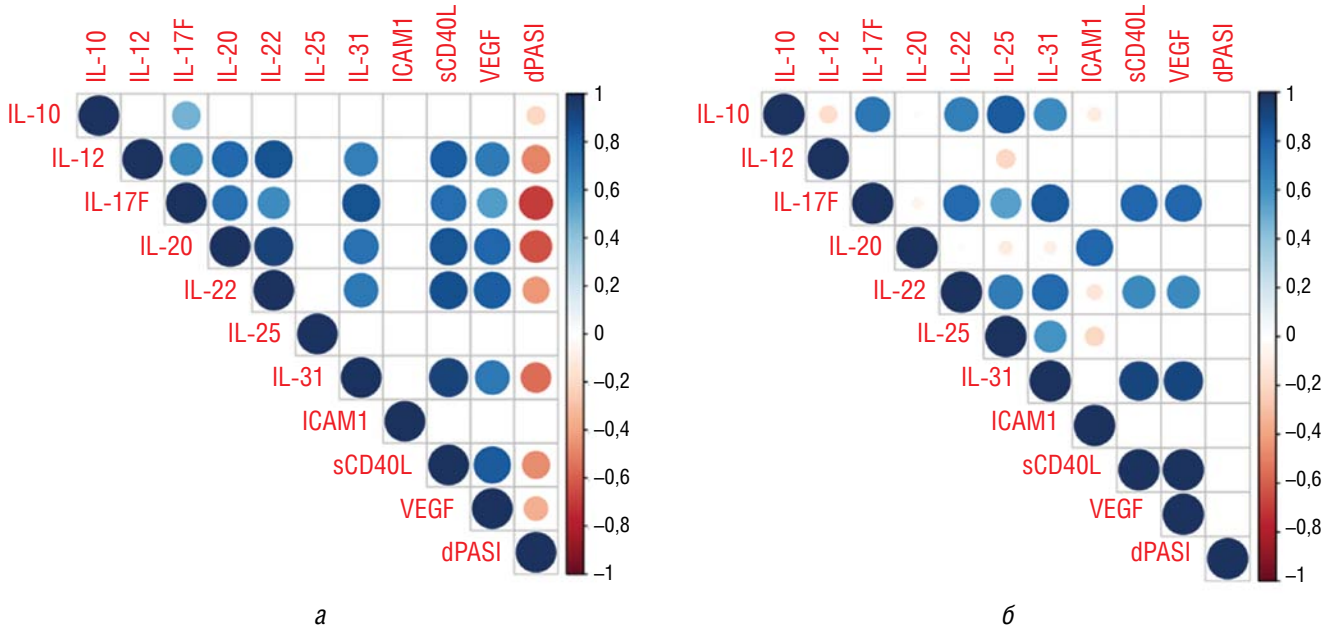


Рис. 1. Влияние терапии устекинумабом на корреляционные взаимосвязи цитокинов сыворотки крови и ΔPASI на 0-й неделе (*а*) и 16-й неделе (*б*) терапии
Fig. 1. The effect of ustekinumab therapy on the correlational relationships between serum cytokines and ΔPASI before treatment (*a*) and at week 16 (*б*)

честве возможных предикторов прогноза эффективности терапии устекинумабом.

Ограничением данного исследования является недостаточное количество пациентов с отсутствием эффективности терапии (всего два пациента (8%)), что не позволило доказать значимость IL-17F, IL-20 и IL-31, показавших корреляцию высокой силы с ΔPASI, в прогнозе эффективности терапии устекинумабом при помощи статистических методов.

Заключение

Проведенное исследование показало, что в группе пациентов с тяжелой степенью псориаза частота встречаемости псориатического артрита выше. Продемонстрированы более высокие исходные уровни IL-31, sCD40L и VEGF при тяжелой степени псориаза. Показан выраженный эффект терапии ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом, в основе которого лежит изменение цитокинового взаимодействия в крови с существенным снижением уровня провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе псориаза и устранении их влияния на процессы, формирующие морфологические изменения в коже. Продемонстрирована возможная предикторная роль исходного уровня IL-17F, IL-20 и IL-31 в прогнозе эффективности терапии устекинумабом.

Литература/References

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2016–2022 гг. Вестник дерматологии и венерологии, 2023;99(4):18–40. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Resources and performance rates of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in the Russian Federation in 2016–2022. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(4):18–40. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv12385

2. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel, targeted immune therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):645–653. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.004

3. Ten Bergen LL, Petrovic A, Krogh Aarebrot A, Appel S. The TNF/IL-23/IL-17 axis — Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. Scand J Immunol. 2020;92(4):e12946. doi: 10.1111/sji.12946

4. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. Int J Mol Sci. 2018;19(1):179. doi: 10.3390/ijms19010179

5. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. J Inves Dermatol. 1994;102(2):145–149. doi: 10.1111/1523-1747.ep12371752

6. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: Cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. Trends Immunol. 2004;25(6):295–305. doi: 10.1016/j.it.2004.03.006

7. Wride AM, Chen GF, Spaulding SL, Tkachenko E, Cohen JM. Biologics for Psoriasis. Dermatol Clin. 2024;42(3):339–355. doi: 10.1016/j.det.2024.02.001

8. Cardoso PR, Lima EV, Lima MM, Rêgo MJ, Marques CD, Pitta Ida R, et al. Clinical and cytokine profle evaluation in Northeast Brazilian psoriasis plaque-type patients. Eur Cytokine Netw. 2016;27(1):1–5. doi: 10.1684/ecn.2016.0371

9. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. Trends Immunol. 2013;34(4):174–181. doi: 10.1016/j.it.2012.11.005

10. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, et al. IL-17 is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(1):145–154.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.024

11. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. J Invest Dermatol. 2013;133(1):17–26. doi: 10.1038/jid.2012.194

12. Cho ML, Kang JW, Moon YM, Nam HJ, Jhun JY, Heo SB, et al. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. J Immunol. 2006;176(9):5652–5661. doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5652

13. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. J Immunol. 2002;168(11):5699–5708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699

14. Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupé P, Barillot E, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. Nat Immunol. 2008;9(6):650–657. doi: 10.1038/ni.1613

15. Boehncke WH, Brembilla NC. Pathogenesis-oriented therapy of psoriasis using biologics. Expert Opin Biol Ther. 2022;22(12):1463–1473. doi: 10.1080/14712598.2022.2100219

16. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 2008;17:371(9625):1665–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4

17. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008;371(9625):1675–1684. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6

18. Warren RB, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(1):73–86. doi: 10.1007/s13555-019-00337-y

19. Pandey R, Al-Nuaimi Y, Mishra RK, Spurgeon SK, Goodfellow M. Role of subnetworks mediated by TNFα, IL-23/IL-17 and IL-15 in a network involved in the pathogenesis of psoriasis. Sci Rep. 2021;11(1):2204. doi: 10.1038/s41598-020-80507-7

20. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Hadeler E, Liao W, Bhutani T, et al. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. Biologics. 2021;15:39–51. doi: 10.2147/BTT.S252578

21. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 2008;371(9625):1665–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4

22. Papp KA, Lebwohl MG, Thaçi D, Jaworski J, Kwiek B, Trefler J, et al. Efficacy and safety of candidate biosimilar CT-P43 versus originator ustekinumab in moderate to severe plaque psoriasis: 28-week results of a randomised, active-controlled, double-blind, phase III study. BioDrugs. 2024;38(1):121–131. doi: 10.1007/s40259-023-00630-5

23. Andersen CSB, Kvist-Hansen A, Siewertsen M, Enevold C, Hansen PR, Kaur-Knudsen D, et al. Blood cell biomarkers of inflammation and cytokine levels as predictors of response to biologics in patients with psoriasis. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6111. doi: 10.3390/ijms24076111

24. Dillon S, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. Nat Immunol. 2004;5(7):752–760. doi: 10.1038/ni1084

25. Borgia F, Custurone P, Li Pomi F, Cordiano R, Alessandrello C, Gangemi S. IL-31: state of the art for an inflammation-oriented interleukin. Int J Mol Sci. 2022;23(12):6507. doi: 10.3390/ijms23126507

26. Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Salao K, Winaikosol K, Julanon N, Wongjirattikarn R, et al. Increased serum IL-31 levels in chronic spontaneous urticaria and psoriasis with pruritic symptoms. Heliyon. 2020;6(12):e05621. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05621

27. Притуло О.А., Петров А.А., Мараках М.Я. Клиническое значение плазменных маркеров ангиогенеза у больных псориазом. 2022;25(5):409–418. [Pritulo OA, Petrov AA, Maraqa MYN. Clinical significance of plasma markers of angiogenesis in patients with psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2022;25(5):409–418. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv111100

28. Marina ME, Roman II, Constantin AM, Mihu CM, Tătaru AD. VEGF involvement in psoriasis. Clujul Med. 2015;88(3):247–252. doi: 10.15386/cjmed-494

29. Sudhesan A, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Satheesh S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils. Hum Immunol. 2017;78(10):657–663. doi: 10.1016/j.humimm.2017.08.004

30. Bozduman T, Evans SE, Karahan S, Hayran Y, Akbiyik F, Lay I. Genetic risk factors for psoriasis in Turkish population: -1540C/A, -1512Ins18, and +405C/G polymorphisms within the vascular endothelial growth factor gene. Ann Dermatol. 2016;28(1):30–39. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.30

31. Karamova AE, Znamenskaya LF, Vorontsova AA, Obraztsova O, Nikonorov A, Nikonorova E, et al. Plasma cytokines for prediction of the effectiveness of TNFα inhibitors etanercept, infliximab, and adalimumab in the treatment of psoriasis. J Clin Med. 2024;13(13):3895. doi: 10.3390/jcm13133895

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн статьи, написание текста статьи, редактирование, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова; сбор и обработка материала — А.А. Воронцова; анализ литературы, интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи — А.А. Никоноров; статистический анализ результатов исследования, интерпретация полученных данных — Е.Р. Никонорова; концепция и дизайн статьи, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов.

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, editing, final approval for submission of the manuscript — Arfenya E. Karamova; collection and processing of material — Anastasiia A. Vorontsova; analysis of literary data, data interpretation, preparation the text — Alexandr A. Nikonorov; statistical analysis of research results, data interpretation — Eugenia R. Nikonorova; concept and design of the study, editing, final approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Воронцова Анастасия Александровна** — м.н.с.; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3129-0050; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

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

Никоноров Александр Александрович — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7214-8176; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov_all@mail.ru

Никонорова Евгения Рамильевна — к.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6360-2194; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

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

Information about the authors

***Anastasiia A. Vorontsova** — Junior Research Associate; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3129-0050; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

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

Alexandr A. Nikonorov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7214-8176; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov_all@mail.ru

Eugenia R. Nikonorova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6360-2194; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

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

Статья поступила в редакцию: 01.08.2024
Принята к публикации: 19.01.2025
Опубликована онлайн: 19.01.2025

Submitted: 01.08.2024
Accepted: 19.01.2025
Published online: 19.01.2025

doi: https://doi.org/10.25208/vdv16839

Оценка экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже больных атопическим дерматитом после фототерапии

© Козлова И.В.*, Чикин В.В., Городничев П.В., Лагун К.М., Носов Н.Ю.

[1] Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Ультрафиолетовое облучение кожи может активировать цитоплазматический рецептор ароматических углеводородов AhR, который в комплексе со своим ядерным транслокатором ARNT связывается с промотором гена *FLG*, кодирующего белок защитного кожного барьера филаггрин. Это предполагает, что терапевтический эффект фототерапии может быть обусловлен не только иммуносупрессивным эффектом, но и стимуляцией продукции филаггрина.
Цель исследования. Оценить влияние ультрафиолетового облучения, используемого для различных методов фототерапии, на уровни экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже пациентов с атопическим дерматитом.
Методы. В открытом проспективном сравнительном исследовании определяли уровни экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже у больных с атопическим дерматитом, которым проводили узкополосную фототерапию или УФА1-терапию. Для определения степени тяжести заболевания рассчитывали индекс SCORAD. Экспрессию генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже исследовали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.
Результаты. В исследование было включено 76 больных атопическим дерматитом. В коже пациентов была значительно уменьшена экспрессия гена *ARNT* ($p < 0,05$), отмечена тенденция к уменьшению экспрессии генов *FLG* и *AHR*. 37 больным была проведена узкополосная фототерапия, 39 больным — УФА1-терапия. Эффективной была как узкополосная фототерапии, так и УФА1-терапия. После узкополосной фототерапии в коже значительно повысился уровень экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT.* После УФА1-терапии увеличилась экспрессия генов *AHR* и *ARNT*, изменений экспрессии гена *FLG* не наблюдалось.
Заключение. Получены данные, свидетельствующие о том, что терапевтический эффект узкополосной фототерапии при атопическом дерматите может быть обусловлен стимуляцией экспрессии гена *FLG* в коже. Выявленные изменения экспрессии генов *AHR* и *ARNT* в коже больных атопическим дерматитом указывают на возможное участие их белковых продуктов AhR и ARNT в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: **атопический дерматит; узкополосная фототерапия; рецептор ароматических углеводородов; филаггрин; экспрессия генов**

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

Источник финансирования: исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках выполнения Государственного задания № 056-00003-24-02 на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг., утвержденного 07.03.2024.

Для цитирования: Козлова И.В., Чикин В.В., Городничев П.В., Лагун К.М., Носов Н.Ю. Оценка экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже больных атопическим дерматитом после фототерапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):59–68. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16839

doi: https://doi.org/10.25208/vdv16839

Evaluation of the expression of *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes in the skin of patients with atopic dermatitis after phototherapy

© Irina V. Kozlova*, Vadim V. Chikin, Pavel V. Gorodnichev, Kseniya M. Lagun, Nikita Yu. Nosov

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

Background. Ultraviolet irradiation of the skin can activate the cytoplasmic aryl hydrocarbon receptor AhR, which, in combination with its nuclear translocator ARNT binds to the promoter of the *FLG* gene encoding filaggrin, a protective skin barrier protein. This suggests that the therapeutic effect of phototherapy may be due not only to the immunosuppressive effect, but also to stimulation of filaggrin production.
Aims. To evaluate the effect of ultraviolet irradiation used for various phototherapy methods on the expression levels of the *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes in the skin of patients with atopic dermatitis.
Methods. The expression levels of the *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes were determined using real-time PCR. To define the severity of the disease, the SCORAD index was calculated.
Results. 76 patients with atopic dermatitis were included in the study. 37 patients underwent narrow-band phototherapy; 39 — UFA1 therapy. Both methods of phototherapy were effective. After narrow-band phototherapy, the level of expression of the *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes significantly increased. After UFA1 therapy, the expression of the *AHR* and *ARNT* genes increased, and no changes in the expression of the *FLG* gene were observed.
Conclusions. Data have been obtained indicating that the therapeutic effect of narrow-band phototherapy in atopic dermatitis may be due to stimulation of the expression of the *FLG* gene in the skin. The revealed changes in the expression of the *AHR* and *ARNT* genes indicate the possible involvement of their protein products AhR and ARNT in the pathogenesis of the disease.

Keywords: **atopic dermatitis; narrow-band ultraviolet phototherapy; aryl hydrocarbon receptor; filaggrin; gene expression**

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 study was conducted with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation as part of the implementation of the State Task No. 056-00003-24-02 for 2024 and for the planning period of 2025 and 2026, approved on 03.07.2024.

For citation: Kozlova IV, Chikin VV, Gorodnichev PV, Lagun KM, Nosov NYu. Evaluation of the expression of *FLG*, *AHR* and *ARNT* genes in the skin of patients with atopic dermatitis after phototherapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):59–68. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16839

Обоснование

Фототерапия представляет собой эффективный метод лечения больных атопическим дерматитом, заключающийся в воздействии ультрафиолетового излучения на кожные покровы. Применение фототерапии позволяет достичь значительного улучшения состояния пациентов, а в ряде случаев — и полного регресса высыпаний [1–5].

Наиболее эффективными методами фототерапии считаются узкополосное средневолновое ультрафиолетовое облучение кожи (узкополосная фототерапия) и ультрафиолетовое облучение кожи дальнего длинноволнового диапазона (УФА1-терапия) [6]. Они различаются длиной волны используемого для терапии излучения и глубиной проникновения лучей в кожу. Узкополосная фототерапия заключается в облучении кожи ультрафиолетовыми лучами области B с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм, которое проникает в эпидермис и поверхностные слои дермы. Для УФА1-терапии используется ультрафиолетовое излучение области A с длиной волны 320–400 нм, которое способно достигать глубоких слоев дермы.

Терапевтический эффект фототерапии обычно связывается с иммуносупрессивным действием ультрафиолетового излучения [7–9], которое воздействует на клетки кожи, повреждая ДНК кератиноцитов, лимфоцитов, макрофагов, участвующих в развитии воспалительной реакции в коже, что приводит к апоптозу этих клеток [10]. В результате уменьшается плотность воспалительного клеточного инфильтрата и снижается продукция клетками инфильтрата воспалительных цитокинов и хемокинов [11–15]. Ультрафиолетовое излучение также воздействует на антигенпрезентирующие клетки, способствуя уменьшению их числа в коже, что ослабляет экспонирование антигенов Т-лимфоцитам [16, 17]. Тем самым фототерапия, обладая иммуносупрессивным эффектом, способствует подавлению воспалительной реакции в коже, что приводит к уменьшению выраженности эритемы и инфильтрации в очагах поражения больных атопическим дерматитом.

Тем не менее в патогенезе атопического дерматита важное значение имеет также нарушение структуры защитного барьера кожи, в формировании которого принимает участие белок филаггрин, который кодируется геном *FLG* [18]. Имеются данные, что с воздействием ультрафиолетового излучения области B может быть связано восстановление защитного кожного барьера. Это излучение активирует рецептор ароматических углеводородов AhR (цитоплазматический фактор транскрипции), который после своей активации перемещается в ядро клетки, где связывается с ядерным транслокатором рецептора ароматических углеводородов ARNT [19–23]. Находясь в ядре клеток, комплекс AhR–ARNT способен связываться с промоторами различных генов, активируя их экспрессию, в том числе может быть активирован ген *FLG* [24, 25]. При этом эксперименты показали, что после воздействия ультрафиолетового излучения области A перемещения рецептора ароматических углеводородов в ядро клетки не происходило [19]. Способность комплекса AhR–ARNT, образующегося после воздействия ультрафиолетовых лучей, связываться с промотором гена *FLG* позволяет предполагать, что терапевтический эффект ультрафиолетового облучения кожи может быть обусловлен не только его иммуносупрессивным эффектом, но и стимуляцией гена *FLG*, что может привести к повышению продукции белка филаггрина и способствовать восстановлению защитного кожного барьера.

В связи с этим **цель нашей работы** — оценить влияние разных спектральных диапазонов ультрафиолетового облучения кожи, используемого для различных методов фототерапии, на уровень экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* у пациентов с атопическим дерматитом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование уровней экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже пациентов с атопическим дерматитом, которым проводили лечение различными методами фототерапии — узкополосной фототерапией или УФА1-терапией.

В исследование включали пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Тяжесть состояния пациентов оценивалась при помощи индекса SCORAD. Атопический дерматит расценивали как имеющий среднюю тяжесть, если значение SCORAD находилось в пределах 25–50 баллов; как тяжелый, если значение SCORAD — более 50 баллов [26].

Включенную в исследование группу больных атопическим дерматитом распределяли на две подгруппы в зависимости от метода проводившейся фототерапии. Первую подгруппу составляли пациенты, которые получали курс общей узкополосной средневолновой ультрафиолетовой фототерапии (узкополосной фототерапии), вторую подгруппу — пациенты, получавшие курс общей ультрафиолетовой терапии дальнего длинноволнового диапазона (УФА1-терапии).

У всех включенных в исследование больных атопическим дерматитом, а также у контрольной группы, в которую включали здоровых лиц, получали биоптаты кожи. Уровни экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже пациентов оценивали в сравнении с контрольной группой, а также до и после проведения фототерапии. Дополнительно проводили сравнение уровней экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* до и после терапии в подгруппах пациентов, распределенных по методу терапии (узкополосная фототерапия и УФА1-терапия).

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести.

Критерием невключения в исследование было наличие у пациентов заболеваний и состояний, сопровождающихся повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому излучению, хронических заболеваний в стадии декомпенсации, беременности.

Условия проведения

Исследование проводили на базе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2021 по 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Узкополосную фототерапию начинали в дозе от 0,05 до 0,3 Дж/см^2, повышая ее каждые 1–2 процедуры па-

циентам с II фототипом кожи на 0,03–0,05 Дж/см^2, а пациентам с III фототипом — на 0,05–0,10 Дж/см^2. Процедуры узкополосной фототерапии проводили 4 раза/нед в течение 5 недель.

УФА1-терапию пациентам с II фототипом кожи назначали в начальной дозе облучения 1,0–5,0 Дж/см^2 с последующим повышением на 1,0–5,0 Дж/см^2 каждые 1–2 процедуры, пациентам с III фототипом — в начальной дозе 5,0–10 Дж/см^2 с последующим ее повышением на 5,0–10,0 Дж/см^2 каждые 1–2 процедуры. Процедуры УФА1-облучения проводили 5 раз/нед в течение 4 недель.

От всех больных атопическим дерматитом и здоровых лиц, включенных в контрольную группу, получали биоптаты кожи. Биоптаты кожи, находящиеся в пробирке с реагентом для предотвращения деградации РНК RNAlater RNA Stabilization Reagent (QIAGEN, Германия), выдерживали в течение суток при температуре +4 °С, переносили в чистые промаркированные пробирки, взвешивали и отправляли на хранение в низкотемпературный холодильник (–80 °С). Выделение РНК из биоптатов осуществляли при помощи набора для выделения суммарной РНК и микро-РНК из реагента «Лира» («Биолабмикс», Россия) согласно инструкции производителя. Перед выделением РНК проводили гомогенизацию биоптата на приборе TissueLyser II (QIAGEN, Германия) в течение 10 мин с частотой встряхивания 25 Гц, используя стальной шарик диаметром 5 мм (QIAGEN, Германия) и 700 мкл лизирующего буфера «Лира» («Биолабмикс», Россия). Концентрацию РНК измеряли с помощью спектрофотометра NanoVue Plus (General Electric, США).

ПЦР в реальном времени. ПЦР в реальном времени проводили в 96-луночных оптических планшетах MicroAmp (ThermoFisher Scientific, США) с использованием набора праймеров и зондов («Синтол», Россия). ПЦР-реакцию проводили в 25 мкл при помощи набора реагентов «БиоМастер» ОТ-ПЦР-РВ (2×) («Биолабмикс», Россия) согласно протоколу производителя. ПЦР в реальном времени проводили на приборе QuantStudio5 Real-Time PCR Systems (ThermoFisher Scientific, США). Протокол амплификации состоял из следующих стадий: обратная транскрипция 45 °С — 20 мин, первичная денатурация 95 °С — 5 мин, затем 40 циклов, включавших денатурацию 95 °С — 15 с, отжиг 60° С — 1 мин. Считывание флуоресценции прибором производилось на стадии отжига. Данные после постановки ПЦР в реальном времени обрабатывали с помощью программного обеспечения прибора Quant Studio Design & Analysis Software (ThermoFisher Scientific, США). Для каждого образца РНК в качестве эндогенного контроля использовали ген домашнего хозяйства *GAPDH* (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа), обладающий константной экспрессией в различных тканях.

Оценка уровня экспрессии генов. Относительную экспрессию генов (*RE*) рассчитывали по формуле $RE = 2^{-\Delta\Delta C_t}$ с нормализацией по референсному гену и по контрольной группе по следующей схеме:

1) нормализация по референсному гену *GAPDH*

$$\Delta C_t = C_t \text{ (исследуемого гена)} - C_t \text{ (}GAPDH\text{)},$$

где C_t — величина порогового цикла;

2) расчет среднего значения ΔC_t для контрольной группы;

3) нормализация для каждого исследуемого гена в непораженной коже и в очаге поражения по контрольной группе

$$\Delta\Delta C_t = C_t \text{ (исследуемого гена)} - \Delta C_{t\text{среднее}} \text{ (контрольной группы)};$$

4) расчет относительного изменения экспрессии генов

$$RE = 2^{-\Delta\Delta C_t},$$

где $RE = 1$ означает отсутствие изменений в экспрессии генов.

Исходы исследования

Основной исход исследования. После проведенного лечения оценивали выраженность изменения значения индекса SCORAD, характеризовавшего степень тяжести атопического дерматита.

Оценивали исходный уровень экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у больных атопическим дерматитом в сравнении с контрольной группой и изменение их экспрессии после лечения в сравнении с исходным уровнем.

Анализ в подгруппах

Оценивали изменения экспрессии в коже генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в подгруппах больных атопическим дерматитом с учетом применявшегося для их лечения метода фототерапии. Характеризовали изменения экспрессии этих генов в подгруппе больных, которым проводили курс узкополосной фототерапии, и в подгруппе больных, получавших лечение методом УФА1-терапии. Сравнивали уровень экспрессии исследованных генов у больных, получавших лечение разными методами фототерапии, и в контрольной группе.

Этическая экспертиза

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

Статистический анализ

Анализ данных проводили на языке программирования R (версия 4.3.3) и среды разработки RStudio (версия 2024.04.1) с использованием пакетов skimr для расчета описательных статистик и ggplot2 — для визуализации. Для проверки распределения на нормальность применяли критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении группы сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, сравнение групп проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде средних значений (*m*) ± стандартное отклонение (*SD*) либо медиан (*Me*) и нижних и верхних квартилей (Q_1–Q_3) в зависимости от распределения. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена, для построения коррелограмм использовали пакет ggcorrplot.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование было включено 76 больных атопическим дерматитом в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст — 31 ± 11 лет), 36 мужчин и 40 женщин. Среди них у 46 (60,5%) пациентов был выявлен атопический дерматит средней тяжести, у 30 (39,5%) — тяжелый атопический дерматит. Значение SCORAD у включенных в исследование пациентов составило в среднем 49,1 ± 12,1 балла. 14 здоровых добровольцев было включено в исследование в качестве контрольной группы.

Курс узкополосной фототерапии был проведен 37 пациентам. Атопический дерматит характеризовался средней степенью тяжести у 23 (62,2%) из них, тяжелый атопический дерматит был выявлен у 14 (37,8%) пациентов. Значение SCORAD у пациентов, которым была назначена узкополосная фототерапия, составило в среднем 46,0 ± 11,4 балла.

УФА1-терапия была назначена 39 пациентам, среди которых у 23 (59,0%) пациентов атопический дерматит имел среднюю степень тяжести, у 16 (41,0%) был тяжелый атопический дерматит. Исходное значение SCORAD у пациентов, которым проводилась УФА1-терапия, составило 51,9 ± 12,2 балла.

Основные результаты исследования

Всем пациентам проведено по 20 процедур фототерапии. Была отмечена эффективность как узкополосной, так и УФА1-терапии.

Средняя суммарная доза облучения, полученная за курс узкополосной фототерапии, составила 10,6 ± 2,9 Дж/см^2. После проведения лечения изменилось распределение больных по степени тяжести: преобладали пациенты с легким атопическим дерматитом. Атопический дерматит после курса узкополосной фототерапии был легким у 23 (62,2%) пациентов, у 14 (37,8%) пациентов характеризовался средней тяжестью. Значение индекса SCORAD статистически значимо уменьшилось с исходного значения 46,0 ± 11,4 до 22,1 ± 12,2 балла ($p < 0,05$).

Средняя суммарная доза, полученная пациентами в процессе УФА1-терапии, составила 407,9 ± 138,7 Дж/см^2. После курса терапии преобладали больные, у которых заболевание расценивалось как легкое. Атопический дерматит был легким у 25 (64,1%) пациентов, средней тяжести — у 12 (30,8%) и тяжелым — у 2 (5,1%). Значение индекса SCORAD у пациентов статистически значимо уменьшилось с исходного значения 51,9 ± 12,2 до 23,6 ± 13,2 балла ($p < 0,05$).

Результаты определения экспрессии генов *FLG*, *AHR* и *ARNT* в коже больных атопическим дерматитом. При сравнении уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у пациентов ($n = 76$) перед началом терапии со значениями, выявленными в контрольной группе ($n = 14$), статистически значимые различия обнаружены только для гена *ARNT* ($p < 0,05$), экспрессия которого была снижена в 1,7 раза (табл. 1). Наблюдалась также тенденция к снижению уровней экспрессии генов *AHR* и *FLG* в 1,2 и 1,4 раза соответственно (рис. 1).

При сравнении значений уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* в коже больных ($n = 76$) до и после курса фототерапии обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,05$) для всех трех генов (рис. 2, 3). Отмечена общая тенденция повышения экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у больных соответственно в 1,5; 1,3 и 1,6 раза по сравнению с ее уровнем до начала лечения. При этом после проведения фототерапии уровень экспрессии исследованных генов в коже больных атопическим дерматитом статистически значимо не отличался от контрольной группы.

Корреляционный анализ выявил положительную связь умеренной силы между уровнями экспрессии генов *AHR* и *ARNT* ($r = 0,481$; $p < 0,05$) у пациентов с атопическим дерматитом ($n = 76$) после курса фототерапии (см. рис. 3). Не было выявлено других корреляционных связей между уровнями экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG*, а также между уровнями их экспрессии и значением индекса SCORAD как до начала терапии, так и после ее окончания (см. рис. 2, 3).

Дополнительные результаты исследования

Сравнение уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* до начала терапии в подгруппах больных по методу фототерапии с контрольной группой показало статистически значимые различия только для гена *ARNT* у пациентов, которым проводилась УФА1-терапия ($p < 0,05$). Экспрессия гена *ARNT* в этой подгруппе была снижена в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. Результаты сравнения уровней экспрессии генов в контрольной группе и у больных атопическим дерматитом до и после фототерапии
Table 1. Results of comparing gene expression levels in the control group and in patients with atopic dermatitis before and after phototherapy

Ген	Контрольная группа ($n = 14$)	Больные атопическим дерматитом	
		До фототерапии ($n = 76$)	После фототерапии ($n = 76$)
	m (± SD)	Me (Q_1–Q_3)	Me (Q_1–Q_3)
AHR	1,103 (± 0,442)	0,882 (0,642–1,170)	1,280 (0,851–1,800)**
ARNT	1,201 (± 0,702)	0,692 (0,519–0,925)*	0,928 (0,669–1,430)**
FLG	1,370 (± 0,981)	0,995 (0,686–1,490)	1,610 (0,880–2,270)**

Примечание. m — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Me — медиана; Q_1 и Q_3 — первый и третий квартили. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ** — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении со значениями до фототерапии.

Note: m — mean; SD — standard deviation; Me — median; Q_1 and Q_3 — first and third quartiles. * — statistically significant differences ($p < 0.05$) when compared with the control group; ** — statistically significant differences ($p < 0.05$) when compared with the values before phototherapy.

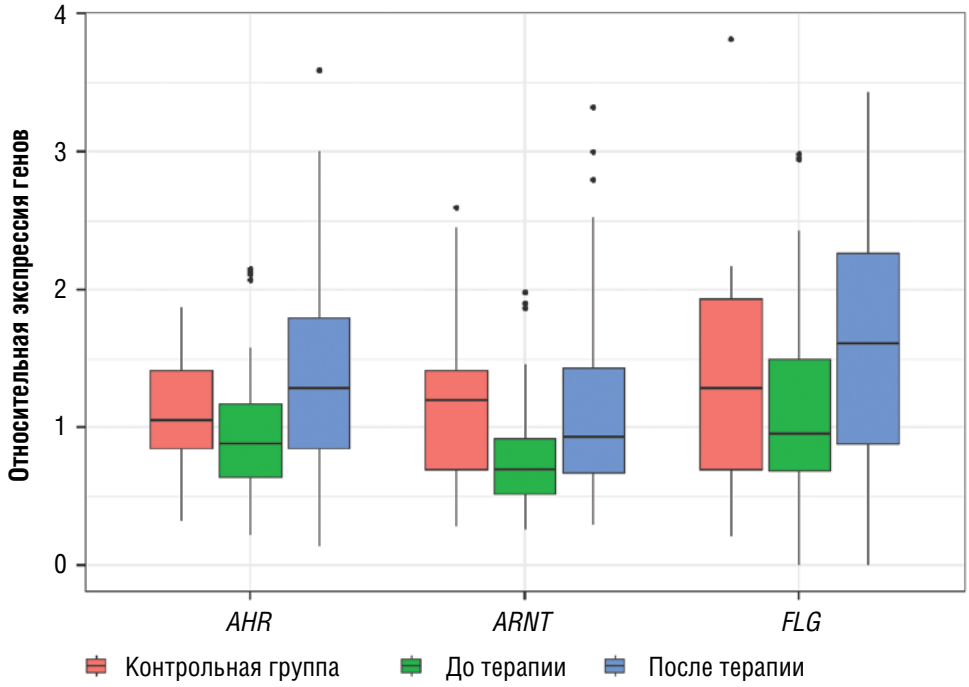


Рис. 1. Экспрессия генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у пациентов с атопическим дерматитом (n = 76)
Fig. 1. Expression of *AHR*, *ARNT* and *FLG* genes in patients with atopic dermatitis (n = 76)

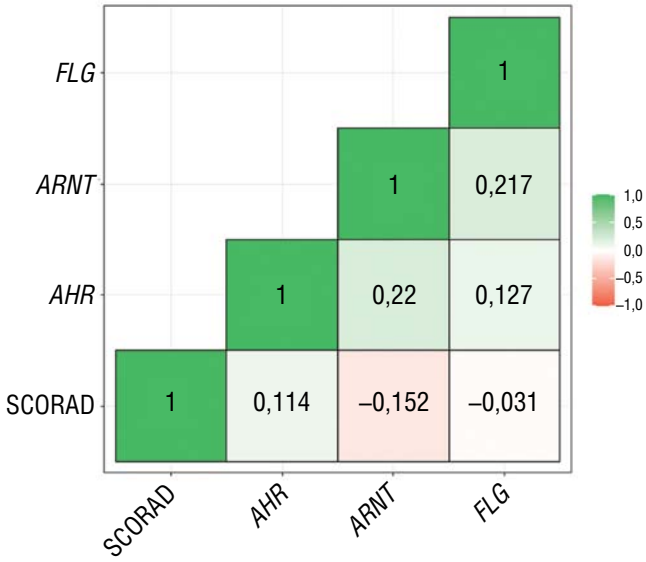


Рис. 2. Корреляционные взаимодействия у больных атопическим дерматитом до фототерапии
Fig. 2. Correlation interactions in patients with atopic dermatitis before phototherapy

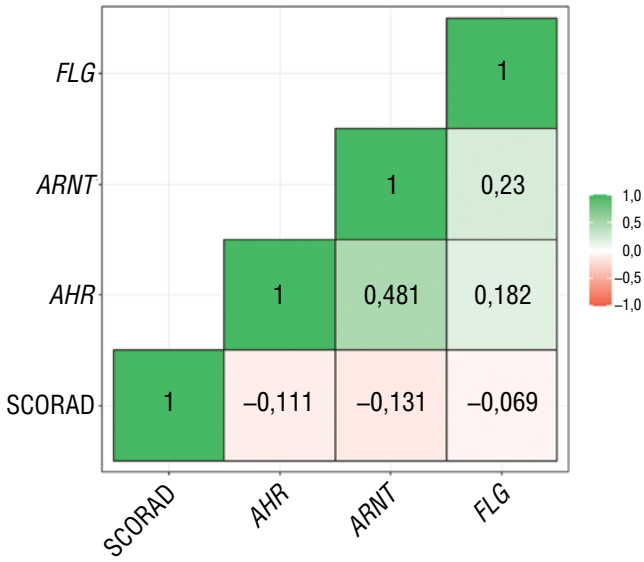


Рис. 3. Корреляционные взаимодействия у больных атопическим дерматитом после фототерапии
Fig. 3. Correlation interactions in patients with atopic dermatitis after phototherapy

Были выявлены изменения экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* в коже больных после окончания терапии по сравнению с исходными значениями (рис. 4).

В подгруппе больных, получивших узкополосную фототерапию (n = 37), обнаружено статистически значимое увеличение уровня экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG*, экспрессия которых повысилась соответственно в 1,4 раза (p < 0,05); 1,5 раза (p < 0,05) и 1,6 раза (p < 0,001).

В подгруппе больных, которым был проведен курс УФА1-терапии (n = 39), статистически значимо повысился уровень экспрессии только генов *AHR* и *ARNT*. Экспрессия гена *AHR* повысилась в 1,7 раза (p < 0,05), гена *ARNT* — в 1,2 раза (p < 0,05). Однако статистически значимого повышения уровня экспрессии гена *FLG* в коже больных атопическим дерматитом после курса УФА1-терапии выявлено не было.

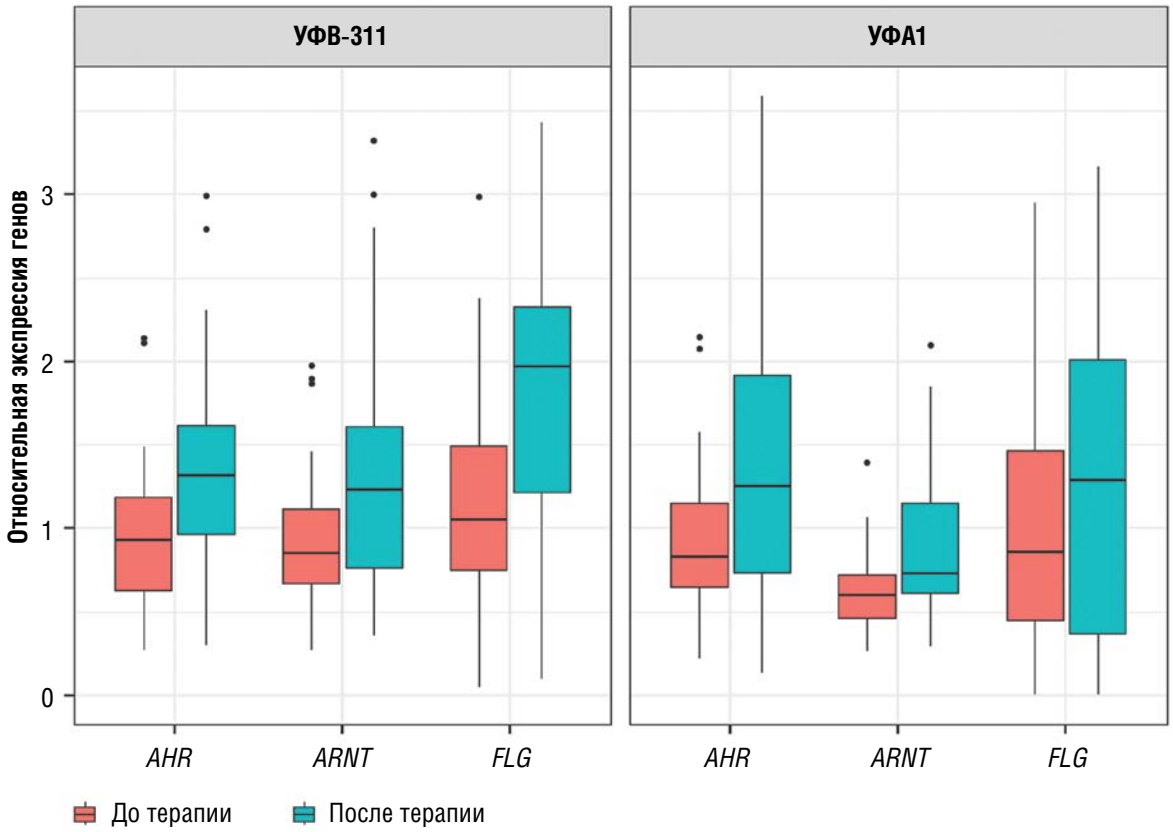


Рис. 4. Изменение уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у больных атопическим дерматитом под влиянием узкополосной и УФА1-терапии
Fig. 4. Changes in the expression levels of the *AHR*, *ARNT* and *FLG* genes in patients with atopic dermatitis under the influence of narrow-band and UFA1-therapy

После проведенного лечения как методом узкополосной фототерапии, так и методом УФА1-терапии статистически значимых отличий уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* в коже больных атопическим дерматитом от контрольной группы выявлено не было.

Корреляционный анализ, проведенный при разделении больных на подгруппы в зависимости от метода фототерапии, также обнаружил положительные связи умеренной силы между уровнями экспрессии *AHR* и *ARNT* как после узкополосной фототерапии ($r = 0{,}450$; $p < 0{,}05$), так и после УФА1-терапии ($r = 0{,}521$; $p < 0{,}05$).

Обсуждение

В результате проведенных исследований получены данные о сниженной в коже больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести экспрессии гена *ARNT*, кодирующего ядерный транслокатор рецептора ароматических углеводородов ARNT, и тенденции к снижению уровня экспрессии генов рецептора ароматических углеводородов *AhR* и основного белка защитного кожного барьера филаггрина *FLG*. Однако после проведенного эффективного курса фототерапии как методом узкополосной фототерапии, так и методом УФА1-терапии экспрессия генов *AHR* и *ARNT* значительно повышалась до уровней, сопоставимых с уровнями, обнаруженными в коже здоровых лиц. Если до начала лечения уровни экспрессии генов *AHR* и *ARNT* не коррелировали между собой, то после лечения отмечена корреляционная связь между этими показателями как после узкополосной фототерапии, так и после УФА1-терапии. В то же время к повышению экспрессии гена *FLG* приводила только узкополосная фототерапия, при которой в терапевтических целях используется ультрафиолетовое облучение области В (УФВ) с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм, а УФА1-терапия не привела к ее повышению.

Имеются данные, указывающие, что эффект УФВ-излучения на экспрессию в коже гена *FLG* может различаться в зависимости от срока, прошедшего после воздействия, или величины дозы облучения. Через 24 ч после однократной процедуры УФВ-излучения на кожу здоровых добровольцев в дозе, соответствующей двум минимальным эритемным дозам, наблюдалось статистически значимое снижение уровня экспрессии гена *FLG* ($p = 0{,}02$), однако уже через 72 ч после воздействия УФВ-излучения уровни экспрессии гена *FLG* в облученной и необлученной коже были сопоставимы [27]. Предполагается, что снижение экспрессии гена *FLG* через 24 ч после облучения происходило из-за повреждения ДНК и развития воспаления, вызванного ультрафиолетовым излучением [27].

Однако после курса процедур узкополосной фототерапии, проведенного больным атопическим дерматитом нами и другими исследователями, был отмечен противоположный по направленности эффект УФВ-излучения на экспрессию гена *FLG*. Так, в отличие от однократного воздействия УФВ-излучения курс процедур узкополосной фототерапии, проведенный боль-

ным атопическим дерматитом S. Tintle и соавт. (2011), привел к повышению экспрессию гена *FLG* [13], что согласуется с нашими результатами.

Полученные нами данные о повышении экспрессии гена *FLG* в коже больных атопическим дерматитом после курса узкополосной фототерапии соответствуют результатам исследования E. Fritsche и соавт. (2007), показавших, что после воздействия ультрафиолетового излучения области B цитоплазматический рецептор ароматических углеводородов AhR перемещается в ядро клетки, где, действуя в комплексе с ядерным транслокатором ARNT, может связываться с промотором различных генов, в том числе с промотором гена *FLG* [19]. Наши данные об отсутствии значимой динамики экспрессии гена *FLG* после курса УФА1-терапии также соответствуют данным E. Fritsche и соавт. (2007), обнаружившим, что после воздействия ультрафиолетового излучения области A перемещения рецептора ароматических углеводородов AhR из цитоплазмы в ядро клетки не происходит [19].

Патогенетически значимым может быть выявление у больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести пониженного уровня экспрессии *ARNT* на фоне тенденции к снижению экспрессии гена *AHR*. Считается, что рецептор ароматических углеводородов AhR влияет на развитие воспалительной реакции в коже при атопическом дерматите [28–30]. Можно предполагать, что низкая экспрессия генов *AHR* и *ARNT* ассоциируется со снижением продукции соответствующих белковых продуктов AhR и ARNT, стимулирующих активность гена *FLG*, и тем самым со снижением продукции филаггрина. В связи с этим AhR рассматривается как вероятная мишень для терапевтического воздействия при заболеваниях кожи [30, 31]. Выявление корреляционной связи между уровнями экспрессии генов *AHR* и *ARNT* как после курса узкополосной фототерапии, так и после лечения методом УФА1-терапии при отсутствии этой связи до начала терапии, когда состояние больных расценивалось как среднетяжелое и тяжелое, предполагает, что может существовать оптимальное соотношение уровней AhR и ARNT, необходимых для формирования комплексов AhR–ARNT, связывающихся с промотором гена *FLG*.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является небольшой размер выборки больных атопическим дерматитом в подгруппах, в которых проводилось лечение разными методами фототерапии. Возможно также влияние вмешивающихся факторов. Так, на экспрессию гена *FLG* влияют также воспалительные Th2-цитокины — интерлейкины IL-4 и IL-13, которые помимо индукции и поддержания в коже больных атопическим дерматитом воспалительной реакции способны также подавлять продукцию филаггрина [32]. В связи с этим выявленное повышение экспрессии гена *FLG* после узкополосной фототерапии может быть обусловлено активацией экспрессии гена *FLG* не только в результате связывания комплексов AhR–ARNT с его промотором, но и подавлением воспалительной реакции в коже, выраженность которой ассоциируется с продукцией IL-4 и IL-13.

Помимо влияния воспалительных Th2-цитокинов еще одним ограничением исследования является то, что не учитывалось наличие у пациентов мутаций гена *FLG*, что также может оказывать воздействие на экспрессию данного гена и состояние защитного барьера кожи. Также влияние на экспрессию гена *FLG* и восстановление защитного барьера кожи может оказывать использование пациентами эмолентов, что не учитывалось в проведенном исследовании.

Заключение

Получены данные, свидетельствующие о том, что терапевтический эффект узкополосной фототерапии при атопическом дерматите может быть обусловлен не только ее иммуносупрессивным действием, но и стимуляцией экспрессии гена *FLG* в коже, что может приводить к повышению продукции филаггрина и улучшению состояния защитного барьера кожи. Кроме того, полученные данные о снижении экспрессии гена *ARNT* на фоне тенденции к снижению экспрессии гена *AHR* в коже находившихся под наблюдением больных указывают на возможное участие AhR, действующего в комплексе с ARNT, в патогенезе атопического дерматита. В связи с этим рецептор ароматических углеводородов AhR может рассматриваться как возможная терапевтическая мишень для лечения больных атопическим дерматитом.

Литература/References

1. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:511–520. doi: 10.2147/CCID.S87987

2. Ortiz-Salvador JM, Pérez-Ferriols A. Phototherapy in atopic dermatitis. Adv Exp Med Biol. 2017;996:279–286. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_23

3. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Давлетбаева Л.Х. Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1-терапия) в лечении больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):26–37. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Davletbaeva LK. Long-wavelength ultraviolet A (UVA-1) phototherapy for the treatment of patients with atopic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):26–37. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1286

4. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: эффективность и безопасность. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022;99(6):79–88. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AÉ, Monchakovskaya ES. Narrow-band medium-wave ultraviolet therapy in patients with atopic dermatitis: efficacy and safety. Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy. 2022;99(6):79-88. (In Russ.)] doi: 10.17116/kurort20229906179

5. Чикин В.В., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Жилова М.Б., Городничев П.В., Аулова К.М. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: анализ факторов, влияющих на выраженность терапевтического эффекта. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):52–63. [Chikin VV, Karamova AE,

Kubanov AA, Zhilova MB, Gorodnichev PV, Aulova KM. Narrow-band UVB phototherapy in patients with atopic dermatitis: analysis of the factors determining treatment efficacy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):52–63. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv15828

6. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo) therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. Br J Dermatol. 2014;170(3):501–513. doi: 10.1111/bjd.12645

7. Hart PH, Norval M, Byrne SN, Rhodes LE. Exposure to ultraviolet radiation in the modulation of human diseases. Annu Rev Pathol. 2019;14:55–81. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012809

8. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15(11):1205–1214. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672537

9. Vieyra-Garcia PA, Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: Mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. Pharmacol Ther. 2021;222:107784. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107784

10. Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. J Investig Dermatol Symp Proc. 1999;4(1):70–72. doi: 10.1038/sj.jidsp.5640185

11. Sethi G, Sodhi A. Role of p38 mitogen-activated protein kinase and caspases in UV-B-induced apoptosis of murine peritoneal macrophages. Photochem Photobiol. 2004;79(1):48–54.

12. Novák Z, Bérces A, Rontó G, Pállinger E, Dobozy A, Kemény L. Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis. Photochem Photobiol. 2004;79(5):434–439. doi: 10.1562/ra-003r.1

13. Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(3):583–93.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042

14. Suárez-Fariñas M, Gittler JK, Shemer A, Cardinale I, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Residual genomic signature of atopic dermatitis despite clinical resolution with narrow-band UVB. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):577–579. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.010

15. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. Br J Dermatol. 2008;158(5):1117–1120. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08498.x

16. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. Br J Dermatol. 1999;140(6):995–1009. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x

17. Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, Taguchi K, Oda Y, Ogura K, Nishigori C. Anti-inflammatory role of Langerhans cells and apoptotic keratinocytes in ultraviolet-B-induced cutaneous inflammation. J Immunol. 2017;199(8):2937–2947. doi: 10.4049/jimmunol.1601681

18. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(1):36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008

19. Fritsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, et al. Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(21):8851–8856. doi: 10.1073/pnas.0701764104

20. Gargaro M, Scalisi G, Manni G, Mondanelli G, Grohmann U, Fallarino F. The landscape of AhR regulators and coregulators to fine-tune AhR functions. Int J Mol Sci. 2021;22(2):757. doi: 10.3390/ijms22020757

21. Bock KW, Köhle C. The mammalian aryl hydrocarbon (Ah) receptor: from mediator of dioxin toxicity toward physiological functions in skin and liver. Biol Chem. 2009;390(12):1225–1235. doi: 10.1515/BC.2009.138

22. Bock KW. Aryl hydrocarbon receptor (AHR): From selected human target genes and crosstalk with transcription factors to multiple AHR functions. Biochem Pharmacol. 2019;168:65–70. doi: 10.1016/j.bcp.2019.06.015

23. Городничев П.В. Роль рецептора ароматических углеводородов в патогенезе атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):11–22. [Gorodnichev PV. The role of the aromatic hydrocarbon receptor in the pathogenesis of atopic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(3):11–22. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.25208/vdv4775

24. Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. Cell Death Dis. 2017;8(7):e2931. doi: 10.1038/cddis.2017.322

25. Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S, et al. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. J Dermatol Sci. 2015;80(2):83–88. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.011

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

27. Simonsen S, Thyssen JP, Heegaard S, et al. Expression of Filaggrin and its Degradation Products in Human Skin Following Erythemal Doses of Ultraviolet B Irradiation. Acta Derm Venereol. 2017;97(7):797–801. doi: https://doi.org/10.2340/00015555-2662

28. Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis and psoriasis. Int J Mol Sci. 2019;20(21):5424. doi: 10.3390/ijms20215424

29. Dec M, Arasiewicz H. Aryl hydrocarbon receptor role in chronic inflammatory skin diseases: a narrative review. Postepy Dermatol Alergol. 2024;41(1):9–19. doi: 10.5114/ada.2023.135617

30. Shirley SN, Watson AE, Yusuf N. Pathogenesis of inflammation in skin disease: From molecular mechanisms to pathology. Int J Mol Sci. 2024;25(18):10152. doi: 10.3390/ijms251810152

31. Napolitano M, Patruno C. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) a possible target for the treatment of skin disease. Med Hypotheses. 2018;116:96–100. doi: 10.1016/j.mehy.2018.05.001

32. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Проведение молекулярно-биологических исследований, статистическая обработка данных — И.В. Козлова; концепция и дизайн исследования — В.В. Чикин; получение образцов клинического материала — П.В. Городничев; выделение РНК из биоптатов кожи — К.М. Лагун; дизайн исследования и редактирование статьи — Н.Ю. Носов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Conducting molecular biological studies, statistical data processing — Irina V. Kozlova; concept and design of the study — Vadim V. Chikin; obtaining samples of clinical material — Pavel V. Gorodnichev; isolation of RNA from skin biopsies — Kseniya M. Lagun; design of the study and editing of the article — Nikita Yu. Nosov.

Информация об авторах

***Козлова Ирина Вячеславовна** — адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6328-363X; eLibrary SPIN: 3574-4048; e-mail: ikozlova_work@inbox.ru
Чикин Вадим Викторович — д.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9688-2727; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru
Городничев Павел Викторович — ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5989-7156; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com
Лагун Ксения Михайловна — ORCID: https://orcid.org/0009-0004-9700-2455; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru
Носов Никита Юрьевич — к.б.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3967-8359; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nnosov@cnikvi.ru

Information about the authors

***Irina V. Kozlova** — address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6328-363X; eLibrary SPIN: 3574-4048; e-mail: ikozlova_work@inbox.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
Pavel V. Gorodnichev — ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5989-7156; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com
Kseniya M. Lagun — ORCID: https://orcid.org/0009-0004-9700-2455; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru
Nikita Yu. Nosov — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3967-8359; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nnosov@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 14.10.2024
Принята к публикации: 19.01.2025
Опубликована онлайн: 27.01.2025

Submitted: 14.10.2024
Accepted: 19.01.2025
Published online: 27.01.2025

https://doi.org/10.25208/vdv16779

Значение генов гистосовместимости HLA II класса в прогнозировании риска развития ряда пузырных дерматозов

© Дрождина М.Б.[1]*, Кошкин С.В.[1], Чупраков П.Г.[1, 2]

[1] Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия
[2] Вятский государственный университет, Киров, Россия

Обоснование. Пузырные дерматозы — группа тяжелых гетерогенных заболеваний, потенциально опасных для жизни и в значительной степени ухудшающих ее качество. Раннее выявление у пациентов с отягощенным по пузырным дерматозам наследственным анамнезом предикторов развития данной патологии посредством использования HLA-диагностики позволит лечащему врачу разработать комплекс профилактических рекомендаций, верифицировать правильный диагноз на ранних стадиях заболевания и минимизировать риски триггерного влияния экспосом-факторов.
Цель исследования. Установить ассоциативную связь генов гистосовместимости HLA II класса с пузырными дерматозами на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки.
Методы. В проспективное открытое, простое сравнительное научное исследование был включен 101 пациент (мужчины — 33, женщины — 68) с пузырными дерматозами (вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид, доброкачественная семейная пузырчатка). Исследование проводилось с 2017 по 2023 г. Осуществляли типирование генов гистосовместимости HLA методом полимеразной цепной реакции с набором специфичных для последовательностей праймеров, типировали гены гистосовместимости HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1).
Результаты. Выявлены статистически значимые различия для ряда показателей HLA II класса. Носителей генов гистосовместимости HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16, DQB1*0304, DQB1*0502-4, DQB1*0503, DQB1*02 и DQA1*0301 следует отнести в группу риска по развитию вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки. Отрицательной ассоциацией с пузырными дерматозами обладают пациенты — носители генов гистосовместимости HLA-DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8.
Заключение. Выявленные ассоциативные связи между генами гистосовместимости HLA II класса, вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой можно использовать для прогнозирования развития указанных заболеваний, разработки комплекса профилактических рекомендаций, верификации правильного диагноза на ранних стадиях заболеваний.

Ключевые слова: **вульгарная пузырчатка; буллезный пемфигоид; доброкачественная семейная пузырчатка; гены HLA II класса**
Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.
Для цитирования: Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Чупраков П.Г. Значение генов гистосовместимости HLA II класса в прогнозировании риска развития ряда пузырных дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):69–84. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16779

CC BY NC

https://doi.org/10.25208/vdv16779

The relevance of HLA class II histocompatibility gens in predicting the risk of developing several bullous dermatoses

© Marianna B. Drozhdina[1]*, Sergey V. Koshkin[1], Pavel G. Chuprakov[1, 2]

[1] Kirov State Medical University, Kirov, Russia
[2] Vyatka State University, Kirov, Russia

Background. Bullous dermatoses are a group of severe heterogeneous diseases that are potentially life threatening and significantly worsen its quality.
Aims. To establish an associative relationship of HLA class II histocompatibility gens with bullous dermatoses using the example of pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid and benign familial pemphigus.
Methods. A prospective open, simple, comparative, scientific study included 101 patients (men — 33, women — 68) with bullous dermatoses. The study was conducted from 2017 to 2023.
Results. Statistically significant differences were revealed for a number of HLA class II indicators. Carriers of HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16, DQB1*0304, DQB1*0502-4, DQB1*0503, DQB1*02 and DQA1*0301 should be identified as a risk group for the development of pemphigus vulgaris, benign familial pemphigus and bullous pemphigoid. Patients carrying histocompatibility gens HLA-DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8 have increased resistance to the above-mentioned bullous dermatoses.
Conclusions. An association was found between histocompatibility gens HLA class II, pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid and benign familial pemphigus. The data obtained can be used to predict the development of the above-mentioned diseases, develop a set of preventive recommendations, verify the correct diagnosis in the early stages of diseases.

Keywords: **pemphigus vulgaris; bullous pemphigoid; benign familial pemphigus; HLA class II gens**

Conflict of interest: authors confirm that there is no conflict of interest that needs to be reported.

Funding source: the manuscript has been prepared and is planned for publication at the expense of the personal funds of the author's team.

For citation: Drozhdina MB, Koshkin SV, Chuprakov PG. The relevance of HLA class II histocompatibility gens in predicting the risk of developing several bullous dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):69–84. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16779

Обоснование

Пузырные дерматозы — группа тяжелых гетерогенных заболеваний, потенциально опасных для жизни и в значительной степени ухудшающих ее качество. Пузырные дерматозы различаются по патогенетическим механизмам и подразделяются на аутоиммунные и неаутоиммунные. Наиболее часто встречающимися аутоиммунными пузырными дерматозами являются вульгарная пузырчатка (ВП) и буллезный пемфигоид (БП), их развитие связано с нарушениями клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа. К наиболее частым неаутоиммунным пузырным дерматозам можно причислить и доброкачественную семейную пузырчатку (ДСП).

Клеточно-опосредованный адаптивный иммунный ответ регулируется главным комплексом гистосовместимости или человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA) у людей. Область HLA расположена на хромосоме 6 и присутствует только у людей, кодирует антигены главного комплекса гистосовместимости. Молекулы HLA представляют собой гликопротеины клеточной поверхности, основная функция которых заключается в представлении эндо- и экзогенных антигенов Т-лимфоцитам для распознавания и ответа [1]. Функции молекул HLA I класса заключаются в презентации Т-лимфоцитам расположенных на поверхности клеток антигенов-пептидов, образовавшихся в цитоплазме, II класса — в презентации антигенов-пептидов, которые образуются во внеклеточном пространстве. Антигены HLA I класса экспрессируются на всех ядросодержащих клетках и тромбоцитах (за исключением клеток центральной нервной системы), в то время как антигены HLA II класса — на антиген-презентирующих клетках, таких как В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, моноциты, клетки Лангерганса, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки тимуса. Гены III класса не кодируют классические антигены гистосовместимости, но их продукты выполняют целый ряд важнейших биологических функций, например контролируют активность ферментов цитохрома P450, кодируют компонент 4 комплемента [2]. Гены HLA II класса расположены в области HLA-D, которая содержит три субрегиона — DP, DQ и DR. Каждый субрегион имеет один экспрессированный ген α- и β-цепей, состоит из шести генов: HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA и HLA-DRB1 [3]. Гены HLA III класса занимают на хромосоме 6 промежуточное положение между генами классов I и II.

Гены гистосовместимости HLA демонстрируют значительную связь с аутоиммунными заболеваниями, представляя наиболее сильные предрасполагающие генетические факторы. Однако в последнее время появляется все больше данных о связи HLA-комплекса с неаутоиммунными заболеваниями (сифилитической инфекцией, COVID-19, туберкулезом, акне, красным плоским лишаем, мигренью, неаллергической бронхиальной астмой и пр.), о влиянии HLA на степень тяжести и прогноз этих патологий [4–9].

Пристальное внимание в последние десятилетия уделяется взаимосвязи главного комплекса гистосовместимости HLA и различных пузырных дерматозов. В зарубежной литературе имеются данные о подобной ассоциации генов (HLA) с патогенезом ВП. Так, в метанализе, опубликованном L. Yan и соавт. в Британском журнале дерматологии в 2012 г. и включившем 18 неповторяющихся исследований по всему миру, утверждается, что HLA-DRB1*04, DRB1*08 и DRB1*14 являются статистически значимыми факторами восприимчивости к ВП, а DRB1*07 и DRB1*15, напротив, могут быть отрицательно связаны с данным дерматозом. В настоящее время накопилось немало данных по всему миру об изучении ассоциации HLA и ВП. HLA-A*10, DRB1*14 и DRB1*0402 — аллели, которые наиболее часто встречаются у пациентов с ВП во Франции, Испании, Словакии, Болгарии, Италии, Израиле, Германии, Бразилии и странах Северной Америки [10–15].

Самое крупное исследование об ассоциативных связях генов главного комплекса гистосовместимости HLA и ВП выполнено в Китае S.Y. Zhang и соавт. в 2019 г. Обследовано 365 пациентов с вульгарной и 104 больных с листовидной пузырчаткой, а также 1105 здоровых из контрольной группы. Авторы идентифицировали специфические аллели для вульгарной (HLA-DRB1*0406 и HLA-DRB1*1401) и листовидной (HLA-DQB1*0302) пузырчатки, тогда как HLA-DQB1*0503 оказался характерным аллелем для этих двух заболеваний [16].

О.Ю. Олисовой и соавт. в 2024 г. были опубликованы новые данные о распределении аллелей HLA-DRB1 и DQB1 у пациентов с ВП в российской популяции на примере 86 пациентов. Полученные данные выявили предрасполагающие к развитию ВП генетические маркеры: HLA-DRB1*4, DRB1*14, DRB1*0402, DRB1*1405, DQB1*0503. Кроме того, были выявлены аллели, обладающие отрицательной ассоциацией с ВП: HLA-DRB1*11, DRB*16 и DRB1*3, DQB1*0301. В заключении статьи была выражена уверенность в необходимости проведения в России мультицентровых исследований на большой выборке больных (от 1000 человек и более) с целью подтверждения полученных результатов [17].

Опубликованы современные данные о генетической детерминированности БП. В Италии и Израиле была выявлена достоверная ассоциация генов HLA II класса (HLA-DQβ1*0301) [18, 19]. В бразильской популяции доказана ассоциация БП с HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 и DQA1*05:05 [20].

Опубликованный метаанализ R. Hesari и соавт. в 2023 г. продемонстрировал данные пяти крупномасштабных исследований с участием более 700 пациентов с БП, которых сравнивали с 2500 здоровыми лицами. Полученные данные указывают на выявленную ассоциативную связь аллели HLA-DQA1 с БП. Так, HLA-DQA1*0505 ассоциирован с БП, а HLA-DQA1*0201 играет протективную роль [21].

Поиск новых предикторов развития ВП, БП и ДСП позволит выявить пациентов из группы риска по развитию перечисленных пузырных дерматозов и в России, а также пациентов, обладающих повышенной устойчивостью к данной группе заболеваний (у ближайших родственников больных, а в перспективе — и в общей популяции населения для составления индивидуальных идентификаторов предрасположенности и устойчивости к тем или иным заболеваниям). Изучение HLA-ассоциаций с различными заболеваниями, включая пузырные дерматозы, открывает новые перспективы в понимании патогенетических механизмов заболеваний, в том числе возможной ключевой роли в развитии и прогрессировании тех или иных патологических процессов.

Цель исследования — установить ассоциативную связь генов гистосовместимости HLA II класса с пузырными дерматозами на примере ВП, БП и ДСП.

Методы

Дизайн исследования

В проспективное открытое, простое, сравнительное научное исследование был включен 101 больной с перечисленными выше пузырными дерматозами. Исследование проводилось с 2017 по 2023 г. Диагноз у каждого больного верифицировался на основании клинических признаков заболевания, анамнестических сведений, а также в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов по диагностике и лечению дерматологических заболеваний (2016 г.): проведенным цитологическим исследованием (нахождение клеток Тцанка); данными гистологического исследования; реакцией непрямой иммунофлюоресценции (определение иммуноглобулинов класса G в периферической крови); иммуноферментным анализом (аутоантитела к десмоглеину-1 и десмоглеину-3, антитела к антигену БП BP180 и гликопротеину внутренней пластинки полудесмосомы BP230) [22]. Уровень формирования пузырей определяли путем гистологического исследования. Осуществляли типирование генов гистосовместимости HLA методом полимеразной цепной реакции с набором специфичных для последовательностей праймеров (NPF DNA-Technology, Москва), типировали гены гистосовместимости HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1).

Первоначально определяли ассоциации носительства генов HLA с развитием пузырных дерматозов у всех включенных в исследование больных независимо от нозологической формы болезни. После этого определяли ассоциации носительства генов HLA с развитием пузырных дерматозов у всех включенных в исследование больных в зависимости от пола. Далее определяли эти же ассоциации в зависимости от уровня расположения пузыря. Наконец определяли эти ассоциации в зависимости от нозологической формы отдельно для больных ВП, ДСП и БП.

Частоту встречаемости изучавшихся HLA-генов определяли как соотношение индивидов, несущих ген, к общему числу обследованных в группе [23]. Результаты представлены в относительных величинах. Частоты носительства сравнивались с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). При числе наблюдений в группе ≤ 5 для критерия χ^2 применяли точный критерий Фишера.

Для определения степени ассоциации отдельных групп и нозологий пузырных дерматозов с иммуногенетическими параметрами рассчитывался критерий относительного риска (*RR*) [24]. Кроме того, учитывались этиологические (*EF*) и профилактические (*PF*) фракции.

Критерии соответствия

Критерии включения. Пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 90 лет с верифицированными диагнозами пузырных дерматозов (ВП, ДСП и БП) в стадии обострения и ремиссии.

Критерии невключения. Пациенты, недееспособные, страдающие психическими расстройствами, с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, имеющие инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез), страдающие алкоголизмом, наркоманией; беременные и кормящие женщины, не подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании, а также пациенты, не изъявившие желание участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

Описание исследования

В исследование включено больных с ВП — 49 человек, с БП — 28 и с ДСП — 24. Средний возраст обследованных больных составил 63 ± 15,53 года. Давность заболевания — от 1 до 27 лет. Мужчины — 33 (32,67%); женщины — 68 (67,33%).

Среди пациентов были выделены следующие группы: I группа (общая) — все обследованные (*n* = 101); II группа — больные с интраэпидермальным расположением пузырей (*n* = 73); III группа — больные с субэпидермальным расположением пузырей (*n* = 28); IV группа — больные с ВП (*n* = 49); V группа — больные с ДСП (*n* = 24); VI группа — больные с БП (*n* = 28). Контрольные группы при исследовании генов гистосовместимости HLA II класса составили: HLA-DRB1 — 103 человека без пузырных дерматозов; HLA-DQA1 — 610 человек; HLA-DQB1 — 103 человека. Основные характеристики обследованных групп представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики обследованных лиц
Table 1. Characteristics of the surveyed persons

Группы обследованных	Всего, *n*	Мужчины, *n* (%)	Женщины, *n* (%)	Возраст, лет	Давность заболевания, годы
Вульгарная пузырчатка	49	15 (30,6)	34 (69,4)	36–89	1–27
Доброкачественная семейная пузырчатка	24	8 (33,3)	16 (66,7)	35–68	2–21
Буллезный пемфигоид	28	10 (35,7)	18 (64,3)	57–83	1–3
Интраэпидермальное расположение пузырей (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка)	73	23 (31,5)	50 (68,5)	35–89	1–27
Субэпидермальое расположение пузырей (буллезный пемфигоид)	28	11 (39,3)	17 (60,7)	57–83	1–3
Контрольная группа (лица без пузырных дерматозов) при исследовании генов HLA-DRB1 и HLA-DQB1	103	35 (33,9)	68 (66,1)	50–85	Неприменимо
Контрольная группа (лица без пузырных дерматозов) при исследовании генов HLA-DQA1	610	250 (40,9)	380 (59,1)	42–80	Неприменимо

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России № 15/2017 от 18.04.2017 и № 04/2023 от 20.02.2023. Все пациенты были подробно проинформированы о целях и задачах работы, каждый подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ и расчет выполнены с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и статистического пакета для социальных наук (SPSS) версии 22.0 (IBM Inc., «Армонк», Нью-Йорк).

Результаты

Определение ассоциации генов HLA II класса с развитием пузырных дерматозов

Анализ полиморфизма генов локуса DRB1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявил значительное преобладание частоты встречаемости генов гистосовместимости DRB1*3 (10,89% у больных против 0% в контрольной группе; χ^2 = 9,82; *RR* = 26,30; *p* = 0,00033); DRB1*4 (35,64% против 20,39%; χ^2 = 5,16; *RR* = 2,14; *p* < 0,05); DRB1*14 (11,88% против 1,94%; χ^2 = 6,40; *RR* = 5,67; *p* < 0,01); DRB1*16 (10,89% против 1,94%; χ^2 = 5,43; *RR* = 5,16; *p* = 0,01). Вероятность развития пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) у носителей генов DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16 повышается соответственно в 26, 2, почти в 6 и 5 раз. Кроме того, было выявлено протективное действие генов DRB1*15 (12,87% против 36,89%; χ^2 = 14,44; *RR* = 0,26; *p* < 0,001) и DRB1*17 (0% против 14,56%; *p* < 0,001), означающее, что указанные аллели обладают отрицательной ассоциацией в отношении возникновения пузырных дерматозов у носителей данных генов гистосовместимости (табл. 2). Необходимо отметить, что HLA-DRB1*13 и HLA-DRB1*14 кодируют серотип DR6; HLA-DRB1*15 и HLA-DRB1*16 — серотип DR2; HLA-DRB1*17 — серотип DR3.

По локусу DQB1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявлено значительное преобладание частоты встречаемости генов гистосовместимости DQB1*502-4 (13,00% против 3,88% в контрольной группе; χ^2 = 4,37; *RR* = 3,41; *p* < 0,05); DQB1*503 (11,00% против 0,97%; χ^2 = 7,46; *RR* = 8,78; *p* < 0,05); DQB1*02 (11,00% против 0%; χ^2 = 9,93; *RR* = 26,60; *p* < 0,0003) и DQB1*304 (5,00% против 0%; χ^2 = 3,40; *RR* = 11,92; *p* < 0,05). Стоит отметить, что у носителей генов гистосовместимости DQB1*304, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность дебюта пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) повышается соответственно в 11,9; 3,4; 8,8 и 26,6 раза. Помимо этого, было выявлено превентивное действие генов DQB1*201 (14,00% против 29,13% в контрольной группе; χ^2 = 5,98; *RR* = 0,40; *p* < 0,05); DQB1*303 (7,00% против 23,30%; χ^2 = 9,20; *p* < 0,01); DQB1*602-8 (22,00% против 37,86%; χ^2 = 5,34; *RR* = 0,47; *p* < 0,05) (рис. 1).

По локусу DQA1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявлено лишь преобладание частоты встречаемости гена DQA1*0301 (40,00% у больных про-

Таблица 2. Частота встречаемости HLA-DRB1* в общей группе больных с пузырными дерматозами
Table 2. Frequency of occurrence of HLA-DRB1* in the group of patients with bullous dermatoses

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	*RR*	*EF*	*PF*	*p*
	В контрольной группе (*n* = 103)		В группе больных (*n* = 101)						
DRB1*	абс.	%	абс.	%					
1	32	31,07	22	21,78	1,81	0,62		0,12	> 0,05
3	0	0,00	11	10,89	9,82	26,30	0,11		**< 0,001**
4	21	20,39	36	35,64	5,16	2,14	0,19		**0,019**
7	31	30,10	18	17,82	3,57	0,51		0,15	> 0,05
8	6	5,83	7	6,93	0,01	1,19			> 0,05
9	2	1,94	4	3,96	0,19	1,87			> 0,05
10	2	1,94	1	0,99	0,00	0,61		0,01	> 0,05
11	26	25,24	24	23,76	0,02	0,93		0,02	> 0,05
12	5	4,85	9	8,91	0,76	1,84			> 0,05
13 (DR6)	14	13,59	19	18,81	0,68	1,46			> 0,05
14 (DR6)	2	1,94	12	11,88	6,40	5,67	0,1		**< 0,01**
15 (DR2)	38	36,89	13	12,87	14,44	0,26		0,27	**< 0,001**
16 (DR2)	2	1,94	11	10,89	5,43	5,16	0,09		**< 0,01**
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	13,81	0,03		0	**< 0,0001**

Примечание. В данной и последующих таблицах достоверные различия выделены полужирным.
Note. This and the following tables have significant differences in bold.

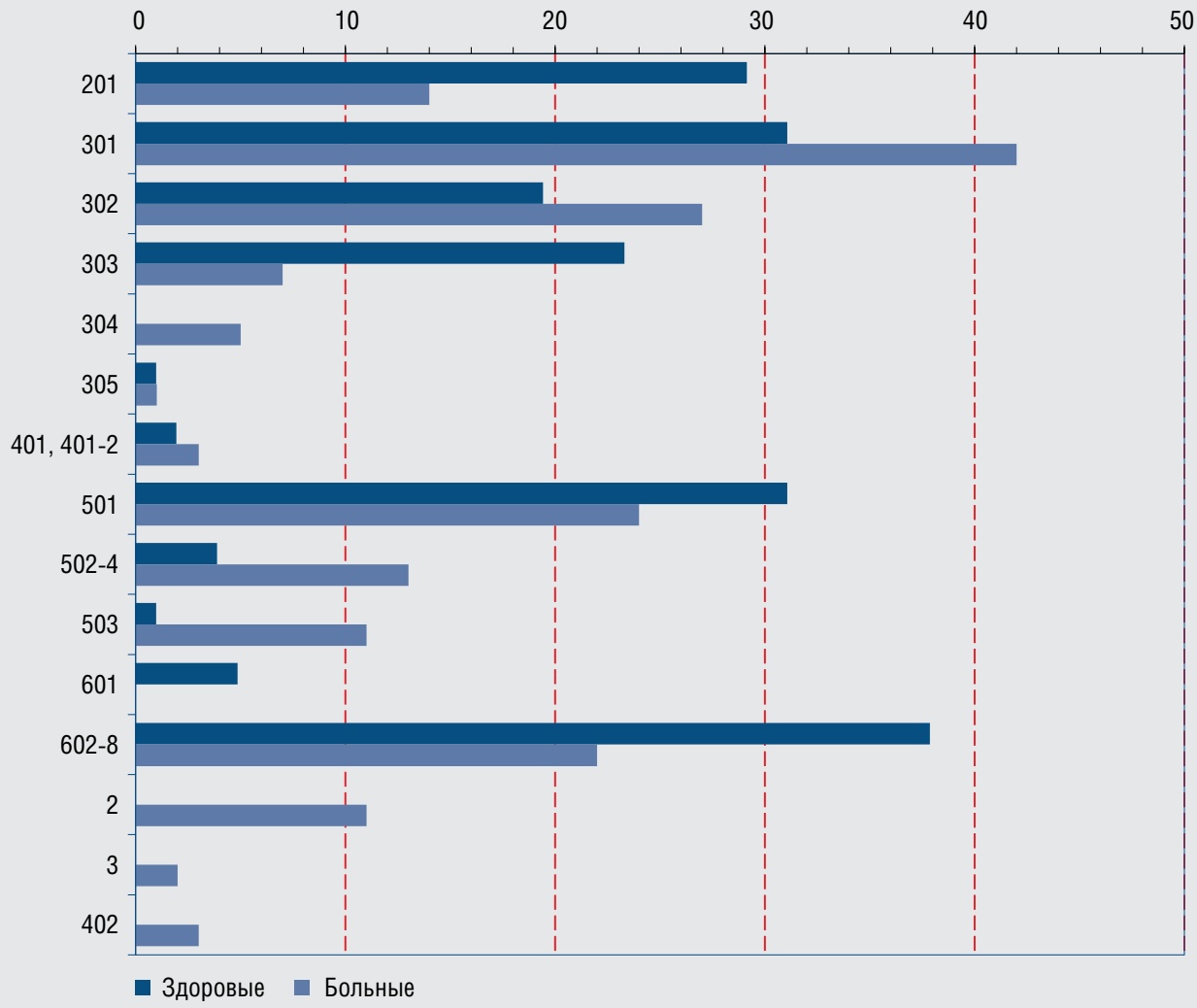


Рис. 1. Частота встречаемости HLA-DQB1* в группе больных с пузырными дерматозами
Fig. 1. The incidence of HLA-II DQB1* in the group of patients with bullous dermatoses

тив 29,02% в контрольной группе; $\chi^2 = 4{,}38$; *RR* = 1,64; $p < 0{,}05$) (табл. 3).

Определение ассоциации генов HLA II класса с развитием пузырных дерматозов в соответствии с гендерным распределением больных

При анализе гендерных особенностей распределения генов HLA II класса в контрольной группе мужчины и женщины были объединены в связи с тем, что в группе контроля различий в распределении генов HLA по гендерному признаку выявлено не было.

У мужчин с пузырными дерматозами (ВП, ДСП, БП) ассоциативные связи генов гистосовместимости DRB1*, DQB1*, DQA1* распределились следующим образом (табл. 4).

Ген гистосовместимости DRB1*3 значительно преобладал у больных мужчин по сравнению со здоровыми (9,09% против 0% в контрольной группе; $\chi^2 = 5{,}82$; *RR* = 23,75; $p = 0{,}01$). Кроме того, была определена ассоциация с геном гистосовместимости DRB1*14(DR6) (1,94% в контрольной группе против 12,12% среди больных; ($\chi^2 = 3{,}96$; *RR* = 6,2; $p = 0{,}03$). Согласно показателю относительного риска *RR* риск развития пузырных дерматозов у мужчин — обладателей гена DRB1*3 или DRB1*14 повышается соответственно в 23,7 и 6,2 раза по сравнению с лицами, не имеющими данных генов в своем генотипе. А у мужчин — носителей гена DQB1*02 такая вероятность повышается почти в 40 раз ($\chi^2 = 12{,}21$; *RR* = 39,95; $p = 0{,}01$). Ассоциативной связи между пузырными дерматозами с генами гистосовместимости DQA1* в группе мужчин не выявлено.

У женщин (табл. 5) возникновение пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) ассоциировалось с наличием аллелей DRB1*3 (11,76% против 0%; $\chi^2 = 10{,}21$; *RR* = 29,08; $p < 0{,}001$); DRB1*4 (35,29% против 20,39%; $\chi^2 = 3{,}96$; *RR* = 2,11; $p < 0{,}05$), а также DRB1*14 (11,76% против 1,94%; $\chi^2 = 5{,}51$; *RR* = 5,70; $p < 0{,}05$) и DRB1*16 (13,24% против 1,94%; $\chi^2 = 6{,}90$; *RR* = 6,48; $p < 0{,}01$). Риск развития пузырных дерматозов у женщин — обладателей генов DRB1*14 или DRB1*16 повышается соответственно в 5,7 и 6,5 раза по сравнению с лицами, не имеющими названных генов в своем генотипе. Напротив, не было зарегистрировано ни одного больного с наличием аллеля DRB1*17 (0% против 14,56% в контрольной группе; $p < 0{,}01$), а также определялась статистически значимая отрицательная ассоциация между наличием генов гисто-

Таблица 3. Частота встречаемости HLA-DQA1* в группе больных с пузырными дерматозами
Table 3. Frequency of occurrence of HLA-DQA1* in the group of patients with bullous dermatoses

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	*RR*	*EF*	*PF*	*p*
	В контрольной группе (*n* = 610)		В группе больных (*n* = 101)						
DQA1*	абс.	%	абс.	%					
0101	187	30,66	30	30	0,00	0,98		0,41	> 0,05
0102	191	31,31	24	24	1,84	0,70		0,91	> 0,05
0103	101	16,56	10	10	2,33	0,58		0,88	> 0,05
0201	170	27,87	19	19	3,02	0,62		0,92	> 0,05
0301	177	29,02	40	40	4,38	1,64			**< 0,05**
0401	40	6,56	6	6	0,00	0,97		0,16	> 0,05
0501	239	39,18	48	48	2,42	1,43			> 0,05
0601	4	0,66	1	1	0,07	2,03	0,51		> 0,05

Таблица 4. Частота встречаемости HLA генов II класса у мужчин с пузырными дерматозами
Table 4. Frequency of HLA class II genes in a men with bullous dermatoses

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	*RR*	*EF*	*PF*	*p*
	В контрольной группе (*n* = 103)		В группе больных (*n* = 33)						
DRB1*	абс.	%	абс.	%					
3	0	0,00	3	9,09	5,82	23,75	0,09		**0,01**
14 (DR6)	2	1,94	4	12,12	3,96	6,19	0,10		**< 0,05**
DQB1*									
02	0	0,00	5	15,15	12,21	39,95	0,15		0,01

Таблица 5. Особенности распределения HLA генов II класса у женщин с пузырными дерматозами
Table 5. Features of the distribution of HLA class II genes in women with bullous dermatoses

Гены HLA-II	Частота встречаемости				χ^2	*RR*	*EF*	*PF*	*p*
	В контрольной группе (*n* = 103)		В группе больных (*n* = 68)						
DRB1*	абс.	%	абс.	%					
3	0	0	8		10,21	29,08	0,11		**< 0,001**
4	21	20,39	24	35,29	3,96	2,11	0,19		**< 0,05**
7	31	30,1	9	13,24	5,59	0,37		0,19	**< 0,05**
14 (DR6)	2	1,94	8	11,76	5,51	5,70	0,10		**< 0,05**
15 (DR2)	38	36,89	7	10,29	13,61	0,21		0,28	**< 0,001**
16 (DR2)	2	1,94	9	13,24	6,9	6,48	0,11		**< 0,01**
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	9,11	0,042		0	**< 0,001**
DQB1*									
201	30	29,13	9	13,43	4,80	0,39		0,17	**< 0,05**
303	24	23,3	5	7,46	6,12	0,29		0,16	**< 0,05**
502-4	4	3,88	10	14,93	5,17	4,04	0,11		**< 0,05**
503	1	0,97	7	10,45	6,15	8,47	0,09		**< 0,01**
602-8	39	37,86	14	20,9	4,69	0,44		0,21	**< 0,05**
02	0	0	6	8,96	7,11	21,87	0,08		< 0,01

совместимости DRB1*7 (13,24% против 30,10%; $\chi^2 = 5,59$; $RR = 0,37$; $p < 0,05$); DRB1*15 (10,29% против 36,89%; $\chi^2 = 13,61$; $RR = 0,21$; $p < 0,001$) и формированием пузырных дерматозов, т.е. данные аллели снижают риск возникновения ряда пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП).

Необходимо отметить, что не выявлено ассоциации между аллелями HLA-DQA1* и возникновением пузырных дерматозов у обследованных женщин.

Напротив, применительно к аллелям HLA-DQB1* отмечена положительная ассоциация генов гистосовместимости DQB1*502-4 (14,93% против 3,88%; хи квадрат = 5,17; $RR = 4,04$; $p < 0,05$); DQB1*503 (10,45% против 0,97%; $\chi^2 = 6,15$; $RR = 8,47$; $p < 0,01$) и DQB1*02 (8,96% против 0%; $\chi^2 = 7,11$; $RR = 23,35$; $p < 0,01$). Таким образом, у женщин — носителей аллелей DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 риск пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) повышается соответственно в 4,0; 8,5 и 21,9 раза. Кроме того, была определена протективная ассоциация между наличием генов гистосовместимости DQB1*201 (13,43% против 29,13%; $\chi^2 = 4,80$; $RR = 0,39$; $p < 0,05$); DQB1*303 (7,46% против 23,30%; $\chi^2 = 6,12$; $RR = 0,29$; $p < 0,05$) и DQB1*602-8 (20,90% против 37,86%; $\chi^2 = 4,69$; $RR = 0,44$; $p < 0,05$) (см. табл. 5). Ассоциативной связи между пузырными дерматозами и генами гистосовместимости DQA1* в группе женщин не выявлено.

Для упрощения сравнения результатов исследования между группами пациентов (все больные, мужчины, женщины) полученные данные по генам DRB1* сопоставлены в табл. 6.

Определение ассоциации генов HLA II класса с развитием пузырных дерматозов в зависимости от уровня формирования пузыря и связанных с этим нозологий

Характер распределения генов системы HLA II класса у больных с пузырными дерматозами в зависимости от уровня расположения пузырей представлен в табл. 7, 8.

В соответствии с информацией, отображенной в табл. 7, получены данные о наличии ассоциативной связи между интраэпидермальным расположением пузырей при ВП и ДСП и генами DRB1*3 (9,59% против 0%; $\chi^2 = 7,93$; $RR = 23,35$; $p < 0,01$); DRB1*4 (36,99% против 20,39%; $\chi^2 = 5,13$; $RR = 2,27$; $p < 0,05$); DRB1*14 (15,07% против 1,94%; $\chi^2 = 8,93$; $RR = 7,47$; $p < 0,01$), DRB1*16 (13,70% против 1,94%; $\chi^2 = 7,54$; $RR = 6,71$; $p < 0,01$). Сделан вывод о том, что у носителей генов DRB1*, DRB1*4, DRB1*14 и DRB1*16 вероятность появления интраэпидермальных пузырных дерматозов (ВП, ДСП) повышается соответственно в 23,3; 2,3; 7,5 и 6,7 раза. Также была выявлена отрицательная ассоциация в отношении формирования интраэпидермальных пузырных дерматозов для пациентов — носителей генов DRB1*15 ($\chi^2 = 10,45$; $RR = 0,28$; $p < 0,01$) и DRB1*17 ($\chi^2 = 9,82$; $RR = 0,04$; $p < 0,001$).

Что касается локуса HLA-DQB1*, была выявлена положительная ассоциация интраэпидермальных пузырных дерматозов и генов DQB1*0502-4 (13,70% против 0,97%; $\chi^2 = 9,74$; $RR = 11,30$; $p < 0,001$), DQB1*503 (13,70% против

Таблица 6. Сравнение результатов исследования в группах пациентов (все больные, мужчины, женщины)
Table 6. Comparison of the results of the study in groups of patients (all patients, men, women)

Гены HLA-II	Частота встречаемости							
	Контрольная группа		Все больные (n = 101)		Мужчины (n = 33)		Женщины (n = 68)	
DRB1*	103	%	101	%	33	%	68	%
1	32	31,07	22	21,78	5	15,15	17	25,00
2	0	0	11	11,00†	5	15,15**	6	8,96**
3	0	0,00	11	10,89†	3	9,09**	8	11,76†
4	21	20,39	36	35,64*	12	36,36	24	35,29*
7	31	30,10	18	17,82	9	27,27	9	13,24*
8	6	5,83	7	6,93	1	3,03	6	8,82
9	2	1,94	4	3,96	1	3,03	3	4,41
10	2	1,94	1	0,99	1	3,03	0	0,00
11	26	25,24	24	23,76	6	18,18	18	26,47
12	5	4,85	9	8,91	3	9,09	6	8,82
13 (DR6)	14	13,59	19	18,81	8	24,24	11	16,18
14 (DR6)	2	1,94	12	11,88**	4	12,12*	8	11,76*
15 (DR2)	38	36,89	13	12,87†	6	18,18	7	10,29†
16 (DR2)	2	1,94	11	10,89**	2	6,06	9	13,24**
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00††	0	0,00*	0	0,00†
DQA1*0301	177	29,02	40	40,00*	14	42,42	26	38,81

Примечание. Статистически значимые различия от контрольной группы: * — при $p < 0,05$; ** — при $p \leq 0,01$; † — при $p < 0,001$; †† — при $p < 0,0001$.
Note. Statistically significant differences from the control group: * — at $p < 0.05$; ** — at $p < 0.01$; † — at $p < 0.001$; †† — at $p < 0.0001$.

Таблица 7. Характер распределения генов HLA II класса у больных с интраэпидермальным расположением пузырей
Table 7. The nature of the distribution of HLA class II genes in patients with intraepidermal bullas

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	*RR*	*EF*	*PF*	*p*
	В контрольной группе (*n* = 103)		В группе больных (*n* = 73)						
DRB1*	абс.	%	абс.	%					
3	0	0	7	9,59	7,93	23,35	0,09		**< 0,01**
4	21	20,39	27	36,99	5,13	2,27	0,21		**< 0,05**
14 (DR6)	2	1,94	11	15,07	8,93	7,47	0,13		**< 0,01**
15 (DR2)	38	36,89	10	13,70	10,45	0,28		0,26	**< 0,01**
16 (DR2)	2	1,94	10	13,70	7,54	6,71	0,12		**< 0,01**
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	9,83	0,04		0	**< 0,001**
DQB1*	30	29,13	7	9,59	8,68	0,27		0,20	**< 0,01**
201	24	23,3	5	6,85	7,25	0,26		0,16	**< 0,01**
303	4	3,88	11	15,07	5,50	4,07	0,11		**< 0,05**
0502-4	1	0,97	10	13,70	9,74	11,30	0,13		**< 0,001**
503	0	0	10	13,70	12,51	34,23	0,13		**< 0,001**
02	0	0	7	9,59	7,93	23,35	0,09		**< 0,01**

Таблица 8. Характер распределения генов HLA II класса у больных с субэпидермальным расположением пузырей (буллезный пемфигоид)
Table 8. The nature of the distribution of HLA class II genes in patients with subepidermal bullas (bullous pemphigoid)

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	*RR*	*EF*	*PF*	*p*
	В контрольной группе (*n* = 115)		В группе больных (*n* = 28)						
DRB1*	абс.	%	абс.	%					
3	0	0,00	4	14,29	10,74	38,02	0,14		**<0,01**
15 (DR2)	38	36,89	3	10,71	5,85	0,23		0,26	**0,01**
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	3,28	0,10		0,00	**<0,05**
DQA1*	610	%	27	%					>0,05
0103	101	16,56	0	0,00	4,14	0,09		0,00	**0,01**
DQB1*	103	100	27	100,00					>0,05
301	32	31,07	16	59,26	6,14	3,16	0,41		**<0,05**
304	0	0,00	2	7,41	3,63	20,29	0,07		**<0,05**
602-8	39	37,86	2	7,41	7,83	0,16		0,28	**<0,01**
402	0	0,00	2	7,41	3,63	20,29	0,07		<0,05

0%; χ^2 = 12,51; *RR* = 34,23; $p < 0,001$) и DQB1*02 (9,59% против 0%; χ^2 = 7,93; *RR* = 23,35; $p < 0,01$) и отрицательная ассоциация у обладателей генов DQB1*201 (6,85% против 23,30%; χ^2 = 7,25; *RR* = 0,26; $p < 0,01$) и DQB1*303 (6,85% против 23,30%; χ^2 = 5,50; *RR* = 4,07; $p < 0,05$).

Не выявлено достоверной ассоциации между интраэпидермальными пузырными дерматозами и генами гистосовместимости HLA-DQA1*.

При анализе ассоциативных связей генов гистосовместимости HLA II класса с пузырными дерматозами с интраэпидермальным расположением пузырей были обнаружены нижеприведенные взаимосвязи (рис. 2).

Выявлена ассоциативная связь ВП и генов гистосовместимости DRB1*3 (8,16% против 0% в группе контроля; χ^2 = 5,74; *RR* = 20,47; p = 0,01), DRB1*4 (51,02% против 20,39%; χ^2 = 13,35; *RR* = 3,99; $p < 0,001$), DRB1*14 (22,45% против 1,94%; χ^2 = 15,33; *RR* = 12,13; $p < 0,001$), DRB1*16 (16,33% против 1,94%; χ^2 = 8,96; *RR* = 8,32; $p < 0,01$). Сделан вывод о том, что у носителей генов DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14 и DRB1*16 вероятность появ-

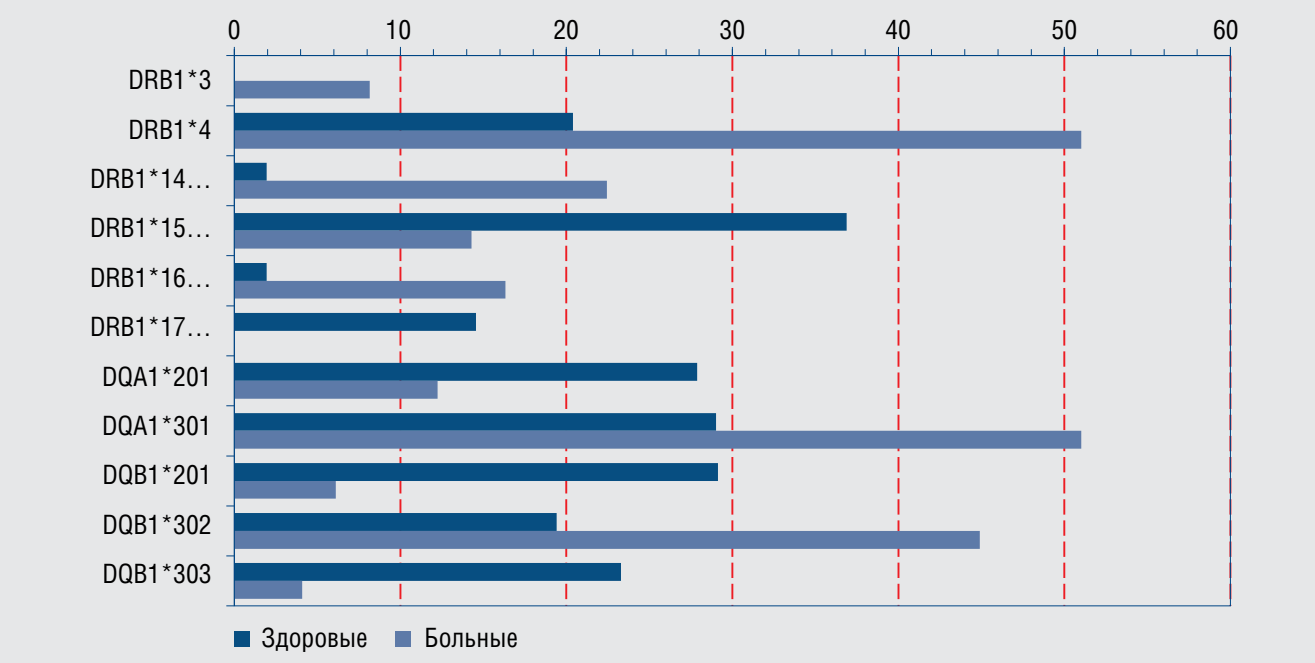


Рис. 2. Характер распределения генов HLA II класса у больных с вульгарной пузырчаткой
Fig. 2. Distribution of HLA class II genes in patients with pemphigus vulgaris

ления ВП повышается соответственно в 20,5; 4,0; 12,13 и 8,3 раза. Выявлена протективная роль в формировании ВП у пациентов — носителей генов DRB1*17 (0% против 14,56% у группы контроля; χ^2 = 6,37; *RR* = 0,05; $p < 0{,}01$) и DRB1*15 (χ^2 = 7,09; *RR* = 0,3; $p < 0{,}01$).

Ген HLA-DQB1*302 показал положительную ассоциативную связь с ВП (44,90% против 19,42%; χ^2 = 9,54; *RR* = 3,33; $p < 0{,}01$). Обращает на себя внимание отрицательная ассоциация генов DQB1*201 (6,12% против 29,13%; χ^2 = 9,03; *RR* = 0,18; $p = 0{,}001$) и DQB1*303 (4,08% против 23,30%; χ^2 = 7,35; *RR* = 0,17; $p < 0{,}01$).

Ген гистосовместимости HLA-DQA1*0201 (12,24% у больных против 27,87%; χ^2 = 4,89; *RR* = 039; $p < 0{,}05$) имеет отрицательную ассоциацию с ВП, а ген HLA-DQA1*0301 — ассоциативную связь (51,02% против 29,02%; χ^2 = 9,32; *RR* = 2,54; $p < 0{,}01$).

Показатели, представленные на рис. 3, демонстрируют ассоциативную связь ДСП с генами гистосовместимости DRB1*3 (12,50% против 0%; χ^2 = 8,32; *RR* = 33,70; $p < 0{,}01$) и DRB1*13 (41,67% против 13,59%; χ^2 = 8,26; *RR* = 4,47; $p < 0{,}01$), тогда как ген DRB1*15 (12,50% против 36,89%; χ^2 = 4,24; *RR* = 0,28; $p < 0{,}05$) имеет отрицательную ассоциативную связь.

Ген HLA-DQB1*02 имеет ассоциативную связь с ДСП (20,83% против 0% в группе контроля; χ^2 = 17,17; *RR* = 58,39; $p < 0{,}001$). Вероятность развития ДСП у носителя данного гена повышена более чем в 17 раз.

Ассоциативной связи между ДСП и генами гистосовместимости DQA1* не выявлено.

Определена положительная ассоциация субэпидермального расположения пузырей при БП с геном гистосовместимости DRB1*3 (14,29% против 0%; χ^2 = 10,74;

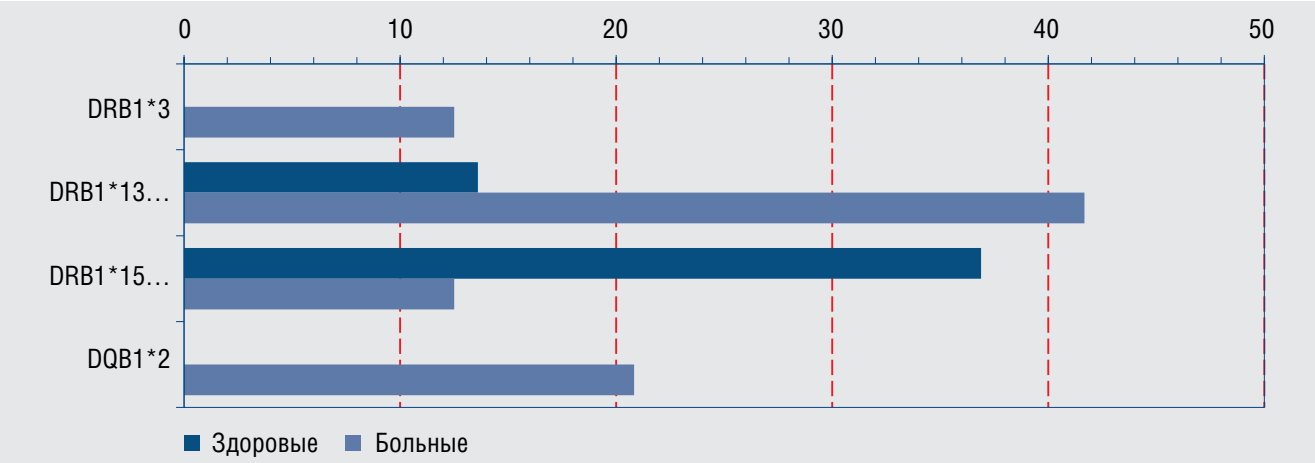


Рис. 3. Характер распределения генов HLA II класса в группе больных с доброкачественной семейной пузырчаткой
Fig. 3. The distribution of HLA class II genes in patients with benign familial pemphigus

RR = 38,02; *p* < 0,01). У носителей данного гена вероятность развития субэпидермального расположения пузырей повышается в 38 раз. Отмечена отрицательная ассоциация генов DRB1*15 (10,71% против 36,89%; χ^2 = 5,85; *RR* = 0,23; *p* = 0,01) и DRB1*17 (0% против 14,56%; χ^2 = 3,28; *RR* = 0,10; *p* < 0,05).

Применительно к локусу HLA-DQB1* связь субэпидермальных пузырных дерматозов была не столь заметно выражена, но связь с рядом генов обращает на себя внимание: DQB1*301 (59,26% против 31,07%; χ^2 = 6,14; *RR* = 3,16; *p* < 0,05), DQB1*304 (7,41% против 0%; χ^2 = 3,63; *RR* = 20,29; *p* < 0,05) и DQB1*402 (7,41% против 0%; χ^2 = 3,63; *RR* = 20,29; *p* < 0,05). Напротив, протективная роль DQB1*602-8 достаточно значительна (7,41% против 37,86%; χ^2 = 7,83; *RR* = 0,16; *p* < 0,01).

Ген гистосовместимости HLA-DQA1*0103 (0% против 16,56%; χ^2 = 4,14; *RR* = 0,09; *p* = 0,01) продемонстрировал отрицательную ассоциацию с субэпидермальным расположением пузырей при пузырных дерматозах (см. табл. 8).

Для упрощения сравнения результатов исследования в группах с различными нозологиями (БП, ВП, ДСП) полученные данные были сопоставлены в табл. 9.

Статистически значимые данные, полученные в описываемом исследовании, систематизированы в табл. 10.

Обсуждение

В последние десятилетия вопросы взаимосвязи генов главного комплекса гистосовместимости HLA и различных заболеваний являются предметом активных дискуссий. В проведенном нами исследовании подтверждены данные об ассоциации генов гистосовместимости HLA II класса с пузырными дерматозами. Сопоставляя данные, полученные коллегами из-за рубежа (американской, китайской, бразильской, болгарской, израильской и других популяций пациентов) относительно больных с пузырными дерматозами, можно выделить сходные ассоциации в популяции пациентов Российской Федерации. Однако имеются и отличия, что вполне объяснимо. Частота встречаемости тех или иных ассоциаций с носительством генов HLA демонстрирует их широкое разнообразие в связи с демографическими факторами, естественным отбором, биоразнообразием HLA на разных континентах. В 2023 г. E. Arrieta-Bolaños и соавт. опубликовали результаты совместной работы немецких и мексиканских генетиков, где сравнили карту HLA мира в зависимости от особенностей HLA в 200 мировых популяциях и выявили различные закономерности присутствия генов HLA I и II классов. Выявлено сильное влияние представительства населения на распределение групп аллелей HLA. В целом отмечено прогрессирующее сокращение разнообразия генов HLA от африканских до океанических и коренных американских популяций [25].

В нашем исследовании у пациентов с ВП в российской популяции статистически достоверно чаще выявлялись те же сходные аллели, что и ассоциированные с ВП в других странах: DRB1*04, DRB1*14 (Италия, Сардиния, Испания, Словакия, Франция, Бразилия, Болгария) [26–31]. По аллелям DRB1*04, DRB1*14, а также по DQB1*0302 и DQB1*0503 у нас совпали данные, полученные ранее в российской популяции и у пациентов из Бразилии, Словакии и Израиля [17, 29, 30, 32]. В исследовании О.Ю. Олисовой и соавт., помимо вы-

Таблица 9. Частота встречаемости аллелей HLA II класса в общей группе больных пузырными дерматозами и у больных с различными нозологиями (буллезным пемфигоидом, вульгарной пузырчаткой, доброкачественной семейной пузырчаткой)
Table 9. The frequency of occurrence of HLA II class alleles in the general group of bullouse dermatoses patients and in patients with various nosologies (bullous pemphigoid, pemphigus vulgaris, benign familial pemphigus)

HLA-гены	Лица без пузырных дерматозов		Больные							
			Все		С буллезным пемфигоидом		С вульгарной пузырчаткой		С доброкачественной семейной пузырчаткой	
DRB1*	103	%	101	%	28	%	49	%	24	%
1	32	31,07	22	21,78	5	17,86	13	26,53	4	16,67
3	0	0,00	11	**10,89**	4	**14,29**	4	**8,16**	3	**12,50**
4	21	20,39	36	**35,64**	9	32,14	25	**51,02**	2	8,33
7	31	30,10	18	17,82	5	17,86	6	**12,24**	7	29,17
8	6	5,83	7	6,93	5	17,86	2	4,08	0	0,00
9	2	1,94	4	3,96	1	3,57	1	2,04	2	8,33
10	2	1,94	1	0,99	0	0,00	0	0,00	1	4,17
11	26	25,24	24	23,76	9	32,14	10	20,41	5	20,83
12	5	4,85	9	8,91	3	10,71	2	4,08	4	16,67
13 (DR6)	14	13,59	19	18,81	5	17,86	4	8,16	10	**41,67**
14 (DR6)	2	1,94	12	**11,88**	1	3,57	11	**22,45**	0	0,00
15 (DR2)	38	36,89	13	**12,87**	3	**10,71**	7	**14,29**	3	**12,50**
16 (DR2)	2	1,94	11	**10,89**	1	3,57	8	**16,33**	2	8,33
17 (DR3)	15	14,56	0	**0,00**	0	**0,00**	0	**0,00**	0	0,00

Таблица 10. Ассоциации HLA II класса, полученные в исследовании пациентов с пузырными дерматозами
Table 10. HLA II class associations obtained in a study of patients with bullous dermatoses

Группы пациентов	Аллели HLA				
	Ассоциированные	*RR*	*p*	Протективные	*p*
Общая (пузырные дерматозы)	DRB1*3 DRB1*14 DRB1*16 DRB1*4	26,30 5,67 5,16 2,14	< 0,001 < 0,01 < 0,01 < 0,05	DRB1*15 DRB1*17	< 0,001 < 0,001
	DQB1*02 DQB1*304 DQB1*503 DQB1*502-4	26,60 11,92 8,78 3,41	< 0,001 < 0,05 < 0,01 < 0,05	DQB1*201 DQB1*303 DQB1*602-8	< 0,05 < 0,01 < 0,05
Мужчины (пузырные дерматозы)	DRB1*3 DRB1*14	23,75 6,19	< 0,01 < 0,05		
	DQB1*02	39,95	< 0,01		
Женщины (пузырные дерматозы)	DRB1*3 DRB1*4 DRB1*14 DRB1*16	29,08 2,11 5,70 6,48	< 0,001 < 0,05 < 0,05 < 0,01	DRB1*17 DRB1*7 DRB1*15	< 0,001 < 0,05 < 0,001
	DQB1*02 DQB1*502-4 DQB1*503	23,35 4,04 8,47	< 0,01 < 0,05 < 0,01	DQB1*201, DQB1*303 DQB1*602-8	< 0,05 < 0,05 < 0,05
Интраэпидермальные пузырные дерматозы	DRB1*3 DRB1*4 DRB1*14 DRB1*16	23,35 2,27 7,47 6,71	< 0,01 < 0,05 < 0,01 < 0,01	DRB1*15 DRB1*17	< 0,01 < 0,001
	DQB1*0502-4 DQB1*503 DQB1*02	11,30 34,23 23,35	< 0,001 < 0,001 < 0,01	DQB1*201 DQB1*303	< 0,01 < 0,05
Субэпидермальные пузырные дерматозы	DRB1*3	38,02	< 0,01	DRB1*15 DRB1*17	0,01 < 0,05
	DQB1*301 DQB1*304 DQB1*402	3,16 20,29 20,29	< 0,05 < 0,05 < 0,05	DQB1*602-8 DQA1*0103	< 0,01 < 0,01
Вульгарная пузырчатка	DRB1*3 DRB1*4 DRB1*14 DRB1*16	20,47 3,99 12,13 8,12	< 0,01 < 0,001 < 0,001 < 0,01	DRB1*17 DRB1*15	< 0,01 < 0,01
	DQB1*302 DQA1*0301	3,33 2,54	< 0,01 < 0,01	DQB1*201 DQB1*303 DQA1*0201	< 0,001 < 0,01 < 0,05
Буллезный пемфигоид	DRB1*3	38,02	< 0,01	DRB1*15 DRB1*17	0,01 < 0,05
	DQB1*301 DQB1*304 DQB1*402	3,16 20,29 20,29	0,01 < 0,05 < 0,05	DQB1*602-8 DQA1*0103	< 0,01 < 0,01
Доброкачественная семейная пузырчатка	DRB1*3 DRB1*13	33,69 4,47	< 0,01 < 0,01	DRB1*15	< 0,05

шеперечисленных данных, дополнительно были выделены сходные с иностранными коллегами результаты по аллели DRB1*0402 (Италия, Испания, Бразилия, Болгария). В нашем исследовании такую ассоциацию мы не получили. Дополнительно в нашем исследовании была выявлена ассоциация с аллелями HLA-DRB1*3, DRB1*16, которая повышала вероятность развития ВП соответственно в 20,5 и 8,3 раза. Из азиатских исследователей наибольшую информативность показало крупномасштабное исследование в китайской популяции. S.Y. Zhang и соавт. было обследовано 365 пациентов с ВП в сравнении с 604 здоровыми людьми. Полученные данные выявили ассоциации с HLA-DRB1*1401 и HLA-DRB1*0406, а протективные свойства продемонстрировали аллели DQB1*0303 и DQB1*0302 [16]. В нашем исследовании совпали данные с китайской популяцией по протективным свойствам аллеля DQB1*0303.

По данным метанализа R. Hesari (2023), охватившего пять крупномасштабных исследований с общей численностью пациентов более 2500 человек из Бразилии, Китая, Германии, Ирана и Японии, были выявлены следующие ассоциации аллелей HLA с БП. Результаты показали повышенную вероятность для локусов

HLA-DQA1*05:05 (отношение шансов — 2,25; доверительный интервал — (1,80; 2,80)) и сниженную вероятность для локусов HLA-DQA1*02:01 (отношение шансов — 0,50; доверительный интервал — (0,36; 0,70)). Статистическая значимость $p < 0,05$, с низкой гетерогенностью. Это говорит о том, что HLA-DQA1*0505 связан с повышенной восприимчивостью к БП, тогда как HLA-DQA1*0201 — с защитой от БП [21]. По данным нашего исследования, БП чаще выявлялся у носителей генов DRB1*3 (риск увеличен более чем в 10 раз), DQB1*301 (риск повышен в 3,2 раза), DQB1*304 (риск увеличивается в 20,3 раза), DQB1*402 (риск повышен в 20,3 раза). Гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*602-8 и DQA1*0103 играют роль протекторов в плане развития данной нозологии.

У носителей аллелей HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16 вероятность развития пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) увеличена соответственно в 26,3; 2,1; 5,7 и 5,2 раза. У обладателей генов гистосовместимости DQB1*304, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность появления пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) возрастает соответственно в 11,9; 3,4; 8,8 и 26,6 раза. Превентивными свойствами при формировании пузырных дерматозов обладают гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8. По локусу DQA1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявлено преобладание частоты встречаемости гена гистосовместимости DQA1*0301.

Примечательно, что HLA-DRB1*15 и HLA-DRB1*16 кодируют один и тот же серотип DR2, но в данном исследовании один из них (DRB1*16) повышает риск развития пузырных дерматозов, а другой (DRB1*15) обладает протективным эффектом.

В ходе нашего исследования было выявлено, что вероятность развития пузырных дерматозов у мужчин — обладателей аллелей DRB1*3 и DRB1*14 повышается соответственно в 23,7 и 6,2 раза, а у мужчин — носителей гена DQB1*02 — в 40 раз. В группе женщин риск возникновения пузырного дерматоза (ВП, ДСП, БП) ассоциируется с наличием аллелей DRB1*3, DRB1*16, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02. Риск формирования пузырных дерматозов повышен в этих случаях соответственно в 5,7; 6,5; 4,0; 8,5 и 21,9 раза. Протективными свойствами у женщин обладают гены DRB1*7, DRB1*15, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8.

У носителей генов DRB1*, DRB1*4, DRB1*14 и DRB1*16 риск появления интраэпидермальных пузырных дерматозов (ВП, ДСП) повышен соответственно в 23,3; 2,3; 7,5 и 6,7 раза. У обладателей генов DQB1*0502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность интраэпидермальных пузырных дерматозов повышена соответственно в 4,1; 11,3 и 34,2 раза. Носители генов DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303 резистентны к формированию ВП и ДСП.

Риск развития пузырных дерматозов с субэпидермальным расположением пузырей повышается в 38 раз у пациентов — носителей гена DRB1*3, в 3 раза — у обладателей DQB1*301, в 20 раз — у носителей DQB1*304, в 20 раз — у обладателей DQB1*402. Протективная роль принадлежит генам DRB1*15, DRB1*17, DQB1*602-8 и DQA1*0103 при данном расположении пузырей.

Впервые в нашем исследовании было доказано, что у носителей генов DRB1*3, DRB1*13 и DQB1*02 вероятность формирования ДСП повышена соответственно в 33,7; 4,5 и 58,4 раза. Ген DRB1*15 отвечает за резистентность к возникновению ДСП. Эти данные примечательны тем, что в настоящее время появляется все больше информации о взаимосвязи многих неаутоиммунных заболеваний с HLA. Доказана ассоциация HLA с инфекционными заболеваниями (гепатитами B, C, туберкулезом, лепрой, лейшманиозом, сифилисом, COVID-19), неаллергической бронхиальной астмой, мигренью, акне, красным плоским лишаем и многими другими патологическими процессами. В связи с этим полученные данные позволяют получить новое представление о механизмах формирования патологического процесса при ДСП.

Известно, что ряд аллелей HLA способствует восприимчивости или защитному эффекту от бактериальных и вирусных инфекций [33, 34]. Это может быть связано с иммунологическими механизмами, принимающими участие в развитии ДСП. Известно, что в очагах патологического процесса при ДСП наблюдается скопление бактерий и грибков, в частности *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Имеются опубликованные данные, где описано, что суперантигены *S. aureus*, токсин-1 синдрома токсического шока (TSST-1) и энтеротоксин B, выделяемые *S. aureus*, способны связываться с молекулой HLA II класса HLA-DR1 [35]. В наблюдательном исследовании общегеномного набора генетических вариантов у разных людей (GWAS), проведенном для выявления специфических генетических вариантов, лежащих в основе восприимчивости к инфекциям, вызванным *S. aureus*, у белых людей, выявил ассоциацию с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP), rs4321864, расположенными в гене HLA-DRA, rs115231074 и rs35079132, расположенными в генах HLA-DRB1, которые связанны с инфекцией *S. aureus*. Данное исследование также обнаружило связь между серотипом HLA-DRB1*04 и инфекцией *S. aureus* [36]. Возможный механизм ассоциации HLA с ДСП может быть связан в том числе и с суперантигенами различных микроорганизмов, выявляемых на поверхности патологических очагов и активно участвующих в патогенезе данного заболевания.

Заключение

Установлена ассоциативная связь генов HLA II класса с пузырными дерматозами на примере ВП, БП и ДСП.

У пациентов с наследственным анамнезом, отягощенным по пузырным дерматозам, целесообразно определять предикторы данной патологии. Носителей генов гистосовместимости HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16, DQB1*304, DQB1*502-4, DQB1*503, DQB1*02 и DQA1*0301 следует относить к группе риска по развитию ВП, ДСП и БП. Наибольшее внимание следует обратить на пациентов — обладателей гена DQB1*02, так как риск возникновения пузырных дерматозов в данном случае повышен в 26 раз. Вероятность развития пузырных дерматозов у мужчин — носителей генов DRB1*14 и DQB1*02 повышается соответственно в 6,2 и 40,0 раза, у женщин — носителей DRB1*3, DQB1*02, DRB1*503, DRB1*16(DR2) — соответственно в 29,1; 21,9; 8,5 и 6,5 раза. Положительной ассоциативной связью с указанными пузырными дерматозами обладают пациенты — носители генов гистосовместимости HLA-DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303 и DQB1*602-8.

Наиболее подвержены риску формирования ВП пациенты — носители HLA-DRB1*3 и DRB1*14, риск у них повышен соответственно в 20,5 и 12,1 раза.

У пациентов с семейным анамнезом ДСП рекомендуется обратить внимание на представительство генов DRB1*3 и DQB1*02. Риск формирования ДСП у них выше соответственно в 33,7 и 58,4 раза.

В рамках прогнозирования БП следует учитывать присутствие генов DQB1*304 и DQB1*402. Риск возникновения БП при выявлении даже одного из двух данных генов повышается более чем в 20 раз.

Настоящее исследование показало роль генов HLA II класса в формировании не только аутоиммунных дерматозов, но и неаутоиммунных процессов дерматологического профиля.

Раннее выявление предикторов развития пузырных дерматозов посредством идентификации специфических генов HLA у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом по данной патологии позволит лечащему врачу точнее разработать комплекс профилактических рекомендаций и верифицировать правильный диагноз на ранних стадиях заболевания.

Литература/References

1. Medhasi S, Chantratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. J Immunol Res. 2022:9710376. doi: 10.1155/2022/9710376

2. Li D, Sun K, Zhao Y, Aiqing L, Shi L, Yunlei J, et al. Polymorphism in the major histocompatibility complex (MHC class II B) genes of the rufous-backed bunting (*Emberiza jankowskii*). Peer J. 2017;5:e2917. doi: 10.7717/peerj.2917

3. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19. Проблемы эндокринологии. 2020;66(4):9–15. [Troshina EA, Yukina MY, Nuralieva NF, Mokrysheva NG. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. Problems of Endocrinology. 2020;66(4):9–15. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl12470

4. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;3:75–78. [Ryabova VV, Koshkin SV, Zaitseva GA, Evseeva AL. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. Immunopathology, allergology, infectology. 2017;3:75–78. (In Russ.)] doi: 10.14427/jipai.2017.3.75

5. Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Значение антигенов гистосовместимости HLA I и II классов в формировании серорезистентности после перенесенного сифилиса. Клиническая дерматология и венерология. 2009;7(3):21–24. [Drozhdina MB, Koshkin SV, Zaitseva GA. The role of HLA class I and II antigens in the development of seroresistance in patients who have come through syphilis. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya. 2009;7(3):21–24. (In Russ.)]

6. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:13–25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.010

7. Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic and nonallergic asthma have distinct phenotypic and genotypic features. Int Arch Allergy Immunol. 2017;172(3):150–160. doi: 10.1159/000458151

8. Huang C, Chen SP, Huang YH, Chen HY, Wang YF, Lee MH, et al. HLA class I alleles are associated with clinic-based migraine and increased risks of chronic migraine and medication overuse. Cephalalgia. 2020;40(5):493–502. doi: 10.1177/0333102420902228

9. Toyo-Oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Wichukchinda N, et al. Strain-based HLA association analysis identified HLA-DRB1*09:01 associated with modern strain tuberculosis. HLA. 2017;90(3):149–156. doi: 10.1111/tan.13070

10. Yan L, Wang JM, Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. Br J Dermatol. 2012;167(4):768–777. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11040.x

11. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of disease: Pemphigus and bullous pemphigoid. Annu Rev Pathol. 2016;11:175–197. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044313

12. Kayani M, Aslam A. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. BMJ. 2017;357:j2169. doi: 10.1136/bmj.j2169

13. Дрождина М.Б., Бобро В.А., Сенникова Ю.А. Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):16–26. [Drozhdina MB, Bobro VA, Sennikova YuA. Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(1):16–26. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1185

14. Olbrich M, Künstner A, Witte M, Busch H, Fähnrich A. Genetics and Omics Analysis of Autoimmune Skin Blistering Diseases. Front Immunol. 2019;10:2327. doi: 10.3389/fimmu.2019.02327

15. Sernicola A, Mazzetto R, Tartaglia J, Ciolfi C, Miceli P, Alaibac M. Role of Human Leukocyte Antigen Class II in Antibody-Mediated Skin Disorders. Medicina (Kaunas). 2023;59(11):1950. doi: 10.3390/medicina59111950

16. Zhang SY, Zhou XY, Zhou XL, Zhang Y, Deng Y, Liao F, et al. Subtype-specific inherited predisposition to pemphigus in the Chinese population. Br J Dermatol. 2019;180(4):828–835. doi: 10.1111/bjd.17191

17. Олисова О.Ю., Лепехова А.А., Духанин А.С., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., и др. Оценка распространенности HLA DRB1 и DRQ1 аллелей у больных разными формами пузырчатки в российской популяции. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024;27(2):143–153. [Olisova OYu, Lepehova AA, Duchanin AS, Teplyuk NP, Shimanovsky NL, et al. Assessment of the prevalence of HLA DQB1 and DRB1 alleles in patients with different forms of pemphigus in the Russian population. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2024;27(2):143–153. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv624417

18. Hirsch D, Narinski R, Klein T, Israel S, Israel JS, Singer J. Immunogenetics of HLA class II in Israeli patients with adult-onset Type 1 diabetes mellitus. Human Immunol. 2007;68(7):616–622. doi: 10.1016/j.humimm.2007.03.016

19. Moro F, Fania L, Sinagra J, Salemme A, Zenzo G. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. Biomolecules. 2020;10(10):1432. doi: 10.3390/biom10101432

20. Chagury AA, Sennes LU, Gil JM, Kalil J, Rodrigues H, Rosales CB, et al. HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 and DQA1*05:05 Alleles Associated to Bullous Pemphigoid in Brazilian Population. Ann Dermatol. 2018;30(1):8–12. doi: 10.5021/ad.2018.30.1.8

21. Hesari R, Thibaut D, Schur N, Thoutireddy S, Witcher R, Julian E. Bullous Pemphigoid and Human Leukocyte Antigen (HLA)-DQA1: A Systematic Review. Cureus. 2023;15(6):e39923. doi: 10.7759/cureus.39923

22. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. Moscow: Delovoj ekspress; 2016. 768 s. (In Russ.)]

23. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина; 1983. 208 с. [Zaretskaya YuM. Clinical immunogenetics. Moscow: Medicine; 1983. 208 p. (In Russ.)]

24. Wolf B. On estimating the relationship between blood group and disease. Am J Hum Genet. 1955;19(4):251–253. doi: 10.1111/j.1469-1809.1955.tb01348.x

25. Arrieta-Bolaños E, Hernández-Zaragoza D, Barquera R. An HLA map of the world: A comparison of HLA frequencies in 200 worldwide populations reveals diverse patterns for class I and class II. Front Genet. 2023;14:866407. doi: 10.3389/fgene.2023.866407

26. Carcassi C, Cottoni F, Floris L, Vacca A, Mulargia M, Arras M, et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris. Tissue Antigens. 1996;48(6):662–667. doi: 10.1111/j.1399-0039.1996.tb02689.x

27. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, Lepage V, Busson M, Bastuji-Garin S, et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Autoimmun. 2000;15(1):67–73. doi: 10.1006/jaut.2000.0388

28. González-Escribano MF, Jiménez G, Walter K, Montes M, Perez-Bernal AM, Rodríguez MR, et al. Distribution of HLA class II alleles among Spanish patients with pemphigus vulgaris. Tissue Antigens. 1998;52(3):275–278. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb03043.x

29. Párnická Z, Švecová D, Javor J, Shawkatová I, Buc M. High susceptibility to pemphigus vulgaris due to HLA-DRB1*14:54 in the Slovak population. Int J Immunogenet. 2013;40(6):471–475. doi: 10.1111/iji.12052

30. Brochado MJ, Nascimento DF, Campos W, Deghaide NHS, Donadi EA, Roselino AM. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region. J Autoimmun. 2016;72:19–24. doi: 10.1016/j.jaut.2016.04.007

31. Drenovska K, Ivanova M, Vassileva S, Shahid MA, Naumova E. Association of specific HLA alleles and haplotypes with pemphigus vulgaris in the Bulgarian population. Front Immunol. 2022;13:901386. doi: 10.3389/fimmu.2022.901386

32. Slomov E, Loewenthal R, Goldberg I, Korostishevsky M, Brenner S, Gazit E. Pemphigus vulgaris in Jewish patients is associated with HLA-a region genes: mapping by microsatellite markers. Hum Immunol. 2003;64(8):771–779. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00092-2

33. Crux NB, Elahi S. Human leukocyte antigen (HLA) and immune regulation: how do classical and non-classical HLA alleles modulate immune response to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections? Front Immunol. 2017;8:832. doi: 10.3389/fimmu.2017.00832

34. Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the immunology and genetics of leprosy. Front Immunol. 2020;11:567. doi: 10.3389/fimmu.2020.00567

35. Shukla SK, Rose W, Schrodi SJ. Complex host genetic susceptibility to Staphylococcus aureus infections. Trends Microbiol. 2015;23(9):529–536. doi: 10.1016/j.tim.2015.05.008

36. DeLorenze GN, Nelson CL, Scott WK, Allen AS, Ray JT, Tsai AL, et al. Polymorphisms in HLA class II genes are associated with susceptibility to Staphylococcus aureus infection in a White population. J Infect Dis. 2016;213(5):816–823. doi: 10.1093/infdis/jiv483

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор и обработка материала, формирование групп пациентов с пузырными дерматозами, проведение исследования, отбор биологических образцов, написание текста статьи — М.Б. Дрождина; концепция и дизайн статьи, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи — С.В. Кошкин; статистическая обработка полученного материала — П.Г. Чупраков.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, formation of groups of patients with bullous dermatoses, research, selection of biological samples, text writing — Marianna B. Drozhdina; concept and design of the article, editing, approval of the final version of the article — Sergey V. Koshkin; statistical processing of the obtained material — Pavel G. Chuprakov.

Информация об авторах

***Дрождина Марианна Борисовна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7689-8350; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhdina@yandex.ru

Кошкин Сергей Владимирович — д.м.н, профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6220-8304; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Чупраков Павел Григорьевич — к.б.н., доцент; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7831-809X; eLibrary SPIN: 5048-1152; e-mail: chuprakov@yandex.ru

Information about the authors

***Marianna B. Drozhdina** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 112 K. Marks street, 610027 Kirov, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7689-8350; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhdina@yandex.ru
Sergey V. Koshkin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6220-8304; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru
Pavel G. Chuprakov — Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7831-809X; eLibrary SPIN: 5048-1152; e-mail: chuprakov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 07.04.2024
Принята к публикации: 19.01.2025
Опубликована онлайн: 27.01.2025

Submitted: 07.04.2024
Accepted: 19.01.2025
Published online: 27.01.2025

https://doi.org/10.25208/vdv16837

Микрочиповые технологии для анализа генетических детерминант устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к противомикробным препаратам

© Шаскольский Б.Л.[1]*, Кравцов Д.В.[1], Кандинов И.Д.[1], Грядунов Д.А.[1], Шпилевая М.В.[2], Шагабиева Ю.З.[2], Носов Н.Ю.[2]

[1] Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия
[2] Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Возбудитель гонококковой инфекции способен быстро формировать устойчивость к противомикробным препаратам. Доля лекарственно-устойчивых изолятов *Neisseria gonorrhoeae* в мире растет с каждым годом, что повышает вероятность возникновения неизлечимой инфекции.
Цель исследования. Актуализация данных о распространении генетических детерминант устойчивости изолятов современной российской популяции *N. gonorrhoeae* к ряду противомикробных препаратов с использованием технологии гидрогелевых биочипов.
Методы. В исследование включено 360 изолятов *N. gonorrhoeae*, поступивших с 2019 по 2023 г. в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России из специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля восьми субъектов Российской Федерации. Тестирование чувствительности *N. gonorrhoeae* к пенициллину, цефтриаксону, тетрациклину, азитромицину и ципрофлоксацину осуществляли методом серийных разведений в агаре с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК). Идентификацию генетических детерминант устойчивости *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам проводили с помощью технологии гидрогелевых биочипов.
Результаты. Представлены актуальные данные по распространению генетических детерминант устойчивости *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам. В российской популяции *N. gonorrhoeae* происходят активные процессы, связанные с перераспределением долей изолятов, устойчивых к разным противомикробным препаратам. С 2020 г. возросла устойчивость к азитромицину, повышена доля изолятов, устойчивых к ципрофлоксацину, произошло восстановление чувствительности к пенициллину, при этом вся популяция остается чувствительной к цефтриаксону. Валидированный набор реагентов «NG-ТЕСТ» на основе биочипа обеспечивает быстрое определение устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону посредством одновременной идентификации генетических детерминант в генах *penA*, *ponA* и *porB* и расчета значения МПК.
Заключение. Микрочиповые технологии для идентификации детерминант устойчивости *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам могут быть использованы в качестве вспомогательного инструмента выявления резистентных штаммов. Результаты анализа на биочипах способствуют выбору стратегии лечения пациентов и обеспечивают возможность наблюдения за молекулярно-эпидемиологической картиной на уровне популяций.

Ключевые слова: ***Neisseria gonorrhoeae*; устойчивость к противомикробным препаратам; олигонуклеотидные микрочипы**
Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
Источник финансирования: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 24-25-20084.
Для цитирования: Шаскольский Б.Л., Кравцов Д.В., Кандинов И.Д., Грядунов Д.А., Шпилевая М.В., Шагабиева Ю.З., Носов Н.Ю. Микрочиповые технологии для анализа генетических детерминант устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к противомикробным препаратам. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):85–97. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16837

https://doi.org/10.25208/vdv16837

Microarray technologies for analysis of genetic determinants of *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance

© Boris L. Shaskolskiy[1]*, Dmitry V. Kravtsov[1], Ilya D. Kandinov[1], Dmitry A. Gryadunov[1], Marina V. Shpilevaya[2], Julia Z. Shagabieva[2], Nikita Yu. Nosov[2]

[1] Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[2] State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. *Neisseria gonorrhoeae* exhibits a remarkable capacity for rapid antimicrobial resistance development. Globally, the prevalence of antimicrobial-resistant *N. gonorrhoeae* isolates continues to rise steadily, raising concerns about the potential emergence of untreatable infections.
Aims. This work updates the distribution patterns of genetic resistance determinants in contemporary Russian clinical *N. gonorrhoeae* isolates to key antimicrobial agents, utilizing hydrogel microarray technology.
Methods. The study included 360 *N. gonorrhoeae* isolates collected at the Federal State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology between 2019 and 2023. The susceptibility of *N. gonorrhoeae* to penicillin, ceftriaxone, tetracycline, azithromycin, and ciprofloxacin was determined through serial dilution in agar, with the minimum inhibitory concentration (MIC) subsequently calculated. Genetic determinants of antimicrobial resistance in *N. gonorrhoeae* were identified using hydrogel microarray technology.
Results. The current data on the distribution of genetic determinants associated with antimicrobial resistance in N. gonorrhoeae are presented in this study. In the Russian population of gonococcus dynamic shifts are underway, leading to a redistribution of the proportion of isolates resistant or susceptible to various antimicrobial agents. Since 2020, a marked increase has been observed in the proportion of *N. gonorrhoeae* isolates resistant to azithromycin and ciprofloxacin. Concurrently, susceptibility to penicillin has rebounded, while the entire gonococcal population remains fully susceptible to ceftriaxone. The validated microarray-based NG-TEST diagnostic kit enables rapid detection of ceftriaxone resistance in *N. gonorrhoeae* by simultaneously identifying resistance-associated genetic markers in the *penA*, *ponA*, and *porB* genes, combined with MIC calculation.
Conclusion. Microarray technologies for detecting antimicrobial resistance genetic determinants in *N. gonorrhoeae* serve as a complementary tool for identifying resistant strains. Microarray-based analysis informs tailored treatment strategies for patients and enables population-level surveillance of antimicrobial resistance trends in *N. gonorrhoeae*.

Keywords: ***Neisseria gonorrhoeae*; drug resistance; microarray analysis**
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: this work was funded by the Russian Science Foundation, grant no. 24-25-20084.
For citation: Shaskolskiy BL, Kravtsov DV, Kandinov ID, Gryadunov DA, Shpilevaya MV, Shagabieva JuZ, Nosov NYu. Microarray technologies for analysis of genetic determinants of *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):85–97. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16837

Обоснование

Несмотря на почти 100-летнюю историю терапии гонококковой инфекции разнообразными противомикробными препаратами, в мире ежегодно регистрируют более 80 млн случаев данного заболевания [1]. Возбудителем гонореи является грамотрицательная бактерия *Neisseria gonorrhoeae*, обладающая исключительной способностью формировать устойчивость к антибиотикам [2]. Доля лекарственно-устойчивых штаммов *N. gonorrhoeae* в мире повышается с каждым годом; регулярно публикуются случаи неудачной терапии гонококковой инфекции рекомендованными препаратами, обусловленной суперустойчивыми вариантами гонококка [2–4]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что ситуация с гонококковой инфекцией в России на протяжении двух десятилетий XXI в. была и остается лучше, чем в странах Европы и США, несмотря на общий рост заболеваемости в последнее время: в 2021 г. — повышение на 10,4% в сравнении с предыдущим годом; в 2022 г. — на 10,0%; за первые четыре месяца 2023 г. — на 5,5% относительно аналогичного периода 2022 г. [5].

Препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации является цефалоспорин III поколения цефтриаксон. В российской популяции гонококка доля изолятов, устойчивых к цефтриаксону, минимальна, в работах сообщается об обнаружении только чувствительных изолятов [6]. Такое состояние нетипично на фоне общемировой тенденции роста случаев выявления устойчивых к цефалоспоринам III поколения изолятов [7–11]. Весьма непростая ситуация наблюдается в Китае, где доля устойчивых к цефтриаксону изолятов увеличилась с 2,9% в 2017 г. до 8,1% в 2022 г. [7].

Анализ чувствительности российской популяции *N. gonorrhoeae* к азитромицину (используемому как компонент комбинированной терапии для лечения гонококковой инфекции в большом числе стран, но не рекомендованному для терапии в России) зафиксировал рост устойчивых изолятов с 0% в 2018–2019 гг. до 17% в 2020 г. и 9% в 2021 г. [12]. Такая доля устойчивых к азитромицину изолятов исключает его применение в соответствии с критерием Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при котором общая доля чувствительных штаммов гонококка в отношении противомикробного препарата не должна быть ниже 95% [13]. Вместе с тем полученные данные об устойчивости *N. gonorrhoeae* к азитромицину подчеркивают необходимость дальнейшего эпидемиологического наблюдения за распространением новых вариантов возбудителя гонококковой инфекции в России.

В сложившейся ситуации весьма актуальны исследования, направленные на ежегодный мониторинг российской популяции возбудителя гонококковой инфекции, включающий идентификацию генетических детерминант устойчивости как к цефтриаксону, так и к азитромицину, а также к препаратам, применявшимся для терапии гонореи ранее, — пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину. Для решения поставленных задач ИМБ РАН совместно с Государственным научным центром дерматовенерологии и косметологии Минздрава России (ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России) разработано несколько поколений олигонуклеотидных гидрогелевых микрочипов (биочипов), обеспечивающих точную идентификацию генетических детерминант устойчивости *N. gonorrhoeae* к различным противомикробным препаратам [12, 14, 15]. Особое внимание уделено анализу устойчивости к цефтриаксону, где по результатам идентификации детерминант на биочипе применяется метод машинного обучения для предсказания минимальной подавляющей концентрации (МПК) цефтриаксона [16]. Созданный подход с описанными в настоящей работе модификациями в виде молекулярных зондов для установления принадлежности к виду *N. gonorrhoeae* стал основой набора реагентов «NG-ТЕСТ» для идентификации генетических детерминант устойчивости возбудителя гонококковой инфекции *N. gonorrhoeae* к цефалоспоринам III поколения.

Цель настоящего исследования — актуализация данных о распространении генетических детерминант устойчивости изолятов современной (2019–2023 гг.) российской популяции *N. gonorrhoeae* к ряду противомикробных препаратов с использованием технологии гидрогелевых биочипов.

Методы

Объекты исследования

В исследование включено 360 клинических изолятов *N. gonorrhoeae*, поступивших в референс-центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в рамках проведения мониторинга устойчивости к противомикробным препаратам возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, в том числе в 2019 г. — 123 клинических изолята; в 2020 г. — 119; в 2021 г. — 52; в 2022 г. — 25; в 2023 г. — 42. Образцы поступали из специализированных медицинских учреждений дерматовенерологического профиля, расположенных в восьми субъектах Российской Федерации, относящихся к пяти федеральным округам: Центральному — г. Москва (n = 17) и Калужская область (n = 101); Северо-Западному — Архангельская область (n = 29); Южному — Астраханская область (n = 23); Приволжскому — Республика Татарстан (n = 20) и Республика Чувашия (n = 76); Сибирскому — Омская (n = 20) и Новосибирская (n = 74) области.

Первичную идентификацию изолятов *N. gonorrhoeae* проводили в регионе их выделения по результатам микроскопического исследования и оксидазного теста [17–19]. Окончательную верификацию осуществляли в референс-центре ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с использованием NH-карт на анализаторе VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция). В отношении грамотрицательных оксидазо-положительных диплококков по совокупности биохимических свойств, оцененных как *N. gonorrhoeae* с вероятностью менее 99%, проводили дополнительное подтверждающее исследование с использованием времяпролетного масс-спектрометра с ионизацией MALDI Microflex (Bruker Daltonics GmbH, Германия).

Тестирование чувствительности к противомикробным препаратам

Определение чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам проводили методом серийных разведений в агаре в соответствии со стандартной процедурой [20] с использованием контрольного штамма *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 из коллекции типовых культур микроорганизмов. Оценку чувствительности *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам выполняли в соответствии с критериями МУК 4.2.1890-04 (https://fcgie.ru/download/

Таблица 1. Критерии фенотипической чувствительности *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам
Table 1. AMR criteria of *N. gonorrhoeae*

Противомикробный препарат (Ч; УР; Р, мг/л)
Пенициллин (≤ 0,06; 0,12–1,0; ≥ 2,0)
Цефтриаксон (≤ 0, 25; — ; > 0,25)
Тетрациклин (≤ 0,25; 0,5–1,0; ≥ 2,0)
Азитромицин (≤ 1,0; — ; > 1,0)
Ципрофлоксацин (≤ 0,03; 0,06; > 0,06)

Примечание. Ч — чувствительный; УР — умеренно резистентный; Р — резистентный. Азитромицин всегда используется в сочетании с другим эффективным средством (цефтриаксоном или цефиксимом). В МУК 4.2.1890-04 отсутствуют указания об азитромицине, в связи с чем использовали EUCAST 14.0, в котором порог устойчивости ECOFF составляет 1 мг/л.

Note. Ч — susceptible; УР — moderately resistant; Р — resistant. Azithromycin is routinely administered in combination with a second effective antimicrobial agent (e.g., cephalosporin or cefixime). MUK 4.2.1890-04 does not contain any indications for azithromycin, therefore EUCAST 14.0 was used, in which the ECOFF resistance threshold is 1 mg/l.

elektronnaya_baza_metod_dokum/muk_1890-04.pdf, дата обращения: 12.09.2024) для всех противомикробных препаратов, кроме азитромицина, для которого применяли критерии EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 14.0, http://www.eucast.org, дата обращения: 12.09.2024). Критерии чувствительности *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам приведены в табл. 1.

Идентификация генетических детерминант устойчивости N. gonorrhoeae к противомикробным препаратам

Выделение бактериальной ДНК выполняли с использованием набора «ДНК-Экспресс» («Литех», Россия), оценку концентрации ДНК — с помощью спектрофлюориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США).

Анализ генетических детерминант, ассоциированных с устойчивостью к цефтриаксону, проводили с использованием серийных образцов набора реагентов «NG-ТЕСТ». Специализированный гидрогелевый биочип (рис. 1) обеспечивал одновременное выявление следующих детерминант:

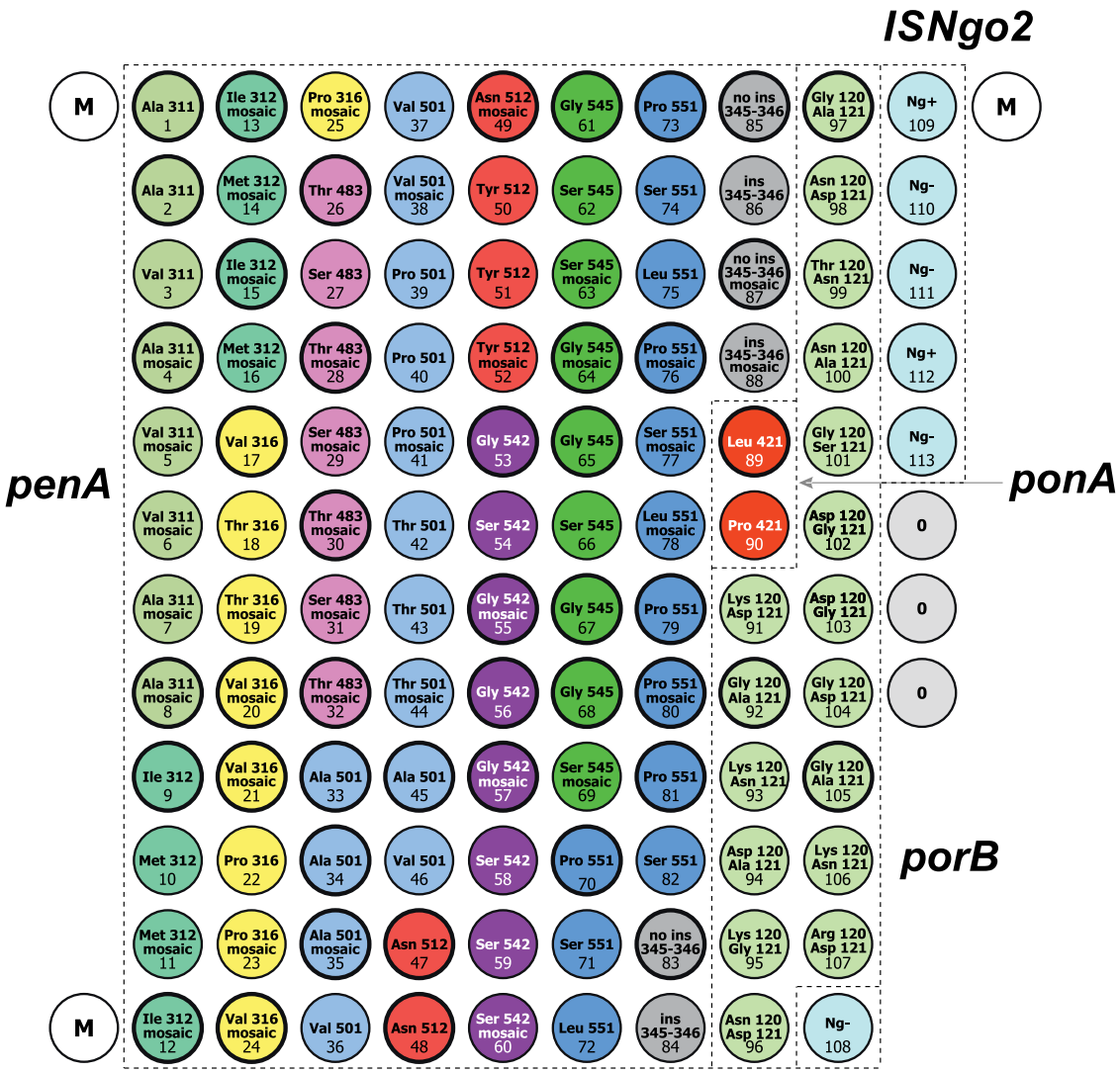


Рис. 1. Схема биочипа, входящего в набор «NG-ТЕСТ» и содержащего 113 иммобилизованных олигонуклеотидных зондов
Fig. 1. Schematic representation of the microarray integrated into the NG-TEST kit, featuring 113 immobilized oligonucleotide probes for targeted genetic analysis

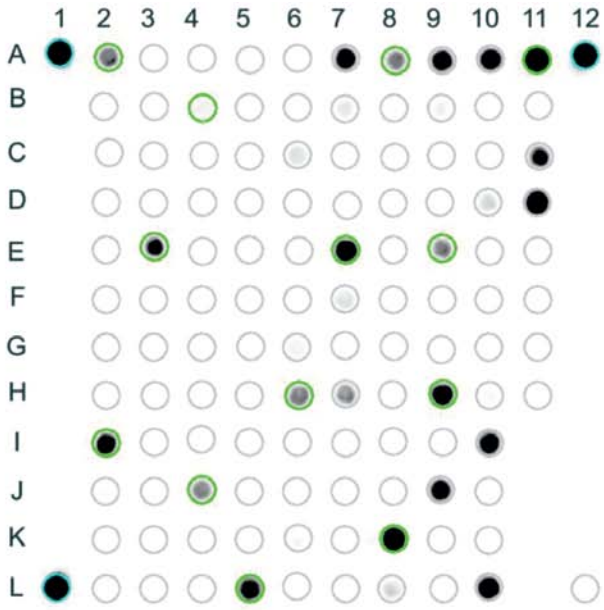
- инсерция кодона аспаргиновой кислоты в положение 345–346 гена *penA* и замены Ala311Val; Ile312Met; Val316Thr, Pro; Thr483Ser; Ala501Val, Thr, Pro; Asn512Tyr; Gly542Ser; Gly545Ser и Pro551Leu, Ser в мозаичных и немозаичных аллелях гена *penA*;
- замена Leu421Pro в гене *ponA*;
- замены Gly120Lys, Arg, Asp, Asn, Thr и Ala121Asp, Asn, Gly, Val, Ser в гене *porB*.

Биочип также включал молекулярные зонды для определения видоспецифичного для *N. gonorrhoeae* полиморфизма в мобильном элементе *ISNgo2* (см. рис. 1).

Элементы биочипа представлены в виде кружков, выделенных разными цветами исходя из анализируемого локуса, внутри них указан выявляемый маркер. Элементы с последовательностями зондов, соответствующих дикому типу, обведены толстым контуром. Элементы с индексами «Ng+» и «Ng–» содержат зонды к полиморфным локусам из мобильного элемента *ISNgo2* и служат для видовой идентификации *N. gonorrhoeae*. Ячейки с индексом «0» не содержат олигонуклеотидов и используются для нормировки фонового сигнала. Ячейки с индексом «M» содержат флуоресцентный маркер и необходимы для автоматической обработки гибридизационной картины биочипа.

Процедура анализа включала мультиплексную амплификацию и одновременное флуоресцентное маркирование фрагментов генома *N. gonorrhoeae* с последующей гибридизацией полученных продуктов на биочипе, автоматизированной регистрацией и интерпретацией результатов с использованием универсального аппаратно-программного комплекса для анализа биочипов (ИМБ РАН, Россия). По результатам анализа определяли генетические детерминанты, ассоциированные с устойчивостью *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам.

Значение МПК цефтриаксона индивидуального изолята с идентифицированным набором генетических детерминант вычисляли с помощью регрессионной модели с 20 параметрами, как описано ранее [16]. На рис. 2 представлены флуоресцентные картины и интерпретация результатов анализа на биочипах с целью идентификации мутаций и предсказания МПК цефтриаксона. Зеленым цветом отмечены элементы биочипа, в которых иммобилизованные зонды сформировали совершенные гибридизационные комплексы с ДНК дикого типа. Красным цветом выделены элементы биочипа с комплексами иммобилизованных молекулярных зондов и ДНК с мутациями (в соответствии со схемой биочипа на рис. 1). Отче-



Обнаружена ДНК *Neisseria gonorrhoeae*

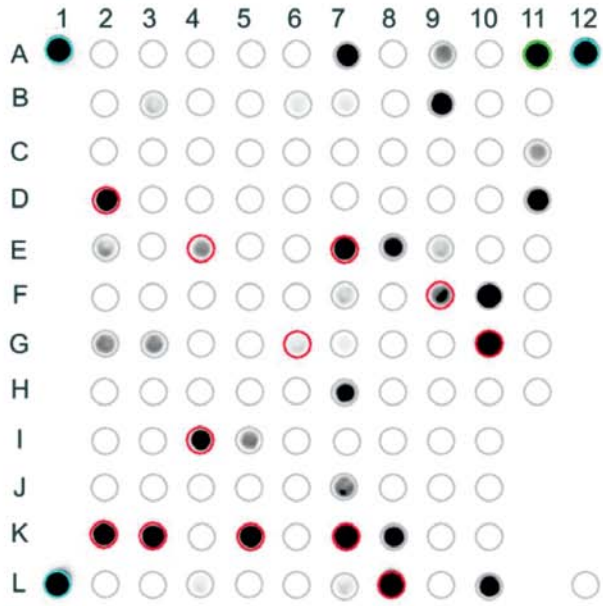
Не найдены мутации, ассоциированные со снижением чувствительности к цефтриаксону

Мутации в гене *penA*:
не найдены

Мутации в гене *ponA*:
не найдены

Мутации в гене *porB*:
120: не найдены
121: не найдены

МПК цефтриаксона (мг/л): 0,002 (< 0,25)
Изолят чувствителен



Обнаружена ДНК *Neisseria gonorrhoeae*

Найдены мутации, ассоциированные со снижением чувствительности к цефтриаксону

Мутации в гене *penA*:
312: Ile->Мет (мозаичная аллель)
316: Val->Pro (мозаичная аллель)
345-346: ins Asp
483: Thr->Ser (мозаичная аллель)
551: Pro->Ser

Мутации в гене *ponA*:
421: Leu->Pro

Мутации в гене *porB*:
120: Gly->Asp
121: Ala->Gly

МПК цефтриаксона (мг/л): 0,031 (< 0,25)
Изолят чувствителен

Рис. 2. Флуоресцентные гибридизационные картины и интерпретация результатов анализа изолятов *N. gonorrhoeae* на биочипе с использованием набора реагентов «NG-TECT»
Fig. 2. Fluorescent hybridization patterns and interpretation of genetic profiling results for antimicrobial resistance determinants in *N. gonorrhoeae* isolates analyzed using the NG-TEST kit

ты об интерпретации результатов в виде подтверждения принадлежности анализируемой ДНК к виду *N. gonorrhoeae*, наличия/отсутствия мутаций в генах *penA*, *ponA* и *porB* и рассчитанных значений МПК цефтриаксона при анализе ДНК: 1) изолята без мутаций, несущего немозаичный ген *penA* (МПК цефтриаксона = 0,002 мг/л); 2) изолята, обладающего мозаичным геном *penA* с различными заменами и множественными мутациями в генах *penA*, *porB*, *ponA* (МПК цефтриксона = 0,031 мг/л). Оба изолята чувствительны к цефтриаксону в соответствии с критериями МУК 4.2.1890-04.

Определение генетических детерминант устойчивости изолятов *N. gonorrhoeae* к азитромицину, пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину проводили, как описано ранее [12, 15]. В качестве маркеров устойчивости к азитромицину рассматривали присутствие замены C2611T в 23S рРНК или генетический профиль, в котором присутствует мозаичный аллель промотора *mtrR* совместно с мозаичным аллелем *mtrD.* Ранее была показана состоятельность данного подхода [21].

Статистический анализ

При анализе чувствительности изолятов к цефтриаксону и азитромицину сравнивали результаты определения устойчивости референсным микробиологическим и молекулярным методом и рассчитывали параметры диагностической специфичности (S_p) и чувствительности (S_n) при помощи следующих формул:

$$S_p = T_n / (T_n + F_p) \times 100\%,$$
$$S_n = T_p / (T_p + F_n) \times 100\%,$$

где T_p и T_n — соответственно истинно положительный и истинно отрицательный результаты; F_p и F_n — соответственно ложноположительный и ложноотрицательный результаты.

Результаты

Устойчивость изолятов N. gonorrhoeae к цефтриаксону

Все проанализированные изоляты были чувствительны к цефтриаксону. 4,7% изолятов обладало значением МПК цефтриаксона, равным 0,06 мг/л, что ниже порога устойчивости только на два разведения. Распределение генетических детерминант устойчивости в популяции с учетом МПК цефтриаксона представлено на рис. 3. Значительная доля изолятов со сниженной чувствительностью ($МПК_{цеф}$ > 0,03 мг/л) обладала заменами в генах *penA* (312Met, 316Thr, 501Val, 545Ser, 551Ser) и *porB* (120Lys). В большинстве случаев именно сочетания мутаций в генах *penA*, *ponA* и *porB,* а не единичные замены приводили к существенному снижению чувствительности к цефтриаксону. Изоляты со сниженной чувствительностью также характеризовались генетическими профилями, характерными для мозаичных аллелей *penA*, со следующими заменами: Ile312Met, Val316Thr, Asn512Tyr и Gly545Ser. Всего в исследуемой выборке мозаичные аллели гена *penA* обнаружены у 4,3% изолятов (см. рис. 3).

Результаты сравнения значений МПК цефтриаксона, полученных методом серийных разведений, с предсказанным набором «NG-TECT» значением МПК представлены в табл. 2. Как видно из данных таблицы, предсказанные значения МПК хорошо совпадают с экспериментально измеренными. Для 78% штаммов предсказанные значения отличались не более чем на одно двукратное разведение. При анализе выборки не было получено ложноположительных результатов, все изоляты были корректно определены как чувствительные. Таким образом, современная российская популяция гонококка продолжает оставаться чувствительной к цефтриаксону.

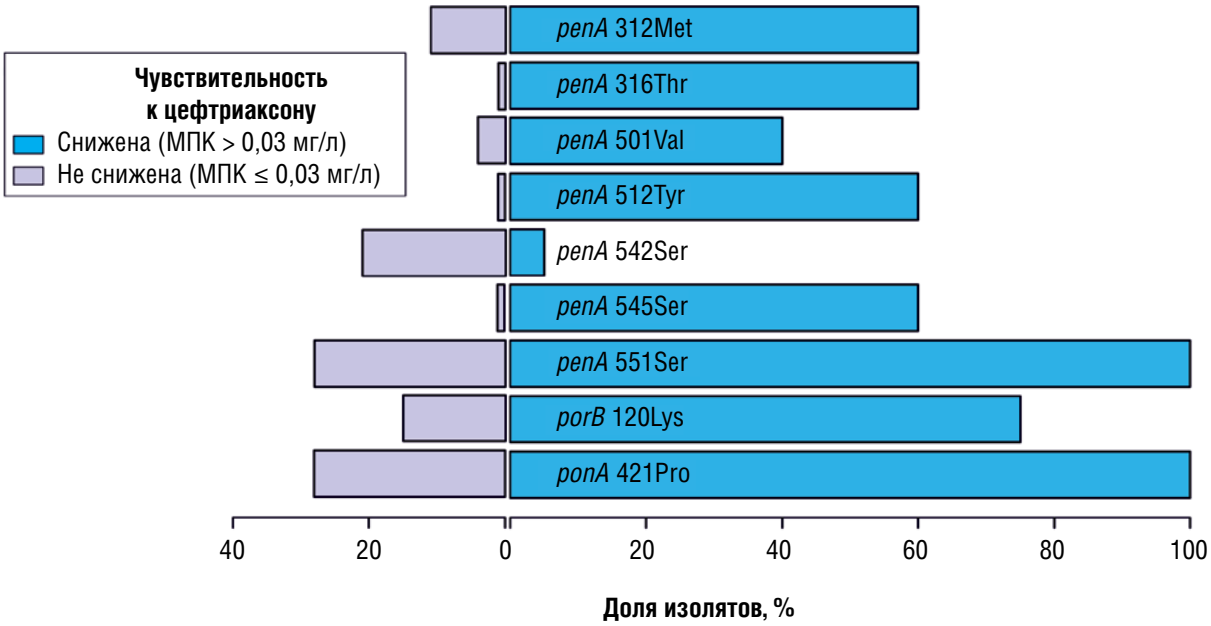


Рис. 3. Распределение замен в генах *penA*, *ponA* и *porB* при разделении изолятов исследуемой выборки на группы со сниженной ($МПК_{цеф}$ > 0,03 мг/л) и несниженной ($МПК_{цеф}$ ≤ 0,03 мг/л) чувствительностью к цефтриаксону
Fig. 3. Distribution of amino acid substitutions in the *penA*, *ponA*, and *porB* genes in *N. gonorrhoeae* isolates stratified by ceftriaxone susceptibility: reduced (MIC_{cef} > 0.03 mg/L) vs. retained (MIC_{cef} ≤ 0.03 mg/L)

Таблица 2. Сравнение результатов определения значения МПК цефтриаксона у штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных методом серийных разведений и с использованием набора «NG-TECT»
Table 2. Comparative analysis of ceftriaxone MIC determination in *N. gonorrhoeae* strains: agar dilution method versus the NG-TEST kit

Фенотипические данные		Предсказанная $МПК_{цеф}$, мг/л
$МПК_{цеф}$, мг/л	Число образцов	Среднее геометрическое
0,0015	1	0,005
0,002	114	0,0039
0,004	77	0,0077
0,008	76	0,0091
0,015	39	0,0135
0,03	36	0,009
0,06	17	0,0081

Устойчивость изолятов N. gonorrhoeae к азитромицину

Доля изолятов, устойчивых к азитромицину (МПК > 1 мг/л), составила суммарно 11% всей выборки. Распределение генетических профилей, ассоциированных с устойчивостью к азитромицину, при разделении изолятов на чувствительные и устойчивые представлено на рис. 4. В изолятах, устойчивых к азитромицину, наблюдали увеличение доли генотипов с мозаичным промотором гена *mtrR* в сочетании с мозаичным геном *mtrD*. 7,5% устойчивых изолятов обладало заменами C2611T в 23S рРНК, причем во всех случаях они присутствовали во всех четырех копиях rrn-оперона. Не было выявлено ни одного изолята с заменами 2058G или 2059G в 23S рРНК. 2,5% изолятов, устойчивых к азитромицину, не содержало мутаций в анализируемых локусах *mtrR*, *mtrD* и 23S рРНК. Наиболее характерный для устойчивых к азитромицину изолятов генетический профиль включал мозаичный ген *mtrD*, мозаичный промотор *mtrR* и замену в кодирующей области гена *mtrR* Ala86Thr.

По результатам сопоставления данных о фенотипической чувствительности к цефтриаксону и азитромицину и идентификации генетических детерминант устойчивости к указанным препаратам с использованием микрочиповых технологий определены диагностические характеристики молекулярных методов (табл. 3).

Устойчивость изолятов N. gonorrhoeae к ципрофлоксацину, тетрациклину и пенициллину

Устойчивость к ципрофлоксацину. В среднем доля изолятов, устойчивых к ципрофлоксацину (МПК ≥ 1 мг/л), составила 49%; 1% обладал промежуточной устойчивостью (МПК — 0,12–0,50 мг/л) и 50% было чувствительно (МПК ≤ 0,06 мг/л). Распределение

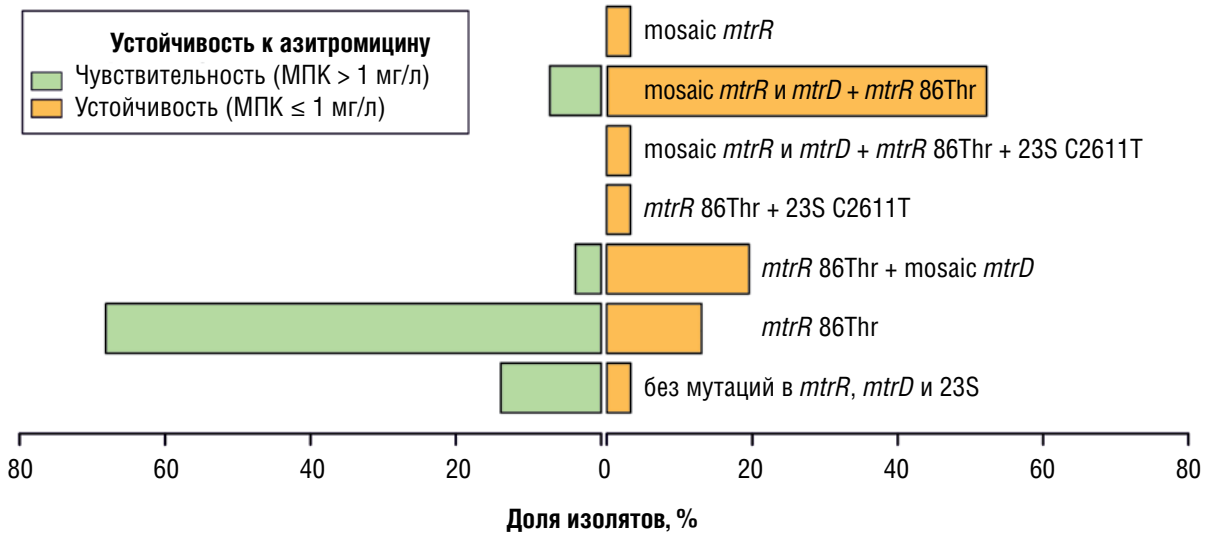


Рис. 4. Распределение генетических профилей локусов *mtrR*, *mtrD* и 23S рРНК в устойчивых и чувствительных к азитромицину изолятах в исследуемой выборке
Fig. 4. Distribution of resistance-associated genetic profiles in the mtrR, mtrD, and 23S rRNA loci among azithromycin-resistant versus azithromycin-susceptible *N. gonorrhoeae* isolates within the study sample

Таблица 3. Сравнение результатов определения чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону и азитромицину методом серийных разведений и с использованием микрочиповых технологий
Table 3. Comparative analysis of *N. gonorrhoeae* susceptibility to ceftriaxone and azithromycin: concordance between agar dilution assay and microarray-based technologies

Препарат	Характеристика устойчивости	Число изолятов с соответствующим фенотипом	Наличие детерминант устойчивости	Чувствительность, %	Специфичность, %
Цефтриаксон	Чувствительные	360	0	—	100
	Устойчивые	0	0		
Азитромицин	Чувствительные	339	24	88	93
	Устойчивые	21	18		

генетических профилей, характеризующих устойчивость *N. gonorrhoeae* к ципрофлоксацину, при разделении выборки изолятов на чувствительные, промежуточно устойчивые и резистентные представлено на рис. 5.

В большинстве устойчивых к ципрофлоксацину изолятов выявлялись мутации в «хинолоновом кармане», среди которых необходимо отметить замену Ser91Phe в гене *gyrA*. В исследуемой выборке она, как правило, не являлась единственной, а обнаруживалась в сочетании с заменами *gyrA* 95Ala/Gly/Asn и/или *parC* 87Arg/91Gly, что приводило к резкому превышению МПК выше порога устойчивости (от 4 до 16 мг/л как для первого, так и для второго профиля соответственно).

Устойчивость к пенициллину. Доля изолятов, устойчивых к пенициллину (МПК ≥ 2 мг/л), составила 8%; 41% обладал промежуточной устойчивостью (МПК — 0,12–1,00 мг/л); 50% было чувствительно (МПК ≤ 0,06 мг/л). Распределение генетических профилей, характеризующих устойчивость *N. gonorrhoeae* к пенициллину, при разделении выборки изолятов на чувствительные, промежуточно устойчивые и резистентные представлено на рис. 6.

31% устойчивых изолятов несли плазмиду blaTEM, наличие которой повышало МПК пенициллина до 4–32 мг/л. Замена в гене *ponA* Leu421Pro в сочетании с мутациями в генах *penA* и *porB* встречалась в 55% устойчивых изолятов. Существенная доля чувствительных изолятов обладала изолированной вставкой аспартата в кодоне 345 гена *penA*. Наиболее характерный для устойчивых к пенициллину изолятов генетический профиль включал замену в гене *ponA* Leu421Pro, вставку аспартата в кодоне 345 гена *penA* с заменой Gly542Ser в этом же гене и мутацию Gly120Lys в гене *porB*.

Устойчивость к тетрациклину. В среднем доля изолятов, устойчивых к тетрациклину (МПК ≥ 2 мг/л), составила 21%; 30% обладало промежуточной устойчивостью (МПК — 0,5–1,0 мг/л); 43% было чувствительно (МПК ≤ 0,25 мг/л). Распределение генетических профилей, характеризующих устойчивость *N. gonorrhoeae* к тетрациклину, при разделении выборки изолятов на чувствительные, промежуточно устойчивые и резистентные представлено на рис. 7.

62% изолятов, устойчивых к тетрациклину, несло конъюгативную плазмиду tetM, наличие которой повы-

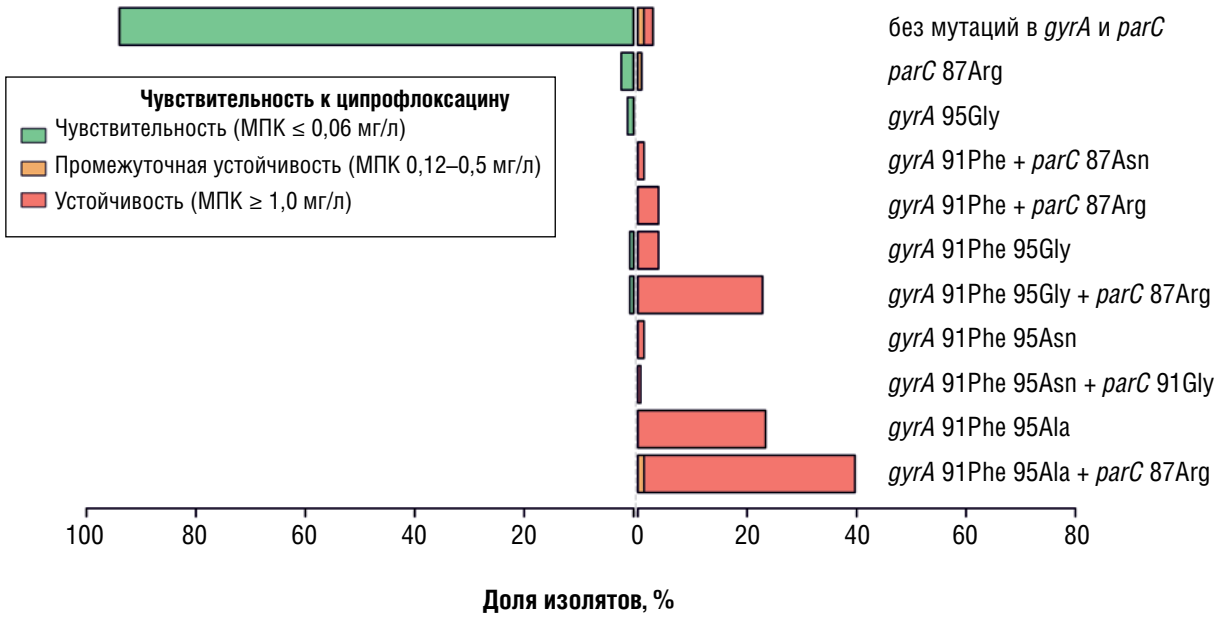


Рис. 5. Распределение генетических профилей локусов *gyrA* и *parC* в устойчивых и чувствительных к ципрофлоксацину изолятах в исследуемой выборке
Fig. 5. Distribution of resistance-associated genetic profiles in the *gyrA* and *parC* loci among ciprofloxacin-resistant versus ciprofloxacin-susceptible *N. gonorrhoeae* isolates within the study sample

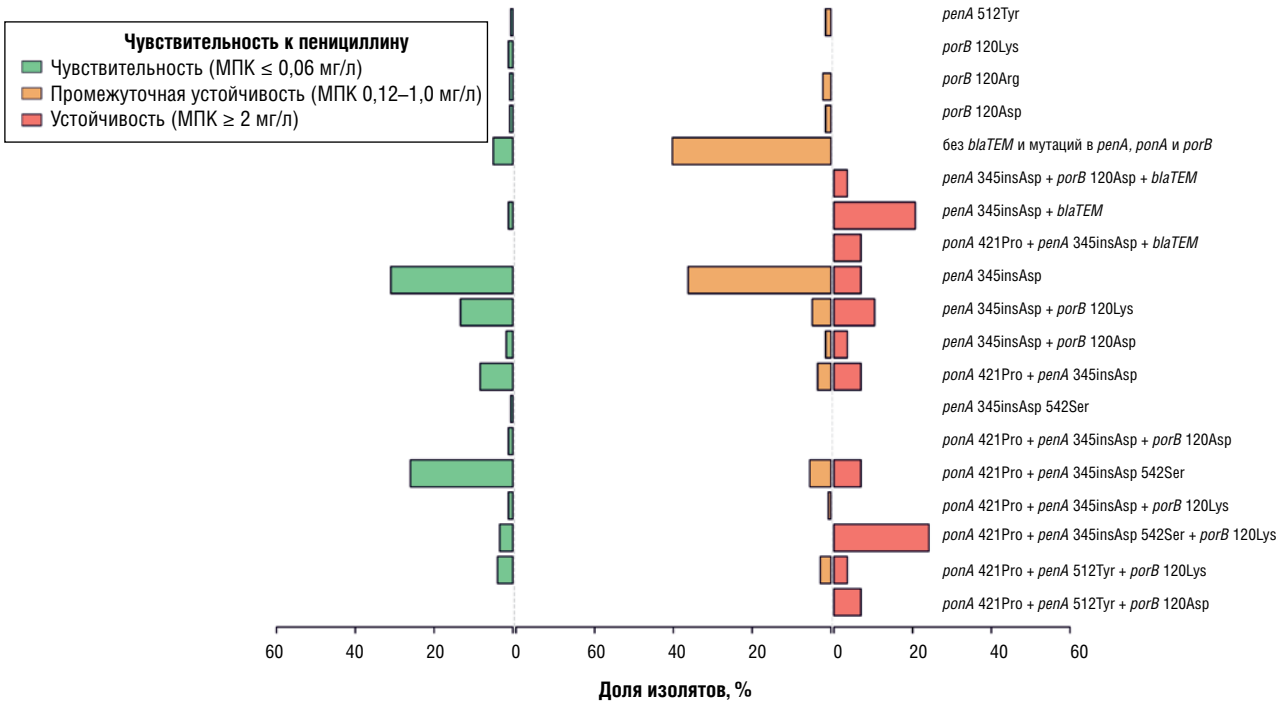


Рис. 6. Распределение генетических профилей локусов *penA*, *ponA*, *porB* и *blaTEM* в устойчивых и чувствительных к пенициллину изолятах в исследуемой выборке
Fig. 6. Distribution of resistance-associated genetic profiles in the *penA*, *ponA*, *porB* and *blaTEM* loci among penicillin-resistant versus penicillin-susceptible *N. gonorrhoeae* isolates within the study sample

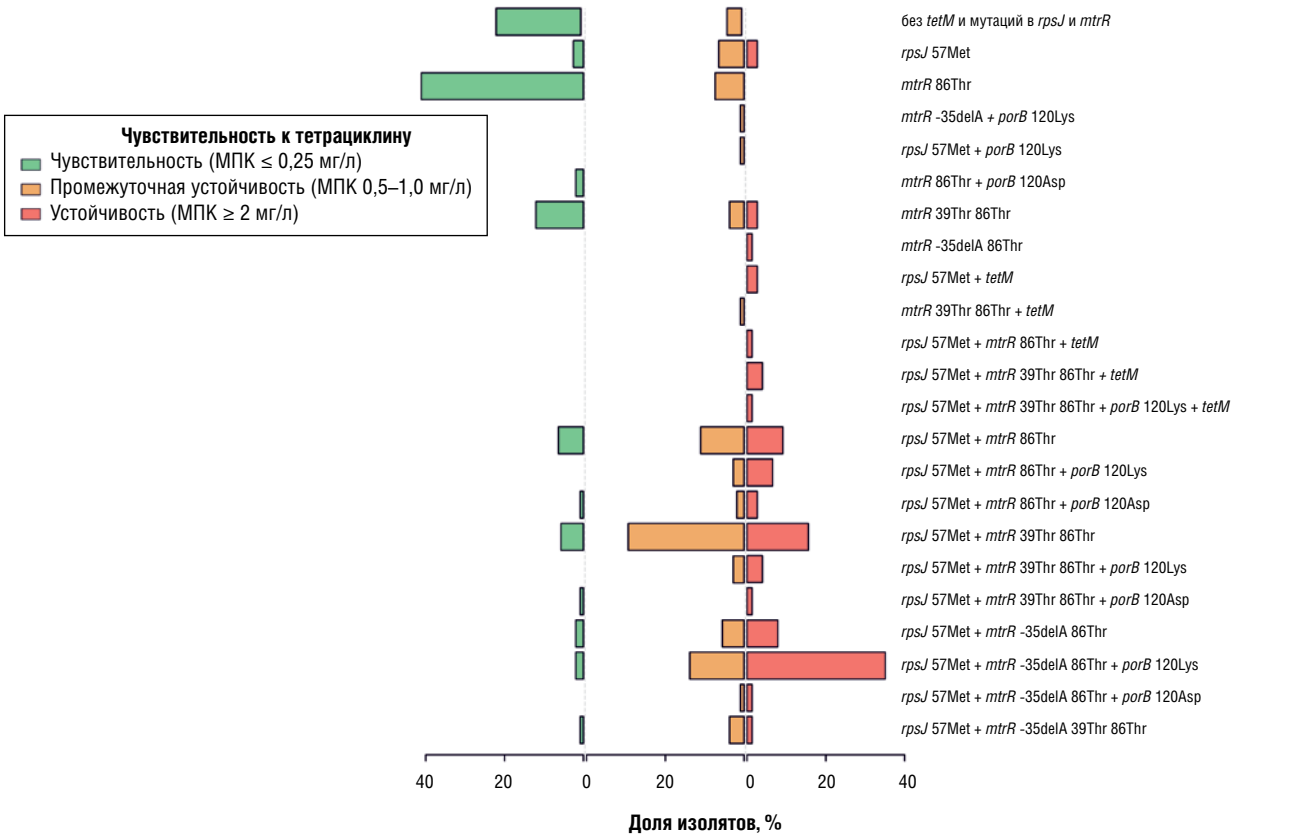


Рис. 7. Распределение генетических профилей локусов *rpsJ*, *mtrR*, *porB* и *tetM* в устойчивых и чувствительных к тетрациклину изолятах в исследуемой выборке
Fig. 7. Distribution of resistance-associated genetic profiles in the *rpsJ*, *mtrR*, *porB* and *tetM* loci among tetracyclin-resistant versus tetracyclin-susceptible *N. gonorrhoeae* isolates within the study sample

шало МПК тетрациклина до 4–16 мг/л. Изолированная мутация в кодирующей области гена *mtrR* Ala86Thr существенно чаще встречалась в чувствительных изолятах. Наиболее характерный для устойчивых к тетрациклину изолятов без конъюгативной плазмиды генетический профиль включал замену Val57Met в гене *rpsJ*, делецию аденина в положении -35 промотора гена *mtrR* и замену Ala86Thr в этом же гене, а также мутацию Gly120Lys в гене *porB*.

Динамика устойчивости изолятов N. gonorrhoeae к противомикробным препаратам в 2019–2023 гг.

Анализ распространения генетических профилей, характеризующих устойчивость *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам, показывает различные тенденции в распространении характерных детерминант, вносящих наибольший вклад в повышение МПК. Доли изолятов с характерными генетическими детерминантами устойчивости к ципрофлоксацину, пенициллину, тетрациклину и азитромицину в 2019–2023 гг. представлены на рис. 8.

Исчезновение изолятов, устойчивых к пенициллину, происходит на фоне ухода из популяции (по крайней мере в анализируемой выборке) штаммов с плазмидным геном *blaTEM* и снижения доли изолятов с хромосомными детерминантами устойчивости — заменой в гене *ponA* Leu421Pro и вставкой аспартата в кодоне 345 гена *penA*.

Обратная тенденция наблюдается при анализе устойчивости к тетрациклину: регистрируется рост доли изолятов с хромосомными детерминантами, локализованными в генах *rpsJ*, *mtrR* и *porB*. Особо следует отметить сохранение штаммов с плазмидным геном *tetM* — наиболее «мощной» детерминантой устойчивости к тетрациклину. В целом доля изолятов, устойчивых тетрациклину, остается на стабильно высоком уровне (~30%).

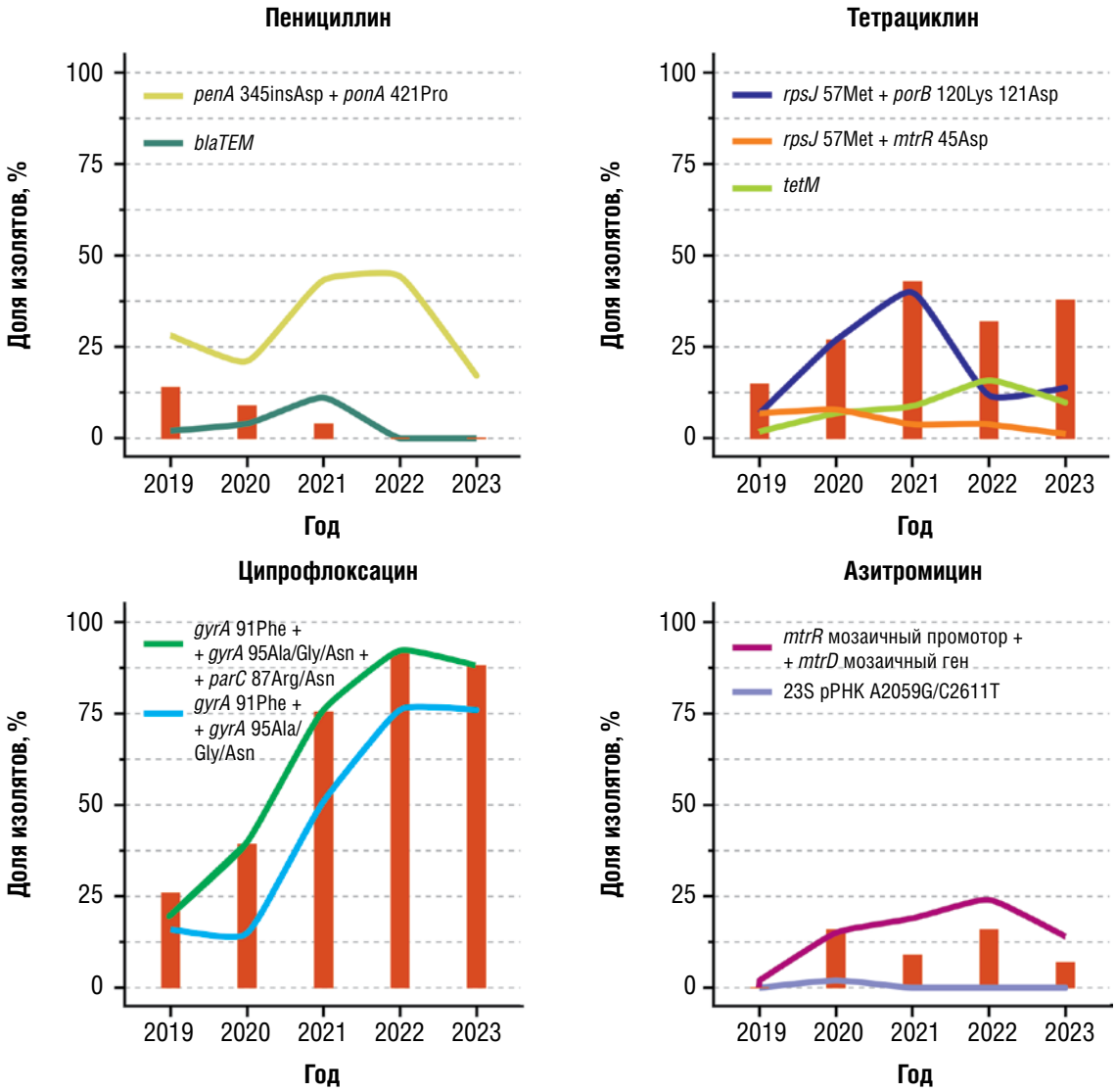


Рис. 8. Динамика встречаемости в 2019–2023 гг. изолятов *N. gonorrhoeae*, устойчивых к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, азитромицину, обладающих генетическими детерминантами, вносящими наибольший вклад в повышение МПК. Линиями обозначено изменение долей характерных генетических детерминант. Столбцы гистограммы отражают ежегодную долю изолятов с фенотипической устойчивостью к соответствующему противомикробному препарату

Fig. 8. Temporal trends (2019–2023) in *N. gonorrhoeae* isolates resistant to penicillin, tetracycline, ciprofloxacin, and azithromycin, with genetic determinants driving elevated MICs. Bar plots illustrate the annual proportion of isolates exhibiting phenotypic resistance to each corresponding antimicrobial agent

Ежегодное повышение доли устойчивых к ципрофлоксацину изолятов подтверждается соответствующими детерминантами в генах *gyrA* и *parC*, включающих в себя в том числе замену Ser91Phe в *gyrA*. Тенденции к снижению устойчивости *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам в России в настоящее время не наблюдается.

В 2019 г. не было выявлено ни одного устойчивого к азитромицину изолята. Их появление датировано 2020 г. с закреплением в российской популяции гонококка штаммов, обладающих мозаичным промотором гена *mtrR* вместе с мозаичным геном *mtrD*. В то же время изоляты с мутациями в гене 23S рРНК остаются редкими: за рассматриваемый период было выявлено только три изолята с полиморфизмом C2611T.

Обсуждение

Результаты данного исследования показывают, что устойчивость гонококка к цефтриаксону в России соответствует критерию ВОЗ для применения антибиотика (доля чувствительных изолятов в популяции — более 95%). В то же время почти 5% выявленных изолятов со сниженной чувствительностью (МПК > 0,03 мг/л) к цефтриаксону и распространение устойчивых штаммов по всему миру в совокупности с применением цефтриаксона в качестве противомикробного препарата выбора обусловливают важность использования молекулярных методов для анализа устойчивости *N. gonorrhoeae* к данному препарату.

С 2020 г. зарегистрировано появление и закрепление в российской популяции гонококка изолятов, резистентных к азитромицину, ранее встречавшихся только спорадически [22]. Ввиду существенной доли таких изолятов, превышающей критерий ВОЗ, целесообразность применения данного препарата для терапии гонококковой инфекции в общем случае поставлена под сомнение.

В исследовании изолятов, полученных в России в 2005–2016 гг., была отмечена тенденция к снижению устойчивости к пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину, связанная с исключением данных препаратов из схем терапии [22]. Результаты настоящей работы показывают, что такая тенденция сохраняется только для пенициллина. По-прежнему существует доля штаммов с промежуточной устойчивостью (или штаммов, устойчивых при повышенной экспозиции) при сокращении и элиминации изолятов с истинно резистентным к пенициллину фенотипом. Интересной особенностью популяции 2022–2023 гг. стала очень малая доля изолятов с плазмидным геном *blaTEM* при сохранении изолятов с плазмидами tetM. Ранее показано, что конъюгативная плазмида tetM у *N. gonorrhoeae* может способствовать переносу в клетку других плазмид, в том числе blaTEM [23], которые часто обнаруживаются совместно с плазмидами tetM [24]. Несмотря на прекращение использования ципрофлоксацина для терапии гонореи, наблюдается рост изолятов с множественными детерминантами устойчивости во «фторхинолоновом кармане» (в генах *gyrA* и *parC*) и сохранение стабильно высокой доли изолятов, устойчивых к ципрофлоксацину. В отсутствие селективного давления препарата эти мутации должны негативно воздействовать на бактериальный фитнес, однако данный процесс парадоксальным образом не сопровождается быстрой элиминацией соответствующих вариантов из популяции *N. gonorrhoeae*.

Разработанные микрочиповые технологии валидированы с использованием 360 клинических изолятов. Диагностическая специфичность набора реагентов «NG-ТЕСТ» составила 100%, при этом не было получено ни одного ложноотрицательного результата. Отличительной особенностью созданного метода является не просто разделение изолятов на чувствительные и устойчивые, но и определение значения МПК цефтриаксона для анализируемого образца. В настоящем исследовании метод показал хорошую сходимость с фенотипическим определением МПК для 78% изолятов. Помимо предсказания МПК, разработанный метод предоставляет данные о наличии генетических детерминант лекарственной устойчивости к цефалоспоринам, а значит, пригоден для решения задач как клинической лабораторной диагностики, так и молекулярной эпидемиологии гонококка.

При определении устойчивости к азитромицину с использованием биочипа получены значения диагностической чувствительности и специфичности 88% и 93%, соответственно. Эти характеристики сопоставимы с результатами, получаемыми при анализе данных полногеномного секвенирования азитромицин-устойчивых изолятов *N. gonorrhoeae*. Согласно данным базы Pathogenwatch, чувствительность и специфичность такого метода составляют 72% и 100%, соответственно [25].

Определенный интерес для молекулярной эпидемиологии также представляют описанные ранее биочипы [12, 14, 15], позволяющие получать данные о детерминантах устойчивости *N. gonorrhoeae* к применявшимся ранее ципрофлоксацину, пенициллину и тетрациклину. При анализе популяции гонококка показано, что для предсказания чувствительности изолята к противомикробным препаратам необходимо учитывать генетический профиль из мутаций в разных локусах, при этом вклад каждой мутации в фенотипическую чувствительность в общем случае различен. Использование микрочиповых технологий позволит в перспективе осуществлять динамическое наблюдение путей переноса *N. gonorrhoeae* в регионах, улучшить систему эпидемиологического наблюдения и повысить эффективность лечения гонореи.

Заключение

В российской популяции *N. gonorrhoeae* происходят активные процессы, связанные с перераспределением долей изолятов, устойчивых к разным противомикробным препаратам. С 2020 г. резко возросла устойчивость к азитромицину, увеличивается доля изолятов, устойчивых к ципрофлоксацину, произошло восстановление чувствительности к пенициллину, но при этом вся популяция остается чувствительной к цефтриаксону.

Разработанный и валидированный на 360 образцах набор реагентов «NG-ТЕСТ» обеспечивает быстрое определение устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону посредством одновременной идентификации генетических детерминант устойчивости в генах *penA*, *ponA* и *porB* и расчета значения МПК. Этот метод и другие микрочиповые технологии для определения детерминант устойчивости *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам могут быть использованы в качестве вспомогательного инструмента выявления резистентных штаммов *N. gonorrhoeae*. Применение микрочиповых технологий будет способствовать как выбору правильной стратегии лечения конкретного пациента, так и сбору эпидемиологической информации, обеспечивающей возможность наблюдения за молекулярно-эпидемиологической картиной на уровне популяций.

Литература/References

1. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779

2. Shaskolskiy B, Kandinov I, Demetieva E, Gryadunov D. Antibiotic Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Challenges in Research and Treatment. Microorganisms. 2022;10(9):1699. doi: 10.3390/microorganisms10091699

3. Maubaret C, Caméléna F, Mrimèche M, Braille A, Liberge M, Mainardis M, et al. Two cases of extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* infection combining ceftriaxone-resistance and high-level azithromycin resistance, France, November 2022 and May 2023. Euro Surveill. 2023;28(37):2300456. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.37.2300456

4. Pleininger S, Indra A, Golparian D, Heger F, Schindler S, Jacobsson S, et al. Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* causing possible gonorrhoea treatment failure with ceftriaxone plus azithromycin in Austria, April 2022. Euro Surveill. 2022;27(24):2200455. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200455

5. 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 EYu, 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

6. Шагабиева Ю.З., Носов Н.Ю., Шпилевая М.В., Дерябин Д.Г., Образцова О.А., Никонорова Е.Р., и др. Анализ динамики устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в РФ за период 2005–2021 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(3):53–62. [Shagabieva JZ, Nosov NYu, Shpilevaya MV, Deryabin DG, Obraztsova OA, Nikonorova ER, et al. Analysis of the dynamics of *Neisseria gonorrhoeae* resistance to antimicrobial drugs in the Russian Federation for the period 2005–2021. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(3):53–62. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1410

7. Xiaoyu Z, Yue Xi, Xiangdong G, Shaochun C. Ceftriaxone-Resistant Gonorrhea — China, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024;73(12):255–259. doi: 10.15585/mmwr.mm7312a2

8. Reimche JL, Pham CD, Joseph SJ, Hutton S, Cartee JC, Ruan Y, et al. Novel strain of multidrug non-susceptible *Neisseria gonorrhoeae* in the USA. Lancet Infect Dis. 2024;24(3):e149–e151. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00785-5

9. Day M, Pitt R, Mody N, Saunders J, Rai R, Nori A, et al. Detection of 10 cases of ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the United Kingdom, December 2021 to June 2022. Euro Surveill. 2022;27(46):2200803. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200803

10. Crucitti T, Belinga S, Fonkoua M, Abanda M, Mbanzouen W, Sokeng E, et al. Sharp increase in ciprofloxacin resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Yaounde, Cameroon: analyses of a laboratory database period 2012–2018. Int J STD AIDS. 2020;31(6):579–586. doi: 10.1177/0956462419897227

11. Caméléna F, Mérimèche M, Brousseau J, Mainardis M, Verger P, Le Risbé C, et al. Emergence of Extensively Drug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* France, 2023. Emerg Infect Dis. 2024;30(9):1903–1906. doi: 10.3201/eid3009.240557

12. Kandinov I, Dementieva E, Filippova M, Vinokurova A, Gorshkova S, Kubanov A, et al. Emergence of Azithromycin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolates Belonging to the NG-MAST Genogroup 12302 in Russia. Microorganisms. 2023;11(5):1226. doi: 10.3390/microorganisms11051226

13. Updated recommendations for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Treponema pallidum* (syphilis) and new recommendations on syphilis testing and partner services. World Health Organization; 2024. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240090767

14. Gryadunov DA, Shaskolskiy BL, Nasedkina TV, Rubina AY, Zasedatelev AS. The EIMB Hydrogel Microarray Technology: Thirty Years Later. Acta Naturae. 2018;10(4):4–18. doi: 10.32607/20758251-2018-10-4-4-18

15. Shaskolskiy B, Kandinov I, Kravtsov D, Vinokurova A, Gorshkova S, Filippova M, et al. Hydrogel Droplet Microarray for Genotyping Antimicrobial Resistance Determinants in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates. Polymers (Basel). 2021;13(22):3889. doi: 10.3390/polym13223889

16. Shaskolskiy B, Kandinov I, Kravtsov D, Filippova M, Chestkov A, Solomka V, et al. Prediction of ceftriaxone MIC in *Neisseria gonorrhoeae* using DNA microarray technology and regression analysis. J Antimicrob Chemother. 2021;76(12):3151–3158. doi: 10.1093/jac/dkab308

17. Стандартные операционные процедуры по забору клинического материала у пациентов с подозрением на гонококковую инфекцию СОП № ГОН 002/04. М.: ДЭКС-ПРЕСС; 2008. 20 с. [Standartnye operacionnye procedury po zaboru klinicheskogo materiala u pacientov s podozreniem na gonokokkovuju infekciju (SOP No. GON 002/04). Moscow: DEKS-PRESS; 2008. (In Russ.)]

18. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А., и др. Стандартные операционные процедуры по транспортировке и доставке клинического материала и выделенных культур возбудителя гонореи СОП № ГОН 001/03. М.: ДЭКС-ПРЕСС; 2008. 17 с. [Kubanova AA, Frigo NV, Kubanov AA, et al. Standartnye operacionnye procedury po transportirovke i dostavke klinicheskogo materiala i vydelennyh kul'tur vozbuditelja gonorei (SOP No. GON 001/03). Moscow: DEKS-PRESS; 2008. (In Russ.)]

19. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В., и др. Стандартные операционные процедуры по проведению видовой идентификации возбудителя гонореи СОП № ГОН 003/04, СОП № ГОН 004/04, СОП № 005/04. М.: ДЭКС-ПРЕСС; 2008. 29 с. [Kubanova AA, Kubanov AA, Frigo NV, et al. Standartnye operacionnye procedury po provedeniju vidovoj identifikacii vozbuditelja gonorei (SOP No. GON 003/04; SOP No. GON 004/04; SOP No. GON 005/04). Moscow: DEKS-PRESS; 2008. (In Russ.)]

20. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Стандартные операционные процедуры по методам определения чувствительности гонококка к антибактериальным препаратам. М.: ДЭКС-ПРЕСС; 2008. 16 с. [Kubanova AA, Frigo NV, Kubanov AA, et al. Standartnye operacionnye procedury po metodam opredelenija chuvstvitel'nosti gonokokka k antibakterial'nym preparatam (SOP No. GON 006/03). Moscow: DEKS-PRESS; 2008. 16 s. (In Russ.)]

21. Kandinov I, Shaskolskiy B, Kravtsov D, Vinokurova A, Gorshkova S, Kubanov A, et al. Azithromycin Susceptibility Testing and Molecular Investigation of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates Collected in Russia, 2020–2021. Antibiotics (Basel). 2023;12(1):170. doi: 10.3390/antibiotics12010170

22. Kubanov A, Solomka V, Plakhova X, Chestkov A, Petrova N, Shaskolskiy B, et al. Summary and Trends of the Russian Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme, 2005 to 2016. J Clin Microbiol. 2019;57(6):e02024-18. doi: 10.1128/JCM.02024-18

23. Roberts MC, Knapp JS. Transfer of beta-lactamase plasmids from *Neisseria gonorrhoeae* to *Neisseria meningitidis* and commensal Neisseria species by the 25.2-megadalton conjugative plasmid. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32(9):1430–1432. doi: 10.1128/AAC.32.9.1430

24. Shaskolskiy B, Dementieva E, Kandinov I, Filippova M, Petrova N, Plakhova X, et al. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates to beta-lactam antibiotics (benzylpenicillin and ceftriaxone) in Russia, 2015–2017. PLoS One. 2019;14(7):e0220339. doi: 10.1371/journal.pone.0220339

25. Sánchez-Busó L, Yeats CA, Taylor B, Goater RJ, Underwood A, Abudahab K, et al. A community-driven resource for genomic epidemiology and antimicrobial resistance prediction of *Neisseria gonorrhoeae* at Pathogenwatch. Genome Med. 2021;13(1):61. doi: 10.1186/s13073-021-00858-2

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Б.Л. Шаскольский, Д.А. Грядунов; сбор и обработка материала — Ю.З. Шагабиева, М.В. Шпилевая; экспериментальные исследования — Д.В. Кравцов, И.Д. Кандинов, Н.Ю. Носов; обработка результатов — Б.Л. Шаскольский, Д.В. Кравцов; написание текста статьи, редактирование рукописи — Б.Л. Шаскольский, Д.А. Грядунов.

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 — Boris L. Shaskolskiy, Dmitry A. Gryadunov; collection and processing of material — Julia Z. Shagabieva, Marina V. Shpilevaya; experimental investigation — Dmitry V. Kravtsov, Ilya D. Kandinov, Nikita Yu. Nosov; data analysis — Boris L. Shaskolskiy, Dmitry V. Kravtsov; text writing, editing — Boris L. Shaskolskiy, Dmitry A. Gryadunov.

Информация об авторах

***Шаскольский Борис Леонидович** — к.х.н.; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0316-2262; eLibrary SPIN: 2374-4539; e-mail: bls@shaskolskiy.ru
Кравцов Дмитрий Витальевич — ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4180-6898; eLibrary SPIN: 7600-3971; e-mail: solo13.37@yandex.ru
Кандинов Илья Денисович — к.б.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9416-875X; eLibrary SPIN: 8118-6614; e-mail: ilya9622@gmail.com
Грядунов Дмитрий Александрович — д.б.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3183-318X; eLibrary SPIN: 6341-2455; e-mail: grad@biochip.ru
Шпилевая Марина Валентиновна — к.б.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9957-4009; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru
Шагабиева Юлия Зинуровна — к.х.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7595-0276; eLibrary SPIN: 7270-5113; e-mail: shagabieva1412@mail.ru
Носов Никита Юрьевич — к.б.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3967-8359; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nosovnj@mail.ru

Information about the authors

***Boris L. Shaskolskiy** — Cand. Sci. (Chem.); address: 32 Vavilova street, 119991 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0316-2262; eLibrary SPIN: 2374-4539; e-mail: bls@shaskolskiy.ru
Dmitry V. Kravtsov — ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4180-6898; eLibrary SPIN: 7600-3971; e-mail: solo13.37@yandex.ru
Ilya D. Kandinov — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9416-875X; eLibrary SPIN: 8118-6614; e-mail: ilya9622@gmail.com
Dmitry A. Gryadunov — Dr. Sci. (Biol.); ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3183-318X; eLibrary SPIN: 6341-2455; e-mail: grad@biochip.ru
Marina V. Shpilevaya — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9957-4009; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru
Julia Z. Shagabieva — Cand. Sci. (Chem.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7595-0276; eLibrary SPIN: 7270-5113; e-mail: shagabieva1412@mail.ru
Nikita Yu. Nosov — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3967-8359; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nosovnj@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 10.10.2024
Принята к публикации: 19.01.2025
Опубликована онлайн: 26.01.2025

Submitted: 10.10.2024
Accepted: 19.01.2025
Published online: 26.01.2025

https://doi.org/10.25208/vdv16845

Оценка терапевтической эквивалентности препаратов, содержащих аморолфин гидрохлорид: результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования

© Самцов А.В.[1]*, Аравийская Е.Р.[2], Котрехова Л.П.[3]

[1] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[3] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Микоз стоп — широко распространенная поверхностная грибковая инфекция кожи. Одним из топических препаратов, продемонстрировавших свою эффективность в терапии микозов, является аморолфин.
Цель исследования. Оценить и сравнить эффективность нового препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) с зарегистрированным в странах Европейского союза препаратом аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) при терапии микоза стоп.
Методы. Открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы проводилось с участием взрослых пациентов с микозом стоп. Пациенты 1 раз/сут в течение 28 дней наносили препарат аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) или препарат аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) на пораженные участки кожи. Основной анализ эффективности проводили на 42-й день (± 4 дня) после начала терапии, оценивая микологическое (по результатам исследования соскоба кожи с гидроксидом калия) и клиническое (по результатам оценки степени тяжести симптомов и признаков) выздоровление.
Результаты. В исследовании были рандомизированы 101 пациент в группу 1 — аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и 99 пациентов в группу 2 — аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция). Терапевтическая эквивалентность препаратов исследования подтверждена по показателю доли участников, у которых на фоне терапии к 42-му дню отмечено выздоровление (микологическое и клиническое), составившей 95,0% в группе 1 и 97,0% в группе 2. Межгрупповая разница долей составила –1,97% (90%-й доверительный интервал: –6,54; 2,60). Верхняя и нижняя границы 90%-го доверительного интервала находились в рамках установленной границы эквивалентности 0,2 ($p < 0,0001$). Среди всех зарегистрированных нежелательных явлений только три было связано с исследуемой терапией: реакция в месте нанесения препарата, эритема и зуд у пациентов в группе 2. Группы терапии не различались статистически значимо по частоте нежелательных явлений.
Заключение. Показана терапевтическая эквивалентность препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и препарата аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция). Профили безопасности препаратов приемлемы и сопоставимы.

Ключевые слова: **микоз стоп; аморолфин; крем; клиническое исследование**
Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Источник финансирования: исследование проведено при финансовой поддержке компании «Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед» (Glenmark Pharmaceuticals Limited), Мумбаи, Индия; представитель спонсора в Российской Федерации — ООО «Гленмарк Импэкс», Москва, Россия. Это никаким образом не повлияло на мнение авторов.
Для цитирования: Самцов А.В., Аравийская Е.Р., Котрехова Л.П. Оценка терапевтической эквивалентности препаратов, содержащих аморолфин гидрохлорид: результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):98–108. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16845

https://doi.org/10.25208/vdv16845

Evaluation of therapeutic equivalence of amorolfine hydrochloride-containing drugs: results of an open-label randomized multicenter study

© Alexey V. Samtsov[1]*, Elena R. Araviiskaia[2], Lubov P. Kotrekhova[3]

[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Background. Tinea pedis is a common superficial fungal skin infection. Amorolfine is one of the topical agents that have demonstrated efficacy in the treatment of mycoses.
Aims. To assess and compare the efficacy of a new agent amorolfine 0.25% cream (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India), versus amorolfine 0.25% cream (Galderma Laboratory, France), registered in the European Union, in the treatment of tinea pedis.
Methods. This open-label, randomized, multicenter, phase III study was conducted with adult patients with tinea pedis. Patients had once-daily amorolfine 0.25% cream (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India) or amorolfine 0.25% cream (Galderma Laboratory, France) applications to the affected skin areas for 28 days. The primary efficacy analysis was performed on the 42nd (± 4) day from the start of therapy, evaluating mycological (based on the results of a potassium hydroxide examination of skin scraping) and clinical (based on the results of symptoms and signs severity assessment) recovery.
Results. In this clinical study, 101 patients were randomized to the group 1 — amorolfine 0.25% cream (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India) and 99 patients to the group 2 — amorolfine 0.25% cream (Galderma Laboratory, France). The therapeutic equivalence of the study drugs was confirmed by the percentage of participants recovering as a result of therapy (mycological and clinical) by day 42, amounted to 95.0% in the group 1 and 97.0% in the group 2. The intergroup difference was –1.97% (90% confidence interval: –6.54; 2.60). The upper and lower limits of 90% confidence interval were within the established equivalence margin of 0.2 ($p < 0{,}0001$). Among all registered adverse events, there were only 3 treatment-related associated: reaction at the site of application, erythema, and itching in group 2. There were no statistically significant differences between the groups in the incidence of adverse events.
Conclusions. This study demonstrated the therapeutic equivalence of amorolfine 0.25% cream (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India) and amorolfine 0.25% cream (Galderma Laboratory, France). The safety profiles of the study drugs were acceptable and comparable.

Keywords: **tinea pedis; amorolfine; skin cream; clinical trial**

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

Funding source: the study was conducted with the financial support of Glenmark Pharmaceuticals Limited, Mumbai, India; representative of the sponsor in the Russian Federation — Glenmark Impex LLC, Moscow, Russia. This did not in any way influence the opinion of the authors.

For citation: Samtsov AV, Araviiskaia ER, Kotrekhova LP. Evaluation of therapeutic equivalence of amorolfine hydrochloride-containing drugs: results of an open-label randomized multicenter study. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):98–108. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16845

Обоснование

Микоз стоп (tinea pedis, «стопа атлета») — поверхностная грибковая инфекция кожи стоп, вызываемая преимущественно дерматофитами. Наиболее частыми возбудителями являются *Trichophyton spp.*, менее распространенными — *Epidermophyton spp.* и *Microsporum spp*. Реже возбудителями выступают не относящиеся к дерматофитам *Neoscytalidium spp.*, *Scopulariopsis spp.*, *Fusarium spp.*, *Cylindrocarpon spp.* и дрожжевые грибы (преимущественно *Candida spp.*) [1]. По проведенным оценкам глобальная распространенность микоза стоп составляет приблизительно 3%, однако риск заражения человека в течение его жизни достигает 70% [1–3]. Заболевание чаще встречается у мужчин, лиц пожилого возраста и лиц с определенными сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом, иммунодефицитом, заболеваниями периферических сосудов, атопическим дерматитом, псориазом, ожирением) [1, 2, 4].

Микоз стоп имеет различные клинические проявления в зависимости от типа возбудителя и иммунного статуса пациента (от умеренного шелушения на фоне слабой гиперемии до множественных экссудативных элементов и язв), вызывает зуд, болевые ощущения и появление неприятного запаха, снижает качество жизни [4–6]. На фоне заболевания часто возникают осложнения (например, пиодермия, микотическая экзема, аллергический дерматит, онихомикоз и микоз других частей тела) [1, 4], поэтому своевременное лечение необходимо как для облегчения состояния пациента, так и для снижения риска возможных осложнений [1].

Лечение микоза стоп преимущественно проводится топическими антимикотическими препаратами в форме кремов, лосьонов, гелей, спреев разных фармакологических групп (азолы, бензиламины, аллиламины, полиеновые антибиотики и др.) [1, 5, 7]. Системную терапию или совместное применение местной и системной терапии используют только при тяжелой степени заболевания, наличии осложнений, отсутствии реакции на топические препараты или для пациентов с ослабленным иммунитетом [1, 2].

Одним из топических препаратов, продемонстрировавших свою эффективность в терапии микозов, является аморолфин [1]. Препарат представляет собой производное морфолина широкого спектра действия, обладающее высокой фунгистатической и фунгицидной активностью (минимальная ингибирующая концентрация < 2 мкг/мл *in vitro*) в отношении целого ряда микроорганизмов, включая дерматофиты (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), дрожжевые грибы (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Malassezia spp.*), плесневые грибки (*Hendersonula spp.*, *Alternaria spp.*, *Scopulariopsis spp.*), а также грибы из семейства Dematiaceae (*Cladosporium spp.*, *Fonsecaea spp.*, *Wangiella spp.*) и диморфные грибы (*Coccidioides spp.*, *Histoplasma spp.*, *Sporothrix spp.*). Механизм действия основан на ингибировании роста клеточной мембраны грибов при воздействии на биосинтез стеролов, которое вызывает накопление атипичных стерических стеролов и уменьшает количество эргостерола [8–10]. Аморолфин продемонстрировал безопасность и эффективность в клинических исследованиях [11–13] и широко используется во многих странах мира для местного применения при лечении микозов кожи и ногтей различной этиологии в нескольких лекарственных формах — крем, лосьон и лак для ногтей [14, 15].

Препарат аморолфин крем 0,25% разработан компанией «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия, как воспроизведенный по отношению к референтному препарату аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция), реализуемому в странах Европейского союза в качестве лекарственного средства для этиотропной терапии вызванных дерматофитами дерматомикозов стоп, кистей, гладкой кожи и кожных складок, паховых дерматофитий и разноцветного (отрубевидного) лишая [10].

В статье представлены результаты открытого рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) (группа 1) в сравнении с препаратом аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) (группа 2) при лечении микоза стоп.

Цель исследования — оценить и сравнить эффективность препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) с препаратом аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) в контексте выздоровления (клинического и микологического) на фоне топической терапии микоза стоп.

Методы

Дизайн исследования

Открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы с активным контролем в параллельных группах проведено с участием пациентов с микозом стоп для оценки терапевтической эквивалентности препаратов. Дизайн исследования представлен на рис. 1. До начала проведения каких-либо процедур от каждого участника было получено письменное информированное согласие после подробного разъяснения деталей исследования. Соответствующие критериям отбора пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп лечения для применения препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) (группа 1) или препарата аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) (группа 2). Рандомизация осуществлялась с использованием централизованной интерактивной системы веб-ответа (IWRS, Interactive Web Response System) без стратификации. Лечение начиналось в день рандомизации (день 1), пациентам выдавали исследуемый препарат / препарат сравнения, а также спрей для дезинфекции обуви.

Анализ терапевтической эквивалентности выполнялся путем построения двустороннего 90%-го доверительного интервала (ДИ) для различия между показателями эффективности исследуемого препарата и препарата сравнения ($\pi T - \pi R$). Тестировалась следующая сложная гипотеза: H_0: $\pi T - \pi R < \Delta 1$ или $\pi T - \pi R > \Delta 2$ и H_A: $\Delta 1 \leq \pi T - \pi R \leq \Delta 2$. Нулевая гипотеза, H_0, отвергалась при ошибке 1-го рода (α), составляющей 0,05 (два односторонних критерия), если расчетный 90%-й ДИ для $\pi T - \pi R$ находился в интервале [$\Delta 1$; $\Delta 2$], где $\Delta 1 = -20{,}00\%$, $\Delta 2 = 20{,}00\%$, в этом случае подтверждалась эквивалентность двух препаратов.

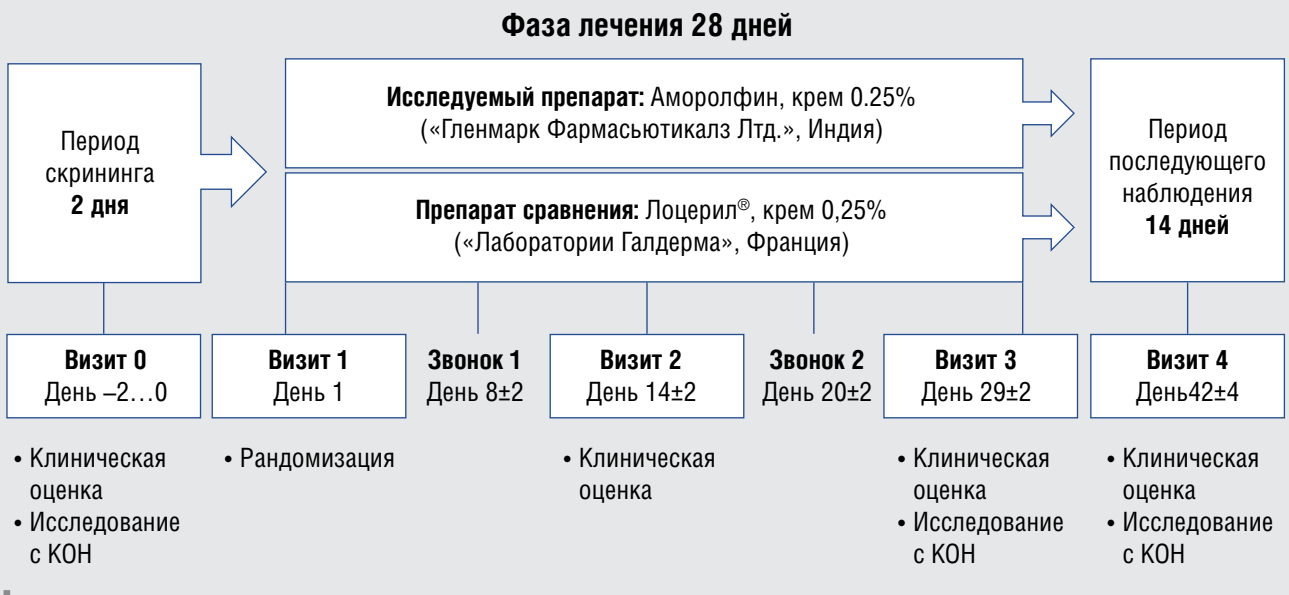


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет с наличием признаков микоза стоп и полученным микологическим подтверждением грибковой инфекции на основании положительного результата исследования соскоба кожи с гидроксидом калия, выполненного на визите скрининга.

Критерии невключения. Не подлежали включению в исследование пациенты со сливающимся диффузным дерматомикозом стоп по типу носков, тяжелыми формами микоза стоп с необходимостью системной или любой другой местной терапии, контактным дерматитом или гнойной инфекцией в области очага, другими грибковыми инфекциями, сопутствующей бактериальной инфекцией, серьезными системными заболеваниями, психическими заболеваниями, наличием в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к любому из компонентов препарата и микозов, резистентных к противогрибковым препаратам. Не включались в исследование также беременные или кормящие женщины и пациенты, которые, по мнению исследователя, не могли участвовать в исследовании или состояние которых могло повлиять на данные исследования. В течение определенного протоколом времени до включения в исследование участники не должны были применять противозудные средства, кортикостероиды, антибиотики или противогрибковые препараты.

Критерии исключения. Исследователь мог инициировать прекращение участия пациента в исследовании по причинам, связанным с безопасностью участника, или при отклонении от протокола.

Условия проведения

Клиническое исследование проведено в восьми клинических центрах на территории Российской Федерации: Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер № 8» (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер № 10 — Клиника дерматологии и венерологии» (Санкт-Петербург), Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленский кожно-венерологический диспансер» (Смоленск), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Челябинской области (Челябинск), Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» (Рязань), Государственное учреждение здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер» (Липецк), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края (Краснодар) и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва).

Продолжительность исследования

Исследование включало три периода: 1) скрининг (длительностью до 2 рабочих дней), 2) фаза лечения (длительностью 28 дней) и 3) последующее наблюдение (длительностью 14 дней). Оценку эффективности проводили в 29-й (± 2) день и 42-й (± 4) день с момента начала терапии.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты самостоятельно в течение 28 дней наносили препарат аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) или препарат аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) тонким слоем на очищенную кожу пораженных участков стоп ежедневно 1 раз/сут (вечером).

CC BY NC

Исходы исследования

Основной исход исследования. Первичная конечная точка (ПКТ) эффективности определялась как доля участников, у которых отмечено выздоровление на фоне терапии (микологическое и клиническое выздоровление) к 42-му дню.

Под микологическим выздоровлением понимался отрицательный результат исследования с гидроксидом калия, под клиническим — показатель общей тяжести симптомов и признаков ≤ 2, показатель тяжести каждого симптома и признака ≤ 1 (см. раздел «Методы регистрации исходов»).

Дополнительные исходы исследования. Проводилась оценка безопасности и переносимости (на основе мониторинга нежелательных явлений, показателей общего и биохимического анализа крови и анализа мочи, основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ, физикального обследования) и вторичных конечных точек эффективности:

- доли участников, у которых отмечено полное выздоровление (микологическое и полное клиническое выздоровление — отсутствие эритемы, шелушения кожи и зуда — показатель тяжести для каждого из проявлений равен нулю) к 42-му дню;
- доли участников, у которых отмечено полное клиническое выздоровление (показатель тяжести для всех симптомов и признаков равен нулю), и доли участников, у которых отмечено микологическое выздоровление к 29-му и 42-му дням.

Методы регистрации исходов

Клиническая оценка симптомов и признаков для анализа эффективности выполнялась на четырех визитах. Проводили оценку шести следующих симптомов и признаков — эритемы, мацерации, образования трещин, шелушения кожи, жжения и зуда — с присвоением одной из следующих четырех степеней тяжести: 0 — проявления отсутствуют (полное отсутствие симптомов или признаков); 1 — легкая (легкие проявления); 2 — средняя (проявления определенно присутствуют); 3 — тяжелая (выраженные интенсивные проявления) [16].

Взятие материала для микроскопического исследования соскоба кожи с КОН для оценки эффективности проводили на скрининге в 29-й (± 2) день и 42-й (± 4) день.

Этическая экспертиза

Протокол, форма информированного согласия и другие документы исследования прошли экспертизу Совета по этике и локальных этических комитетов всех участвовавших в исследовании клинических центров. Письменные одобрения Совета по этике (выписка из протокола заседания № 275 от 11 мая 2021 г.) и локальных этических комитетов были получены до включения пациентов в исследование.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Согласно литературным данным [8, 11], ожидаемая частота выздоровления (микологического и клинического) при терапии микоза стоп с применением аморолфина в виде крема 0,25% в течение 4 недель на 6-й неделе последующего наблюдения по консервативным расчетам составила 85%. Для достижения 90%-й статистической мощности для оценки терапевтической эквивалентности с границей, составляющей 0,2, и поправкой Йейтса в исследование планировалось скринировать 215 пациентов.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения SAS® версии 9.4. Все данные были обобщены с использованием описательной статистики для непрерывных конечных точек и частоты и процентной доли для категориальных конечных точек.

Для анализа ПКТ в популяции PP (все участники, которые соответствовали всем критериям отбора, применяли препарат исследования не менее 75% и не более 125% назначенной длительности терапии, пропустили не более 2 дней лечения подряд и прошли оценку без нарушений протокола) был рассчитан двусторонний 90%-й ДИ для межгрупповой разницы долей участников с выздоровлением на 6-й неделе (42-й день) с использованием нормального приближения к биноминальному распределению. Этот анализ был также проведен в популяции mITT (все рандомизированные пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата и у которых была выполнена по меньшей мере одна оценка конечной точки эффективности после исходного уровня) для оценки чувствительности. Для анализа вторичных конечных точек эффективности представлены 90%-й ДИ для межгрупповой разницы в долях участников, достигших каждой конечной точки, в популяциях PP и mITT. ДИ были рассчитаны с помощью метода Вальда. Применялся критерий Хи-квадрат (с поправкой Йейтса) либо точный критерий Фишера. Анализ безопасности выполнялся в популяции для анализа безопасности, совпавшей с mITT.

Результаты

Объекты (участники исследования)

Распределение участников по группам представлено на рис. 2. Группы терапии были сбалансированы по демографическим и антропометрическим характеристикам пациентов (табл. 1). Между группами не выявлено статистически значимых различий по доле пациентов с заболеваниями и по доле пациентов с предшествующей терапией микоза стоп ($p > 0,05$). Медиана длительности периода от появления первого эпизода микоза стоп до начала участия в исследовании составляла 61 день в группе 1 и 58 дней в группе 2, среднее значение ± стандартное отклонение этого параметра были равными соответственно 179,4 ± 292,98 и 155,9 ± 286,63 дня ($p > 0,05$). Приверженность лечению в рамках исследования составила 99,8 ± 1,19% в группе 1 и 100,0 ± 0,00% в группе 2.

Основные результаты исследования

Результаты анализа ПКТ эффективности и тестирования гипотез приведены в табл. 2.

В популяции PP верхняя и нижняя границы 90%-го ДИ для межгрупповой разницы долей пациентов, достигших ПКТ, находились в установленном интервале (–20,00; 20,00)%, что позволило отвергнуть нулевую гипотезу о неэквивалентности и принять альтернативную гипотезу об эквивалентности исследуемого препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и препарата сравнения аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) в отношении ПКТ ($p < 0,0001$ для тестирования гипотезы эквивалентности).

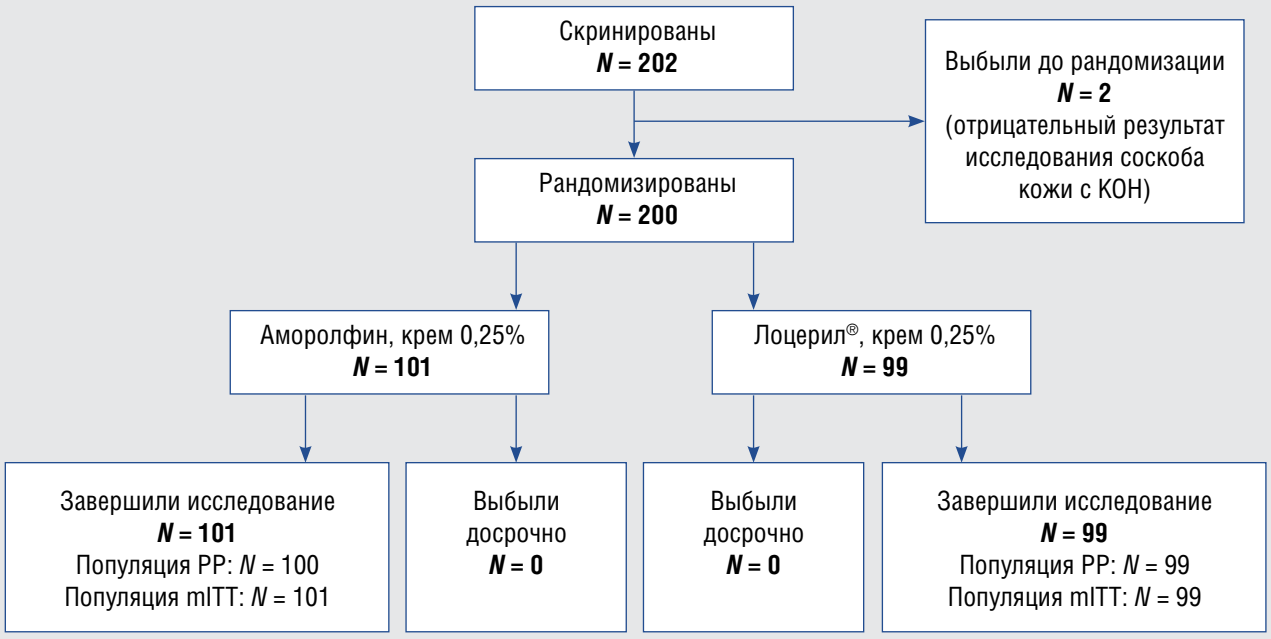


Рис. 2. Распределение пациентов по группам лечения и популяциям
Fig. 2. Distribution of patients by treatment groups and populations

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациентов. Популяция mITT
Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of patients. mITT population

Показатель	Группа 1 (*n* = 101)	Группа 2 (*n* = 99)	*p*-значение
Возраст, лет			
Среднее (СО)	46,7 (13,87)	47,0 (11,94)	0,897*
Медиана (минимум–максимум)	49,0 (18,0–70,0)	49,0 (21,0–70,0)	
Пол, *n* (%)			
Женский	47 (46,5)	46 (46,5)	0,992**
Мужской	54 (53,5)	53 (53,5)	
Раса, *n* (%)			
Европеоидная	101 (100,0)	99 (100,0)	Н/п
Индекс массы тела, кг/м^2			
Среднее (СО)	26,3 (3,70)	25,9 (3,84)	0,527*
Медиана (минимум–максимум)	25,8 (18,7–36,2)	25,4 (18,4–39,2)	

Примечание. СО — стандартное отклонение; * — ANOVA; ** — критерий Хи-квадрат.
Note. СО — standard deviation; * — ANOVA; ** — Chi-square test.

Аналогичный результат был получен в анализе чувствительности, проведенном в популяции mITT.

Дополнительные результаты исследования

Результаты анализа вторичных конечных точек эффективности по показателям полного выздоровления, полного клинического выздоровления и микологического выздоровления приведены в табл. 3. В популяции PP в обеих группах терапии наблюдалось выздоровление пациентов по исследованным показателям к 29-му и 42-му дню, при этом в отношении микологического выздоровления была продемонстрирована эквивалентность между препаратами аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) для двух указанных временных точек: верхняя и нижняя границы 90%-го ДИ для межгрупповой разницы долей пациентов, достигших конечной точки, находились в интервале (–20,00; 20,00)%. При анализе вторичных конечных точек эффективности в популяции mITT данные согласовывались с результатами, полученными в популяции PP (данные не представлены).

Таблица 2. Анализ первичной конечной точки: доля участников, у которых отмечено выздоровление (микологическое и клиническое) на фоне терапии к 42-му дню
Table 2. Primary endpoint analysis: proportion of patients with recovery (mycological and clinical recovery) during therapy by day 42

Показатель	Группа 1	Группа 2
Популяция PP	***N* = 100**	***N* = 99**
Количество достигших ПКТ пациентов	95	96
Доля достигших ПКТ (АСО)	0,9500 (0,0218)	0,9697 (0,0172)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,0197 (0,0278) [–0,0654; 0,0260]	
Два односторонних значения *p* (тестирование гипотезы эквивалентности)	Нижняя граница ДИ: <0,0001 Верхняя граница ДИ: <0,0001	
Популяция mITT	***N* = 101**	***N* = 99**
Количество достигших ПКТ пациентов	95	96
Доля достигших ПКТ (АСО)	0,9406 (0,0235)	0,9697 (0,0172)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,0291 (0,0292) [–0,0771; 0,0189]	
Два односторонних значения *p* (тестирование гипотезы эквивалентности)	Нижняя граница ДИ: <0,0001 Верхняя граница ДИ: <0,0001	

Примечание. ПКТ — первичная конечная точка; АСО — асимптотическая стандартная ошибка; ДИ — доверительный интервал.

Note. ПКТ — primary endpoint; АСО — asymptotic standard deviation; ДИ — confidence interval.

Таблица 3. Анализ вторичных конечных точек. Популяция PP
Table 3. Secondary endpoints analysis. PP population

Показатель	Группа 1 (*N* = 100)	Группа 2 (*N* = 99)
Полное выздоровление к 42-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,6200 (0,0485)	0,7677 (0,0424)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,1477 (0,0645) [–0,2537; –0,0416]	
Двустороннее значение *p*	0,024*; 0,035**	
Полное клиническое выздоровление к 29-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,3500 (0,0477)	0,4848 (0,0502)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,1348 (0,0693) [–0,2488; –0,0209]	
Двустороннее значение *p*	0,054*; 0,074**	
Полное клиническое выздоровление к 42-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,6200 (0,0485)	0,7879 (0,0411)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,1679 (0,0636) [–0,2725; –0,0633]	
Двустороннее значение *p*	0,010*; 0,015**	
Микологическое выздоровление к 29-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,8700 (0,0336)	0,9596 (0,0198)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,0896 (0,0390) [–0,1538; –0,0254]	
Двустороннее значение *p*	0,024*; 0,045**	
Микологическое выздоровление к 42-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,9600 (0,0196)	0,9697 (0,0172)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,0097 (0,0261) [–0,0526; 0,0332]	
Двустороннее значение *p*	0,710*; 1,000**	

Примечание. КТ — конечная точка; АСО — асимптотическая стандартная ошибка; ДИ — доверительный интервал; * — критерий Хи-квадрат; ** — критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса (поправкой на непрерывность).

Note. КТ — endpoint; АСО — asymptotic standard deviation; ДИ — confidence interval; * — Chi-square test; ** — Chi-square test with Yates' correction (continuity correction).

Нежелательные явления

После начала применения исследуемой терапии было зарегистрировано 19 нежелательных явлений (НЯ) у 17 (16,83%) пациентов в группе 1 и 18 НЯ у 12 (12,12%) пациентов в группе 2. Наиболее частыми НЯ были головная боль (3,96% в группе 1 и 3,03% в группе 2), назофарингит (0,99 и 3,03%) и вирусная инфекция дыхательных путей (1,98 и 1,01%). При межгрупповом сравнении по частоте НЯ (доле пациентов) с какими-либо характеристиками, в том числе по частоте НЯ, сгруппированных по категориям классификации MedDRA, различия не были статистически значимы ($p > 0,05$ для всех сравнений). Ни одно из зарегистрированных в исследовании НЯ не удовлетворяло критериям серьезности и не привело к досрочному выбыванию участников из исследования и/или прекращению исследуемой терапии. Все НЯ характеризовались легкой степенью тяжести, за исключением двух случаев средней степени тяжести в группе 2 (повышение артериального давления и пищевое отравление), которые были расценены как не связанные с исследуемой терапией. Причинно-следственная связь с исследуемой терапией была зарегистрирована для 3 НЯ в группе 2: реакция в месте нанесения препарата у одного пациента и эритема и зуд у второго пациента. Все эти НЯ были легкой степени тяжести, не требовали дополнительного лечения или других действий и разрешились без последствий.

Со стороны лабораторных показателей и основных показателей жизнедеятельности было зарегистрировано 4 НЯ: один случай клинически значимого отклонения в биохимическом анализе крови (повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы у пациента в группе 1) и три случая повышения артериального давления (2 НЯ у одного пациента в группе 2 и 1 НЯ у одного пациента в группе 1). По данным ЭКГ клинически значимых отклонений не выявлено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты основного анализа ПКТ показали, что микологическое и клиническое выздоровление к 42-му дню было достигнуто у 95/100 (95,0%) пациентов группы 1 и 96/99 (97,0%) пациентов группы 2. Межгрупповая разница долей пациентов, достигших ПКТ, составила –1,97%, 90%-й ДИ: –6,54; 2,60, что позволило принять гипотезу об эквивалентности исследуемого препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и препарата сравнения аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция).

Обсуждение основного результата исследования

Грибковые поражения кожи регистрируются более чем у 10% населения во всем мире [17, 18]. Одним из самых наиболее часто встречающихся видов дерматомикозов является микоз стоп, получивший большое распространение как в странах с низким социально-экономическим статусом, так и в активно развивающихся и развитых странах [1, 17]. Высокая заболеваемость отмечается и в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [19–21]. В Российской Федерации в 2019 г. показатель составил 144,8 на 100 тыс. населения [22].

Несмотря на наличие большого количества противогрибковых препаратов, заболеваемость дерматомикозами, включая микозы стоп, в последние годы увеличивается [17, 23]. Причин у этой тенденции несколько. Одна из них — появление резистентных к терапии штаммов возбудителей [24]. Во многих странах мира были зарегистрированы случаи резистентности дерматофитов (включая наиболее частых возбудителей микоза стоп *T. rubrum* и *T. interdigitale*) к антимикотикам, в том числе к тербинафину, флуконазолу, итраконазолу и гризеофульвину [25]. Другой причиной растущей заболеваемости микозом стоп является изменение спектра возбудителей. По данным дерматовенерологов и косметологов, в настоящее время в 2,5–12,0 раза увеличилась доля условно-патогенных возбудителей микозов кожи, прежде всего дрожжевых грибов родов *Candida* и *Malassezia*. Кроме того, возросла доля микст-инфекций, при которых у пациентов наряду с дерматофитом диагностируются один или несколько других возбудителей микозов [24]. В данной ситуации препаратом выбора должен стать антимикотик с широким спектром действия, который может обеспечить эрадикацию всех присутствующих на коже патогенов. Таким препаратом, обладающим высокой фунгистатической и фунгицидной активностью в отношении целого ряда микроорганизмов, является аморолфин [8, 9]. Данный топический антимикотик продемонстрировал выраженное действие на большое количество возбудителей поражений кожи и ногтей в рамках доклинических и клинических исследований, в том числе и на дрожжевые грибы *Candida spp*. и *Malassezia spp*. [9, 10]. В настоящем рандомизированном исследовании была показана высокая эффективность двух препаратов в форме крема с действующим веществом аморолфин в отношении общего (клинического и микологического) выздоровления при лечении микоза стоп: на 6-й неделе после начала лечения доля пациентов, достигших терапевтического результата, составила 95,0% в группе 1 и 97,0% в группе 2. В популяцию было включено 199 пациентов с микологическим подтверждением грибковой инфекции на стопах на основании исследования соскоба кожи с гидроксидом калия. Поскольку отбор пациентов не проводился по определенным типам возбудителей, популяция исследования отражает ситуацию в реальной клинической практике. При этом препараты аморолфина продемонстрировали высокую эффективность по отношению к микологическому выздоровлению: доля пациентов с отрицательным результатом микроскопического исследования соскоба кожи на 6-й неделе после начала терапии составила 96,0% в группе 1 и 97,0% в группе 2. По показателям общего выздоровления и микологического выздоровления между препаратами была доказана терапевтическая эквивалентность.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными в других клинических исследованиях топических препаратов с действующим веществом аморолфин, в которых были показаны высокие значения доли пациентов с микологическим и с общим выздоровлением у пациентов с дерматомикозами, в том числе микозом стоп, — показатели достигали 83–99%. При значительной антимикозной эффективности аморолфин в форме крема в клинических исследованиях демонстрировал хорошую переносимость. После его применения у пациентов регистрировали только локальные НЯ: раздражение, жжение, зуд, воспаление, эритему, шелушение, мокнутие, экссудацию, отек, об-

разование пузырей, дерматит и экзематозную реакцию. Частота данных НЯ составляла менее 5% [9, 11, 14]. В настоящем клиническом исследовании препараты также показали хорошую переносимость. 3 НЯ, связанных с исследуемой терапией, было зарегистрировано у двух (2,02%) пациентов в группе 2: реакция в месте нанесения препарата, эритема и зуд легкой степени тяжести. Серьезных НЯ и НЯ, приведших к досрочному выбыванию участников из исследования или прекращению исследуемой терапии, зарегистрировано не было. Приемлемый профиль безопасности и хорошая переносимость могли способствовать продемонстрированной в исследовании высокой приверженности лечению, которая составила 99,8% в группе 1 и 100,0% в группе 2. Полученные показатели свидетельствуют о готовности пациентов следовать инструкциям при применении исследуемых препаратов, что подтверждается описанным в литературе удобством использования топической терапии дерматомикозов с отсутствием системных побочных эффектов [1, 5]. Приверженность терапии, в свою очередь, способствует уменьшению вероятности характерных для микозов рецидивов заболевания [1, 7].

Дополнительным преимуществом аморолфина перед другими топическими антимикотиками является его активность в отношении бактериальной флоры. Известно, что бактерии рода *Actinomyces* и бактерии *Cutibacterium acnes* обладают чувствительностью к действию препарата [10]. Эти данные позволяют рекомендовать аморолфин при наличии бактериальных осложнений, которые часто сопровождают микозы [1, 4]. Таким образом, благодаря высокой антимикотической активности в отношении широкого спектра микроорганизмов, антибактериальному действию и хорошей переносимости аморолфин крем 0,25% является перспективным препаратом терапии дерматомикозов. По результатам настоящего исследования, продемонстрировавшего терапевтическую эквивалентность двух препаратов, содержащих аморолфин в качестве действующего вещества, на территории ЕАЭС был зарегистрирован первый препарат в форме крема для наружного применения [26].

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования являлся открытый дизайн, при котором и пациент, и врач-исследователь знали, какой именно препарат применялся для лечения. Тем не менее в качестве ПКТ был выбран показатель, включающий лабораторное исследование (микроскопическое исследование соскоба кожи), на оценку которого не ожидалось существенного влияния со стороны участников клинического исследования и врача-исследователя.

Заключение

В настоящем многоцентровом открытом рандомизированном исследовании подтверждена терапевтическая эквивалентность нового препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) оригинальному препарату аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция), имеющему широкий опыт применения для терапии дерматофитий в других странах. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность в отношении частоты клинического и микологического выздоровления у взрослых пациентов с микозом стоп, а также высокую приверженность пациентов лечению. Был показан приемлемый профиль безопасности исследуемого препарата, сопоставимый с таковым для оригинального препарата. Таким образом, препарат аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) может быть рекомендован для этиотропного лечения грибковых поражений кожи.

Литература/References

1. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea pedis: an updated review. Drugs Context. 2023;12:1–16. doi: 10.7573/dic.2023-5-1
2. Ilkit M, Durdu M. Tinea pedis: the etiology and global epidemiology of a common fungal infection. Crit Rev Microbiol. 2015;41(3):374–388. doi: 10.3109/1040841X.2013.856853
3. Perea S, Ramos MJ, Garau M, Gonzalez A, Noriega AR, del Palacio A. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. J Clin Microbiol. 2000;38(9):3226–3230. doi: 10.1128/JCM.38.9.3226-3230.2000
4. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Гладько В.В. Микозы стоп как актуальная междисциплинарная проблема медицины. Вестник Медицинского института непрерывного образования. 2022;1:12–24. [Sokolova TV, Malyarchuk AP, Gladko VV. Mycoses of the feet as a current interdisciplinary problem of medicine. Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. 2022;1:12–24. (In Russ.)] doi: 10.46393/27821714_2022_1_12
5. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2007;3:CD001434. doi: 10.1002/14651858.CD001434.pub2
6. Бендриковская И.А. Ситуация по дерматомицетам и качество жизни больных // Современная микология в России: материалы 2-го Съезда микологов России, 16–18 апреля 2008 г. / под ред. Ю.Т. Дьякова. М.: Национальная академия микологии; 2008. Т. 2. С. 413–414. [Bendrikovskaya IA. The situation with dermatomycetes and the quality of life of patients. Modern mycology in Russia: Proceedings of the 2nd Congress of Mycologists of Russia, April 16–18, 2008 / ed. by YuT. Dyakov. Moscow: National Academy of Mycology; 2008. Vol. 2. P. 413–414. (In Russ.)]
7. Круглова Л.С., Майоров Р.Ю. Микозы кожи: вопросы эффективной терапии. Медицинский алфавит. 2022;1(27):24–28. [Kruglova LS, Mayorov RYu. Mycoses of the skin: Issues of effective therapy. Medical alphabet. 2022;1(27):24–28. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2022-27-24-28
8. del Palacio A, Gip L, Bergstraesser M, Zaug M. Dose-finding study of amorolfine cream (0.125%, 0.25% and 0.5%) in the treatment of dermatomycoses. Clin Exp Dermatol. 1992;17(Suppl 1):50–55. doi: 10.1111/j.1365-2230.1992.tb00279.x
9. Haria M, Bryson HM. Amorolfine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other superficial fungal infections. Drugs. 1995;49(1):103–120. doi: 10.2165/00003495-199549010-00008
10. Loceryl 0.25% w/w cream. Summary of Product Characteristics (SmPC). URL: https://medex.com.bd/attachments/ZISCowwWjwPEoHiSDCr9aVCoiLo9xv/amorolfine-hydrochloride-cream-prescribing-information (accessed: 02.08.2024).

11. Nolting S, Semig G, Friedrich HK, Dietz M, Reckers-Czaschka R, Bergstraesser M, et al. Double-blind comparison of amorolfine and bifonazole in the treatment of dermatomycoses. Clin Exp Dermatol. 1992;17(Suppl 1):56–60. doi: 10.1111/j.1365-2230.1992.tb00280.x

12. Banerjee M, Ghosh AK, Basak S, Das KD, Gangopadhyay DN. Comparative evaluation of effectivity and safety of topical amorolfine and clotrimazole in the treatment of tinea corporis. Indian J Dermatol. 2011;56(6):657–662. doi: 10.4103/0019-5154.91823

13. Das A, Sil A, Sarkar TK, Sen A, Chakravorty S, Sengupta M, et al. A randomized, double-blind trial of amorolfine 0.25% cream and sertaconazole 2% cream in limited dermatophytosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019;85(3):276–281. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_907_17

14. Rao MKP, Siddananjappa L, Sidana N, Deshmukh A, Diwari B, Podder I, et al. Efficacy and safety of amorolfine lotion 0.25% w/v compared to amorolfine cream 0.25% w/w in patients with superficial fungal infections of the skin: a multi-center, randomized, open-label, active-controlled, non-inferiority phase III clinical trial. Cureus. 2024;16(5):1–9. doi: 10.7759/cureus.60162

15. EMA/923657/2022 List of nationally authorised medicinal products. Human Medicines Division. EMA, 9 February 2023. Procedure No. PSUSA/00000185/202206. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/amorolfine-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa00000185202206_en.pdf (accessed: 02.08.2024).

16. Draft Guidance on Terbinafine Hydrochloride. Contains Nonbinding Recommendations. Recommended Aug 2010; Revised Feb 2019. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Terbinafine%20Hydrochloride%20Topical%20Cream%20NDA%20020980%20RV%20Feb%202019.pdf (accessed: 02.08.2024).

17. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses. 2008;51(Suppl 4):2–15. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x

18. Mehrmal S, Uppal P, Giesey RL, Delost GR. Identifying the prevalence and disability-adjusted life years of the most common dermatoses worldwide. J Am Acad Dermatol. 2020;82(1):258–259. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.066

19. Абишев А.Т., Джусупгалиева М.Х., Тонконогова Н.В., Габасова М.К., Касенова О.В. Динамика заболеваемости микозами стоп в Республике Казахстан в 2013–2022 гг. Успехи медицинской микологии. 2023;24:291. [Abishev AT, Dzhusupgalieva MKh, Tonkonogova NV, Gabasova MK, Kasenova OV. The dynamics of the incidence of foot mycoses in the Republic of Kazakhstan in 2013–2022. Advances in Medical Mycology. 2023;24:291. (In Russ.)]

20. Панкратов В.Г. Дерматомикозы (микозы кистей и стоп, онихомикозы, микозы крупных складок) в практической работе врача первичного звена. Здравоохранение. 2013;4:39–45. [Pankratov VG. Dermatomycosis (mycoses of hands and feet, onychomycosis, mycoses large folds) in the practical work of a primary care physician link. Zdravoohranenie. 2013;4:39–45. (In Russ.)]

21. Саркисян Э.Ю. Микозы стоп у больных сахарным диабетом второго типа. Успехи медицинской микологии. 2020;21:164–167. [Sarkisyan EhYu. Foot mycoses in patients with type 2 diabetes mellitus. Advances in Medical Mycology. 2020;21:164–167. (In Russ.)]

22. Огрызко Е.В., Шевченко А.Г., Иванова М.А. Динамика заболеваемости дерматофитиями в Российской Федерации за 2005–2020 гг. Социальные аспекты здоровья населения. 2023;69(3):1–24. [Ogryzko EV, Shevchenko AG, Ivanova MA, Dynamics in the incidence of dermatophytosis in the Russian Federation in 2005–2020. Social'nye aspekty zdorov'a naselenia. 2023;69(3):1–24. (In Russ.)] doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-3-3

23. Ward H, Parkes N, Smith C, Kluzek S, Pearson R. Consensus for the treatment of tinea pedis: a systematic review of randomised controlled trials. J Fungi (Basel). 2022;8(4):351. doi: 10.3390/jof8040351

24. Микозы кожи и ногтей. Диагностика и терапия. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2023;19(39):42–46. [Mycoses of the skin and nails. Diagnosis and therapy. Effective Pharmacotherapy. Dermatovenereology and Dermatocosmetology. 2023;19(39):42–46. (In Russ.)]

25. Saunte DML, Pereiro-Ferreirós M, Rodríguez-Cerdeira C, Sergeev AY, Arabatzis M, Prohić A, et al. Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(7):1582–1586. doi: 10.1111/jdv.17241

26. Общая характеристика лекарственного препарата ОФЛОМИЛ ДЕРМА, 0,25%, крем для наружного применения. [OFLOMIL DERMA Summary of Product Characteristics, 0.25%, cream for cutaneous use. (In Russ.)] URL: https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=636239e9fb44f16ca7fcc365&codeId=P.MM.01 (accessed: 05.08.2024).

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала — А.В. Самцов, Е.Р. Аравийская, Л.П. Котрехова; написание текста — Е.Р. Аравийская, Л.П. Котрехова; редактирование — А.В. Самцов.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Collection and processing — Alexey V. Samtsov, Elena R. Araviiskaia, Lubov P. Kotrekhova; writing — Elena R. Araviiskaia, Lubov P. Kotrekhova; editing — Alexey V. Samtsov.

Выражение признательности. Авторы выражают признательность коллективам восьми клинических центров на территории Российской Федерации, принявших участие в клиническом исследовании: Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер № 8» (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер № 10 — Клиника дерматологии и венерологии» (Санкт-Петербург), Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленский кожно-венерологический диспансер» (Смоленск), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Челябинской области (Челябинск), Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» (Рязань), Государственное учреждение здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер» (Липецк), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края (Краснодар) и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the teams of 8 clinical centers in the Russian Federation that took part in the clinical study: Dermatovenerologic Dispensary No. 8 (St. Petersburg), Dermatovenerologic Dispensary No. 10 — Dermatology and Venereology Clinic (St. Petersburg), Smolensk Dermatovenerologic Dispensary (Smolensk), Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary (Chelyabinsk), Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary (Ryazan), Regional Dermatovenerologic dispensary (Lipetsk), Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary (Krasnodar) and Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Department of Health (Moscow).

Информация об авторах

***Самцов Алексей Викторович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9458-0872; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru
Аравийская Елена Роальдовна — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6378-8582; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru
Котрехова Любовь Павловна — к.м.н., доцент; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2995-4249; eLibrary SPIN: 6628-1260; e-mail: zurupalubov@inbox.ru

Information about the authors

***Alexey V. Samtsov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 6 Academician Lebedev street, 194044 Saint Petersburg, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9458-0872; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru
Elena R. Araviiskaia — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6378-8582; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru
Lubov P. Kotrekhova — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2995-4249; eLibrary SPIN: 6628-1260; e-mail: zurupalubov@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 06.11.2024
Принята к публикации: 20.01.2025
Опубликована онлайн: 20.01.2025

Submitted: 06.11.2024
Accepted: 20.01.2025
Published online: 20.01.2025

https://doi.org/10.25208/vdv16821

Гранулематозный вариант розацеа. Опыт лечения пациентов

© Галлямова Ю.А.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Гранулематозный вариант розацеа — редкая форма розацеа, которая характеризуется особенной клинической картиной и отличными от традиционной розацеа подходами к ведению пациентов. Клиническая картина гранулематозной розацеа представлена мономорфными папулами, реже папуло-пустулами, при диаскопии которых определяется желтый цвет. Лечение этого варианта розацеа представляет сложности, так как препараты первой линии выбора терапии розацеа чаще малоэффективны. В статье приведены два случая гранулематозной розацеа, сходные по клинической картине, полу и возрасту пациентов, но с разными исходами в зависимости от применяемой терапии. Обеим пациенткам назначали терапию 0,1% мазь такролимус 2 раза/день в течение месяца, 10 процедур фотодинамической терапии. Одна из пациенток планировала беременность, в этом случае лечение изотретиноином исключалось, а другая пациентка дала согласие на системную терапию изотретиноином. Системный изотретиноин показал свою эффективность и позволил достичь длительной ремиссии в дозе менее 0,2 мг/кг массы тела в течение 6 месяцев у пациентки с гранулематозным вариантом розацеа.

Ключевые слова: **гранулематозный вариант розацеа; изотретиноин; клинический случай; фотодинамическая терапия; такролимус**

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства автора.

Согласие пациентов: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Галлямова Ю.А. Гранулематозный вариант розацеа. Опыт лечения пациентов. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):109–115. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16821

https://doi.org/10.25208/vdv16821

Granulomatous variant rosacea. Patients' treatment experience

© Yulia A. Gallyamova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education Russia, Moscow, Russia

Granulomatous variant rosacea is a rare form of rosacea, which is characterized by a special clinical picture and approaches to patient management that differ from traditional rosacea. The clinical picture of granulomatous rosacea is represented by the monomorphic papules, which tends to be yellow on dermotoscopy. Treatment of this variant of rosacea is difficult, the first-line therapy of rosacea is ineffective. The article presents two cases of granulomatous rosacea similar in clinical picture, gender and age of patients, but with different approaches of treatment. Both patients were prescribed therapy with 0.1% tacrolimus ointment 2 times a day for a month, 10 procedures of photodynamic therapy. One of the patients was planning a pregnancy, in which case treatment with isotretinoin was excluded, and the other patient agreed to systemic therapy with isotretinoin. Systemic isotretinoin has been shown to be effective in a patient with granulomatous rosacea and it has been achieved long-term remission at a dose of less than 0.2 mg/kg body weight for 6 months.

Keywords: **granulomatous rosacea; isotretinoin; case report; photodynamic therapy; tacrolimus**

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

Funding source: the manuscript was prepared and published by financing at the place of work of the author.

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

For citation: Gallyamova YuA. Granulomatous variant rosacea. Patients' treatment experience. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):109–115. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16821

Актуальность

Гранулематозная розацеа классифицируется экспертным советом National Rosacea Society 2002 г. как вариант розацеа. Этот вариант отличается от классической розацеа и характеризуется мономорфными, твердыми папулами желтоватого, коричневого или красного цвета, которые при диаскопии имеют желтый цвет, а, разрешаясь, в некоторых случаях могут приводить к образованию рубцов [1]. Папулы располагаются на внешне неизмененной коже, менее яркие и воспаленные, чем папулы и пустулы обычной розацеа. Излюбленное место локализации — щеки и периорбитальная область. Наличие других признаков розацеа (приливов, эритемы, телеангиэктазий и т.п.) не обязательно для постановки диагноза гранулематозного варианта розацеа. Обновленная классификация 2017 г. [2] описывает только классические проявления розацеа, без упоминания о гранулематозной розацеа.

Среди научного сообщества нет общего понимания в отношении правильной терминологии этого состояния, которая претерпевала разнообразные варианты: розацеаподобный туберкулид Левандовского [3], микропапулезный туберкулид [4], люпоидная розацеа [5], акне agminata [6], идиопатические гранулемы лица с регрессивной эволюцией (FIGURE) [7], диссеминированная миллиарная волчанка лица [8], гранулематозная розацеа [9]. Некоторые авторы считают, что, возможно, гранулематозные розацеаподобные высыпания — это целая группа заболеваний кожи, которую еще предстоит правильно классифицировать [10].

Ведущие дерматологи (Самцов А.В., Аравийская Е.А., Gerd Plewig, Bodo Melnik, WenChieh Chen) в монографиях, посвященных акне и розацеа, считают, что необходимо остановиться на едином термине — «гранулематозный вариант розацеа» [11, 12].

В связи с отсутствием четкого понимания клинических, диагностических и гистологических критериев диагноза различными исследователями предлагаются разные подходы к ведению таких пациентов. Чаще выделяют три линии системной терапии, где первой линией являются препараты тетрациклинового ряда — доксициклин по 100 мг 2 раза/день от 2 до 8 недель и более, второй линией — изотретиноин 20–40 мг без учета массы тела пациента или 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента, третьей линией — преднизолон или дапсон, а также фотодинамическая терапия или терапия интенсивным импульсным светом. Наружная терапия предполагает использование ивермектина, такролимус/пимекролимуса, метронидазола, азелаиновой кислоты [13, 14].

Основная задача статьи — осветить наш опыт лечения гранулематозной розацеа. Приведены описания двух клинических случаев гранулематозной розацеа, схожих по степени тяжести, длительности болезни, возрасту и полу пациентов с разным исходом заболевания.

Клинический случай 1

Пациентка М., 1989 г. рождения, обратилась на прием с жалобами на высыпания и покраснение на коже лица. Первые симптомы заболевания в виде эритемы в зоне носа, щек и подбородка возникли пять лет назад и провоцировались такими триггерами, как острая, горячая пища, волнение, алкоголь, а иногда развивались без видимой причины. Эритема присутствовала на коже от 30 мин до 1 ч и самостоятельно проходила. Два года назад на коже щек появились высыпания. Обратилась к дерматологу, поставлен диагноз «папуло-пустулезная розацеа». Назначена терапия кремом с метронидазолом 2 раза/день в течение 3 недель. Эффекта от терапии не отмечала. Через полгода вновь обратилась к дерматологу, назначена антибактериальная терапия — доксициклин 200 мг/сут 10 дней, после проведенной терапии отмечался временный и неполный эффект. При биохимическом исследовании крови, общем анализе крови, со слов пациентки, — изменений не выявлено. Через несколько месяцев после окончания терапии состояние кожи вновь ухудшилось. Обратилась к косметологу, диагноз: «Папуло-пустулезная розацеа. Демодекоз?». Рекомендована наружная терапия — ивермектин, курс пилингов с салициловой кислотой. После проведенной терапии состояние вновь ухудшилось, появились множественные папуло-пустулы. Высыпания распространились на подбородок.

Важно подчеркнуть, что пациентка планирует беременность.

Семейный анамнез: мать пациентки страдает розацеа.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное, по органам и системам патологических отклонений не выявлено. Хронические заболевания и аллергические реакции отрицает.

Местный статус от 07.06.2022 г. Патологический кожный процесс носит ограниченный, островоспалительный характер, локализуется на коже лица, преимущественно в центральной части, в зоне щек, подбородка (рис. 1). Симметрично у крыльев носа визуализируются телеангиэктазии. На обеих щеках, больше справа, определяются мелкие, мономорфные папулы и папуло-пустулы красновато-желтого цвета, при дерматоскопии — папулы желтоватого цвета. Комедоны отсутствуют.

На основании данных анамнеза, клинической картины и дерматоскопической диагностики установлен клинический диагноз: «Гранулематозный вариант розацеа. L71.8 Другой вид розацеа».

Пациентке назначено обследование: гистологическое исследование (пациентка отказалась), рентген легких, консультация фтизиатра, общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрасфераза, аспартатаминотрасфераза, гамма-глютамилтран-

а *б*

Рис. 1. Пациентка М. Первый визит, до начала терапии: *а* — правая щека; *б* — левая щека
Fig. 1. Patient M. The first visit, before the therapy: *а* — right cheek; *б* — left cheek

а *б*

Рис. 2. Пациентка М. Пять недель терапии, 14.07.2022. Отмечается уменьшение количества папуло-пустул: *а* — правая щека; *б* — левая щека
Fig. 2. Patient M. Five weeks of the therapy, 14.07.2022. The number of papulo-pustules decreased: *a* — right cheek; *б* — left cheek

а *б*

Рис. 3. Пациентка М. Третий месяц терапии, 03.08.2022. Значительное улучшение, пустул нет, папулы приобрели вид поствоспалительных пятен буроватого цвета, не пальпируются, не возвышаются над поверхностью кожи: *а* — правая щека; *б* — левая щека
Fig. 3. Patient M. Third month of therapy, 03.08.2022. There is significant improvement, pustules absent, the papules transformed to the post-inflammatory spots and have brown color, there are not inflammation and any papuls: *a* — right cheek; *б* — left cheek

спептидаза, креатинин, биллирубин, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок).

Патологических изменений в легких, внутригрудных лимфатических узлах не выявлено. Диаскинтест отрицательный. Биохимический анализ крови, общий анализ крови — без особенностей.

Лечение. В связи с планированием пациенткой беременности назначена наружная терапия — 0,1% мазь такролимуса 2 раза/день в течение 1 месяца, а также курс фотодинамической терапии с аппликационным фотосенсибилизатором. Курс состоял из 10 процедур, процедуры проводились 1 раз/нед, с увеличивающимися интервалами (7–14–21-й день между 3–6 и 7–10 процедурами соответственно), длиной волны 400–660 нм и мощностью 40–60–80 мВт/см^2, временем светового воздействия от 10–20 мин.

Исход и результаты последующего наблюдения. История данной пациентки наглядно демонстрирует, что назначение только топической терапии неэффективно. Несмотря на то что улучшение клинической картины развилось через месяц наружной терапии 0,1% мазью такролимус на фоне фотодинамической терапии, уже через 3 месяца успешной терапии возник рецидив, природу которого установить не удалось (рис. 2–4). Даже после завершения курса фотодинамической терапии полной ремиссии и контроля над высыпаниями при последующем наблюдении достичь не удалось (рис. 5).

Рис. 4. Пациентка М. Вновь обострение высыпаний после 8-й процедуры фотодинамической терапии, 29.09.2022. Причину обострения выявить не удалось
Fig. 4. Patient M. The exacerbation of rashes after the 8 photodynamic therapy procedure, 29.09.2022. The cause of the exacerbation could not be identified

а *б*

Рис. 5. Пациентка М. Клиническая картина после завершения фотодинамической терапии, 07.12.2022: *а* — правая щека; *б* — левая щека
Fig. 5. Patient M. Clinical picture after completion of photodynamic therapy, 07.12.2022: *a* — right cheek; *б* — left cheek

В настоящее время пациентка отказывается от системного лечения изотретиноином, отмечается временное улучшение процесса на фоне топического нанесения 0,1% мази такролимус.

Клинический случай 2

Пациентка А., 1994 г. рождения, обратилась на прием с жалобами на высыпания на коже лица. Первые симптомы заболевания возникли около двух лет назад, когда стала развиваться эритема на коже щек и зоне межбровья, а также появились единичные папуло-пустулы на коже лица. Пациентка обратилась к дерматологу, поставлен диагноз «акне» (клинический вариант не уточнялся), назначен крем, содержащий 0,1% адапален. Пациентка регулярно использовала адапален в течение 3 месяцев, эффекта от терапии не отмечала, наблюдались шелушение кожи, ирритация. На повторном визите назначен комбинированный препарат (адапален и бензоила пероксид) 1 раз/сут на ночь, метронидазол 0,5 мг 3 раза/день 21 день, однако у пациентки через неделю возник ирритантный дерматит. Наружный препарат пациентка отменила. После проведенного лечения состояние кожи вновь ухудшилось, появились множественные мелкие папуло-пустулы.

Семейный анамнез: по розацеа не отягощен.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное, при исследовании органов и систем организма патологических изменений не выявлено. Хронические заболевания и аллергические реакции отрицает.

Местный статус. Патологический кожный процесс носит ограниченный, островоспалительный характер, локализуется на коже лица, в зоне лба, щек (рис. 6). Высыпания представлены эритемой, на фоне которой определяются множественные мономорфные папулы и единичные папуло-пустулы розового цвета. При дерматоскопии — папулы желтоватого цвета. Комедоны отсутствуют.

На основании данных анамнеза, клинической картины и дерматоскопической диагностики установлен клинический диагноз: «Гранулематозный вариант розацеа. L71.8 Другой вид розацеа».

Пациентке назначено обследование: гистологическое исследование (пациентка отказалась), консультация фтизиатра, общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрасфераза, аспартатаминотрасфераза, гамма-глютамилтранспептидаза, креатинин, биллирубин, щелочная фосфатаза, триглицериды).

Патологических изменений в легких, внутригрудных лимфатических узлах не выявлено. Диаскинтест отрицательный. Биохимический анализ крови, общий анализ крови — без особенностей.

Лечение. Пациентке назначены наружная терапия 0,1% мазь такролимуса 2 раза/день в течение 1 месяца, курс фотодинамической терапии с аппликационным фотосенсибилизатором. Курс состоял из 10 процедур, процедуры проводились 1 раз/нед, с увеличивающимися интервалами (7–14–21-й день между 3–6 и 7–10 процедурами соответственно), длиной волны 400–660 нм и мощностью 40–60–80 мВт/см^2, временем светового воздействия от 10–20 мин.

Кроме того, пациентке (масса тела пациентки — 52 кг) назначено лечение изотретиноином в дозе 8 мг в течение 6 месяцев, под контролем биохимического и общего анализа крови 1 раз/мес. Пациентка предупреждена о тератогенном действии изотретиноина.

Исход и результаты последующего наблюдения. Улучшение клинической картины развилось через 1 месяц терапии, а затем продолжилось на фоне фотодинамической терапии и использования изотретиноина в дозе 8 мг в течение 6 месяцев (рис. 7). В течение 12 месяцев после окончания лечения сохранялась ремиссия и отсутствовали высыпания.

Обсуждение

Гранулематозный вариант розацеа — редкий дерматоз, этиология, патогенез и терапевтические подходы к которому до конца не определены. Считается, что как при типичной розацеа, так и при развитии гранулематозной реакции тканей первостепенную роль играет дисрегуляция врожденной иммунной системы с вы-

а *б* *в*

Рис. 6. Пациентка А., до лечения: *а* — правая щека; *б* — левая щека; *в* — лоб
Fig. 6. Patient A., before the treatment: *a* — right cheek; *б* — left cheek; *в* — forehead

а *б* *в*

Рис. 7. Пациентка А., после лечения: *а* — правая щека; *б* — левая щека; *в* — лоб
Fig. 7. Patient A., after the treatment: *а* — right cheek; *б* — left cheek; *в* — forehead

соким аномальным уровнем кателицидина (cathelicidin antimicrobial peptide, CAMP) [2, 7]. Врожденный иммунитет активируется через Toll-подобные рецепторы, которые реагируют на микробные компоненты, клещей Demodex, химические вещества и другие внешние раздражители.

Эндоретикулярный стресс также способствует экспрессии Toll-подобного рецептора 2, индуцируя активацию фактора транскрипции 4 (ATF4). При активации Toll-подобных рецепторов высвобождаются цитокины и антимикробные пептиды, в том числе кателицидин, который провоцирует воспаление за счет повышенного высвобождения металлопротеиназ, хемотаксиса лейкоцитов и ангиогенеза [9, 13, 15].

Однако на сегодняшний день точный механизм развития гранулем при розацеа остается нераскрытым, что затрудняет патогенетическую терапию данного типа. Эффективность изотретиноина в лечении типичных подтипов розацеа изучена многими авторами [14, 16]. В случае гранулематозного варианта розацеа можно предположить положительное действие изотретиноина на подавление Toll-подобных рецепторов [16].

Клинические примеры пациенток с гранулематозным вариантом розацеа, которые сходны по тяжести высыпаний, возрасту и полу, однако с различной тактикой лечения, демонстрируют эффективность терапии изотретиноином в дозе 8 мг в течение 6 месяцев, примененной одной из наших пациенток. Рекомендованное лечение включало также фотодинамическую терапию, что не является противопоказанием. Хочется отметить, что наши многочисленные наблюдения указывают на невысокую эффективность наружной терапии при гранулематозной розацеа.

Несмотря на рекомендации в научной литературе к применению современных топических средств (ингибиторов кальциноеврина, азалаиновой кислоты) [13, 14], клинический пример 1 демонстрирует невысокую, временную эффективность, с последующим развитием побочных эффектов при длительном применении.

Наше мнение совпадает с многочисленными данными авторов, подтверждающими эффективное лечение различных форм розацеа изотретиноином [17–19].

Дифференциальная диагностика гранулематозного варианта розацеа проводится в первую очередь с мелкоузелковым саркоидозом. Саркоидоз проявляется бугорками желтовато-красного цвета, размером около 5 мм, плотноэластической консистенции. После возникновения проявления саркоидоза могут существовать в течение многих лет не изменяясь, при регрессе оставляют рубцы.

Заключение

Гранулематозный вариант розацеа — редкий дерматоз, этиология, патогенез и терапевтические подходы к которому еще до конца не определены.

Представленные клинические случаи являются единичными наблюдениями, демонстрирующими эффективность изотретиноина не только как препарата, позволяющего добиться регресса высыпаний, но и как препарата, вызывающего ремиссию гранулематозной розацеа.

Литература/References

1. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
2. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, Thiboutot D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:148–155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037
3. Lewandowsky F. Über Rosacea-ähnliche Tuberkulide des Gesichtes. Corr Bl Schweiz Ärtze. 1917;47:1280–1282.
4. Laymon CW, Michelson HE. The micropapular tuberculid. Arch Dermatol Syphilol. 1940; 42:625–640.
5. Michelson HE. Does the rosacea-like tuberculid of Lewandowsky exist? Arch Dermatol. 1958;78:681–688.
6. Scott KW, Calnan CD. Acne agminata. Trans St John's Hosp Dermatol Soc. 1967;50:60–69.

7. Skowron F, Causeret AS, Pabion C, Viallard AM, Balme B, Thomas L. FIGURE: Facial idiopathic granulomas with regressive evolution — Is 'lupus miliaris disseminatus faciei' still an acceptable diagnosis in the third millennium? Dermatology. 2000;201:287–289. doi: 10.1159/000051539

8. Shitara A. Lupus miliaris disseminatus faciei. Int J Dermatol. 1984;23(8):542–544. doi: 10.1111/j.1365-4362.1984.tb04206.x

9. Mullanax MG, Kierland RR. Granulomatous Rosacea. Arch Dermatol. 1970;101(2):206–211. doi: 10.1001/archderm.1970.04000020076011

10. van de Scheur MR, van der Waal RI, Starink TM. Lupus miliaris disseminatus faciei: a distinctive rosacea-like syndrome and not a granulomatous form of rosacea. *Dermatology*. 2003:206(2):120–123.

11. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М.: ФАРМТЕК; 2021. 400 с. [Samtsov AV, Araviyskaya ER. Acne and rosacea. M.: PHARMTEK; 2021. 400 p. (In Russ.)]

12. Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. Springer Nature; 2019. 671 p.

13. Chougule A, Chatterjee D, Yadav R, Sethi S, De D, Saikia UN. Granulomatous Rosacea Versus Lupus Miliaris Disseminatus Faciei-2 Faces of Facial Granulomatous Disorder: A Clinicohistological and Molecular Study. Am J Dermatopathol. 2018;40(11):819–823. doi: 10.1097/DAD.0000000000001243

14. Aronovich A, Taieb Y, Segal R, Hodak E. Granulomatous Rosacea: A Systematic Review of Clinical Presentations and Treatments. J Clin Exp Dermatol Res. 2023;14:642.

15. Rallis E, Korfitis C. Isotretinoin for the treatment of granulomatous rosacea: Case report and review of the literature. J Cutan Med Surg. 2012;16(6):438–441.

16. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Low-Dose Isotretinoin: An Option for Difficult-to-Treat Papulopustular Rosacea. J Invest Dermatol. 2016;136(6):1081–1083. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.003

17. Desai S, Friedman A. Isotretinoin for rosacea: A systematic review. JAAD Int. 2024;16:112–118. doi: 10.1016/j.jdin.2024.04.009

18. Assiri A, Hobani AH, AlKaabi HA, Mojiri ME, Daghriri SA, Suwaid OA, et al. Efficacy of Low-Dose Isotretinoin in the Treatment of Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2024;16(3):e57085. doi: 10.7759/cureus.57085

19. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. Int J Dermatol. 1986;25(10):660–663. doi: 10.1111/j.1365-4362.1986.tb04533.x

Информация об авторе

Галлямова Юлия Альбертовна — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 440069, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1674-3007; eLibrary SPIN: 5601-1201; e-mail: 89161704546@mail.ru

Information about the author

Yulia A. Gallyamova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 8a Stasova street, 440069 Penza, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1674-3007; eLibrary SPIN: 5601-1201; e-mail: 89161704546@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 27.08.2024
Принята к публикации: 26.01.2025
Опубликована онлайн: 29.01.2025

Submitted: 27.08.2024
Accepted: 26.01.2025
Published online: 29.01.2025

https://doi.org/10.25208/vdv16789

Проявление дискоидной красной волчанки на волосистой части головы

© Джаваева Д.Г.[1]*, Базаев В.Т.[1], Кобаидзе Л.М. [1], Пашинян А.Г.[2]

[1] Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Рубцовые алопеции волосистой части головы, составляющие приблизительно 5% всех случаев алопеции, являются актуальной проблемой как для дерматологов, так и трихологов. Представлен клинический случай пациента 47 лет, проявляющийся в виде очагов рубцовой алопеции на волосистой части головы. По результатам клинического, гистологического и дерматоскопического исследований установлен диагноз «дискоидная красная волчанка». Пациент также обследован ревматологом (системная красная волчанка исключена, показано динамическое наблюдение). Получал лечение: гидроксихлорохин, аевит и венарус; наружно — мазь Лоринден А, крем бепантен плюс, шампуни, содержащие цинк, ультрафонофорез гидрокортизоновой мази. В результате лечения наблюдается клиническое улучшение. Показано наблюдение у дерматовенеролога и повторное обследование ревматолога через 6 месяцев. Ввиду сложной диагностики и схожести клинической картины важное значение приобретает своевременное и полноценное обследование и лечение в целях предупреждения либо прекращения формирования очагов алопеции, которые, в свою очередь, влияют также на психоэмоциональный фон человека и могут быть причиной психосоциальной дезадаптации.

Ключевые слова: **рубцовые алопеции; дискоидная красная волчанка; лимфоцитарные рубцовые алопеции; поражения волосистой части головы; клинический случай**

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

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

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

Для цитирования: Джаваева Д.Г., Базаев В.Т., Кобаидзе Л.М., Пашинян А.Г. Проявление дискоидной красной волчанки на волосистой части головы. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):116–122. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16789

https://doi.org/10.25208/vdv16789

The manifestation of discoid lupus erythematosus on the scalp

© Diana G. Dzhavaeva[1]*, Vitaly T. Bazaev[1], Lamara M. Kobaidze[1], Albina G. Pashinyan[2]

[1] North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

Scarred alopecia of the scalp is an urgent problem for both dermatologists and trichologists and accounts for approximately 5% of all cases of alopecia. A clinical case of a 47-year-old patient manifesting as foci of scar alopecia on the scalp is presented. According to the results of clinical, histological and dermatoscopic studies, the diagnosis of discoid lupus erythematosus was established. The patient was also examined by a rheumatologist (systemic lupus erythematosus was excluded, dynamic observation was shown). He received treatment with hydroxychloroquine, aevit and venarus; externally — Lorinden A ointment, bepanten plus cream, shampoos containing zinc, ultraphonophoresis with hydrocortisone ointment course. Because of the treatment, there is a clinical improvement. Observation by a dermatovenerologist and repeated examination by a rheumatologist after 6 months are indicated. Due to the complex diagnosis and the similarity of the clinical picture, timely and complete examination and treatment is important in order to prevent or stop the formation of foci of alopecia. In turn, they also affect the psychoemotional background of a person and the formation of psychosocial maladaptation.

Keywords: **scarring alopecia; discoid lupus erythematosus; lymphocytic scarring alopecia; lesions of the scalp; a clinical case**

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

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

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in anonymous form in the journal “Vestnik Dermatologii i Venerologii”.

For citation: Dzhavaeva DG, Bazaev VT, Kobaidze LM, Pashinyan AG. The manifestation of discoid lupus erythematosus on the scalp. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):116–122. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16789

Актуальность

Рубцовые алопеции представляют собой группу воспалительных патологических состояний сально-волосяного фолликула, которые приводят к полному разрушению и исчезновению пилосебацейных комплексов и необратимой потере волос. Рубцовая алопеция делится на первичную и вторичную. Первичные рубцовые алопеции являются основной проблемой в диагностике и лечении, так как характеризуются воспалительным процессом волосяного фолликула, который начинает разрушаться. В случае вторичных рубцовых алопеций воспаление волосяного фолликула охватывает также другие структуры кожи, а затем замещается соединительной тканью [1–3].

Рубцовые алопеции могут быть разделены на три основные группы (согласно классификации NAHRS): лимфоцитарного, нейтрофильного и смешанного происхождения.

Лимфоцитарные рубцовые алопеции включают следующие заболевания: муцинозная, дискоидная красная волчанка, красный плоский фолликулярный лишай (lichen planopilaris), псевдопелада Брока, декальвирующий шиповидный фолликулярный кератоз, фиброзная алопеция с признаками красного плоского лишая и андрогенетическая алопеция, центробежная рубцовая алопеция.

К нейтрофильным рубцовым алопециям относят абсцедирующий подрывающий фолликулит Гоффмана, декальвирующий фолликулит.

Смешанные рубцовые алопеции включают некротические акне, келоидные акне задней поверхности шеи, пустулезный эрозивный дерматоз и др. [4, 5].

К причинам развития вторичных рубцовых алопеций относят: травматизацию кожи волосистой части головы (излучения, ожоги и т.д.); инфекционные заболевания кожи (бактериальные, грибковые, вирусные); гранулематозные инфильтрации (липоидный некробиоз и саркоидоз); неопластические процессы (меланому, лимфомы, базальноклеточный рак, метастазы опухолей в кожу волосистой части и др.), а также склеродермию и рубцующий пемфигоид.

Для постановки точного диагноза необходимы тщательный сбор анамнеза, визуальный осмотр пациента, в том числе дерматоскопический (трихоскопический), а также гистологическое исследование материала из патологических очагов. Значительную роль играет ранняя диагностика, что влияет на комплексное своевременное лечение, а также психоэмоциональное состояние больных рубцовой алопецией [6].

Описание случая

Пациент Б.К., 1977 г. рождения, обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на выпадение волос в области волосистой части головы в июне 2021 г., был поставлен предположительный диагноз «очаговая алопеция». От дальнейшего обследования и лечения отказался. После увеличения размеров очагов в мае 2023 г. обратился к врачу-дерматовенерологу в Северо-Осетинский республиканский КВД.

Анамнез заболевания. Впервые заметил очаги облысения на волосистой части головы и гиперемию кожи лица приблизительно пять лет назад, что связывает с длительным пребывания на солнце в летнее время года. Субъективные ощущения не отмечает.

Анамнез жизни. Вредные привычки отрицает, наследственность не отягощена. Из перенесенных заболеваний отмечает ветряную оспу и острый пиелонефрит.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Объективный статус. Правильного телосложения, общее состояние удовлетворительное. Костно-мышечный аппарат, органы дыхания, сердечно-сосудистая система — без особенностей. Суставы не деформированы, боли и скованности не отмечает. Пульс — 65 уд./мин. Артериальное давление — 125/85 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Со слов больного, физиологические отправления не нарушены.

Локальный статус. Патологический процесс локализуется на коже темени и затылка и представлен двумя очагами рубцовой алопеции, не сопровождающимися субъективными ощущениями. Визуально в области затылка с переходом на кожу шеи отмечается также гиперемия. Кожа умеренно уплотнена, по периферии очагов визуализируются сгруппированный рост волос из одного фолликула, серо-желтые обильные корки и шелушение, а также гиперемия фолликулов. Отмечается умеренная гиперемия кожи лица (рис. 1). Регионарные лимфоузлы не увеличены, при пальпации безболезненные. На коже туловища, конечностях, подмышечных и паховой областей высыпаний нет.

Данные лабораторных исследований

Общий анализ крови: эритроциты — 4,88 млн/мкл; гематокрит — 39,8%; гемоглобин — 13,6 г/дл; лейкоциты — 8,73 тыс./мкл; скорость оседания эритроцитов — 8 мм/ч; тромбоциты — 296 тыс./мкл; нейтрофилы — 64,8% (общее число в процентах, количество палочкоядерных не превышает 6%); лимфоциты — 29,2%; моноциты — 4,3%; эозинофилы — 1,4%; базофилы — 0,3%.

Биохимический анализ крови: холестерин — 6,5 ммоль/л; концентрация мочевины — 4,7 ммоль/л; билирубин общий — 13,8 ммоль/л; аланинаминотрансфераза — 36,8 Ед/л; аспартатаминотрансфераза — 19,0 Ед/л.

Общий анализ мочи: относительная плотность — 1015 г/л; pH — 5,5; глюкоза, кетоновые тела, уробилиноген, билирубин, лейкоцитарная эстераза, гемоглобин, нитриты — отрицательны; лейкоциты — 1 в поле зрения; эритроциты — 1 в поле зрения; белок и глюкоза не обнаружены; эпителиальные клетки — 1 в поле зрения; соли, бактерии, дрожжевые грибки не обнаружены. Слизь — в небольшом количестве.

Консультация ревматолога (05.07.2023). После клинического и лабораторного обследования системность процесса (системная красная волчанка) исключена. Показано динамическое наблюдение. Повторный прием — через 6 месяцев.

Исследование на антинуклеарный фактор проведено в двух независимых лабораториях. Антинуклеарный фактор (09.06.2023) на HEp-2-клетках; IgG — титр 320 (положительный). Референсные значения — < 160.

Антинуклеарный фактор ANA IIFT, Hep-2 (04.07.2023), титр — 1:320 (положительный). Референсные значения — ≤ 1:160.

АТ к нативной (двуспир.) ДНК IgG — 10,80 МЕ/мл (отрицательно).

а *б* *в*

Рис. 1. Очаги рубцовой алопеции: *а* — гиперемия, сгруппированный рост волос из одного фолликула в области затылка с переходом на кожу шеи; *б* — правая поверхность шеи; *в* — левая поверхность шеи
Fig. 1. Foci of scar alopecia: *а* — hyperemia, grouped hair growth from one follicle in the occipital region with a transition to the skin of the neck; *б* — the right surface of the neck; *в* — the left surface of the neck

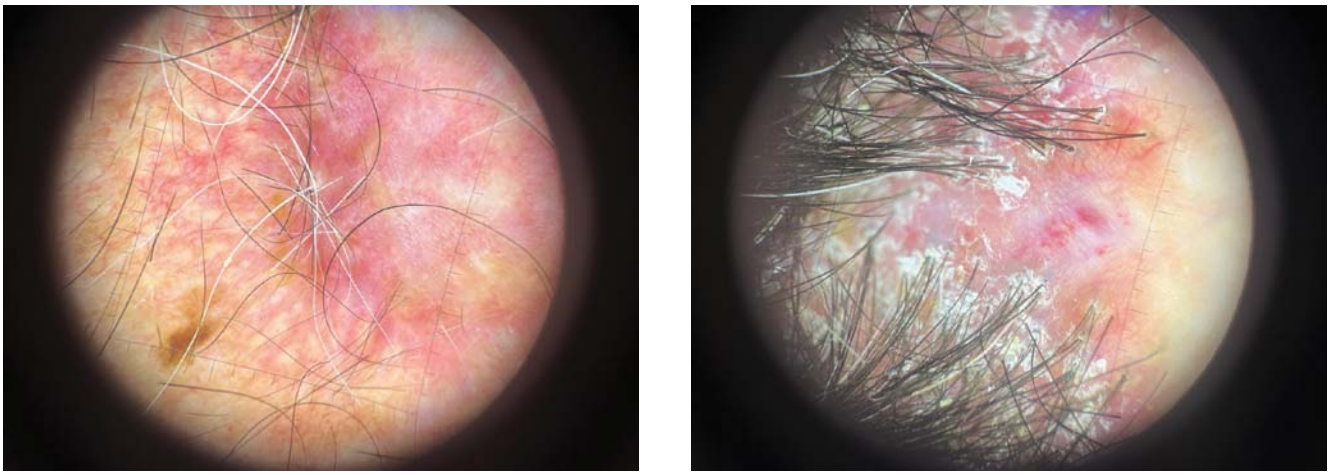
АТ к кардиолипину, суммарные IgG+A+M — < 2 Ед/мл (отрицательно).

С3 компонент комплимента — 1,30 г/л (отрицательно); С4 компонент комплимента — 0,36 г/л (отрицательно).

При *дерматоскопическом исследовании* отмечаются участки атрофии, по периферии патологических очагов наблюдаются четкие роговые пробки (большие роговые пробки). На отдельных участках обнаруживаются сосуды-шпильки, ветвящиеся сосуды, корки, шелушение (рис. 2), что соответствует дермоскопической картине дискоидной красной волчанки.

Гистологическое исследование биопсийного материала кожи (03.09.2024). Микроскопическое описание: при микроскопическом исследовании в биоптате кожи морфологическая картина неравномерно выраженных склероатрофических изменений сосочковой дермы с наличием слабовыраженных мукоидных изменений поверхностных участков сосочковой дермы, глубоко расположенных периаднексальных лимфоцитарных инфильтратов (рис. 3). Патологоанатомическое заключение (диагноз): в пределах исследованного биоптата кожи при учете клинических данных морфологическая картина соответствует дискоидной красной волчанке.

На основании данных анамнеза, клинико-лабораторных, гистологического и дерматоскопических исследований, а также обследования и консультации врача-ревматолога поставлен диагноз: «дискоидная красная волчанка».



а *б*

Рис. 2. Дерматоскопическая картина кожи волосистой части головы в очаге поражения: *а* — ветвящиеся сосуды, корки, шелушение; *б* — фолликулярные пробки (большие желтые точки)
Fig. 2. Dermatoscopic picture of the scalp skin in the lesion: *а* — branching vessels, crusts, peeling; *б* — follicular plugs (large yellow dots)

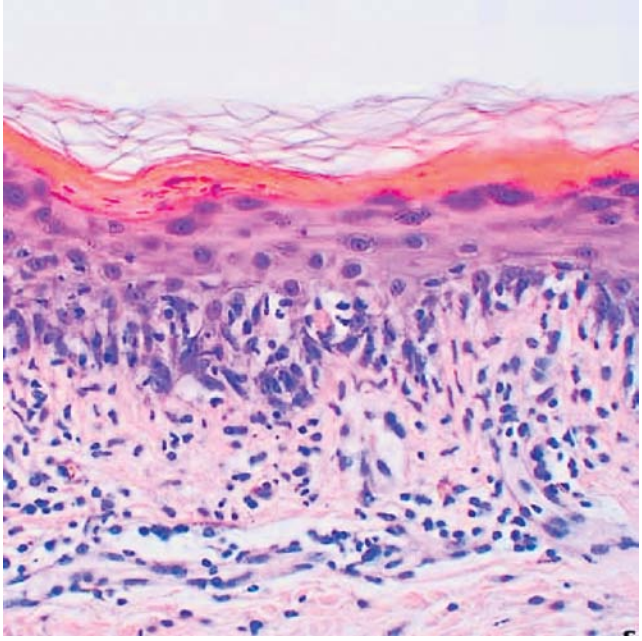


Рис. 3. Гистологическое исследование биопсийного материала кожи (окраска гематоксилином и эозином): неравномерно выраженные склероатрофические изменения сосочковой дермы с наличием слабовыраженных мукоидных изменений поверхностных участков сосочковой дермы, глубоко расположенных периаднексальных лимфоцитарных инфильтратов
Fig. 3. Histological examination of the biopsy material of the skin (stained with hematoxylin and eosin) unevenly pronounced scleroatrophic changes in the papillary dermis, with the presence of weakly expressed mucoid changes in the surface areas of the papillary dermis of deeply located periadnexal lymphocytic infiltrates

Дифференциальный диагноз. Данный клинический случай представляет важность дифференциальной диагности с другими рубцовыми поражениями волосистой части головы со схожей клинической картиной, таких как псевдопелада Брока, красный плоский лишай волосистой части головы (декальвирующий фолликулит), подрывающий фолликулит Гоффмана.

При псевдопеладе Брока отмечаются характерные небольшие, но многочисленные очаги в виде «следов на снегу». Кожа нежная, бледно-розовая. Из одного волосяного фолликула растет несколько волос. Постепенно очаги облысения увеличиваются. Дерматоскопически отмечаются разветвленные сосуды, отсутствуют сальные железы, волосяные фолликулы, роговые пробки, а также отмечаются очаги фиброза. Гистологически в волосяном фолликуле определяются стойкие эластиновые волокна. Фолликулярная воронка содержит лимфоцитарный перифолликулярный инфильтрат, фиброзные тяжи [7, 8].

Декальвирующий фолликулит локализуется на коже затылочной и теменной областей в виде папул и пустул, а также эрозий и гнойных корок, в дальнейшем небольшие очаги сливаются, образуя крупные атрофированные рубцовые очаги. Дематоскопически отмечаются сосуды в виде запятых, точечные сосуды и четкие очаги перифолликулярного воспаления, гистологически — вакуольная альтерация волосяного влагалища, клиновидный гипергранулез устья волоса.

Подрывающий фолликулит Гоффмана представлен болезненными гнойными узлами на теменной и затылочной областях, которые в последующем приводят к очагам рубцовой алопеции. Дерматоскопически определяются пустые фолликулярные отверстия. Гистологически наблюдаются абсцессы в дерме и гиподерме, лимфомоноцитарные клеточные инфильтраты, на поздних стадиях — хронические гранулемы, фиброз и рубцы [9, 10].

Лечение. Пациенту назначено следующее лечение: гидроксихлорохин по 200 мг/день в течение 3 месяцев; аевит по капсуле 2 раза/день 1 месяц; венарус по 1 капсуле/день 1 месяц; наружно — по периферии на гиперемированные участки мазь Лоринден А 2 раза/день 1 месяц и крем бепантен плюс 1 раз/день, дегтярный шампунь или шампуни, содержащие цинк; ультрафонофорез с гидрокортизоновой мазью № 10.

Исход и результаты последующего наблюдения. В результате проведенного лечения наблюдается положительная динамика, выражающаяся в побледнении, размягчении, а также уплощении патологических очагов. Рекомендовано избегание прямых солнечных лучей и применение фотозащитных средств с SPF-фактором не менее 50+. Наблюдение у дерматовенеролога и повторное обследование ревматолога через 6 месяцев.

Обсуждение

На долю рубцовых алопеций приходится от 5 до 7% всех случаев выпадения волос, поэтому данная патология является одной из самых актуальных проблем в современной трихологии и дерматологии. При этом женщины страдают чаще мужчин, что может стать результатом генетических либо приобретенных заболеваний [11]. Что касается непосредственно дискоидной красной волчанки, женщины страдают примерно в 3 раза чаще мужчин, и средний возраст их составляет 30–40 лет.

При обнаружении антинуклеарных антител (ANA) производят исследования на антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA) и двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA).

При кожных формах красной волчанки позитивны следующие иммунологические тесты: анти-Ro/SS-A, анти-annexin- и анти-La/SS-B, в то время как при системной форме положителен тест на анти-dsDNA и наличие антител к экстрагируемому ядерному антигену Sm (Smith) — анти-Sm.

При отсутствии положительной динамики наружной терапии топическими глюкокортикостероидными препаратами в лечении дискоидной формы красной волчанки альтернативным направлением является применение топических ингибиторов кальциневрина, таких как мазь такропик 0,1% (протопик, такролимус) или крем пимекролимус 0,1% (в течение 1–2 месяцев) [12].

Учитывая сложность постановки диагноза и схожесть с другими рубцовыми заболеваниями волосистой части головы, данный клинический случай представляет особый интерес. Пациент полноценно обследован в отделении дерматологии Северо-Осетинского республиканского КВД, а также проконсультирован врачом-ревматологом с целью обследования и исключения системной красной волчанки. Особую роль в диагностике также играют дерматоскопическое и гистологическое исследования, которые необходимы в целях дифференциальной диагностики и постановки диагноза.

Заключение

Данный клинический случай интересен в практическом плане в связи с необходимостью обязательной консультации ревматолога с целью исключения и ранней диагностики системной красной волчанки, а также тщательной дифференциальной диагностики с другими рубцовыми поражениями волосистой части головы со схожей клинической картиной. Важный критерий в своевременной полноценной терапии, предотвращающей образование и распространение очагов рубцовой атрофии, — ранняя постановка диагноза. Учитывая особенности течения данного заболевания, пациентам необходимо выполнять рекомендации дерматовенеролога с регулярным контролем патологических очагов, а также наблюдаться у врача-ревматолога.

Литература/References

1. Третьякова Н.Н. Дифференциальная диагностика и принципы терапии основных эритематосквамзных поражений кожи лица (клиническая лекция). Клиническая дерматология и венерология. 2010;2:115–124. [Tretyakova NN. Differential diagnosis and principles of therapy of major erythematosquamous lesions of the facial skin (clinical lecture). Clinical dermatology and venereology. 2010;2:115–124. (In Russ.)]

2. Минас С., Суколкин Г.И., Крипицер О.А., и др. Дифференциальная диагностика дискоидной красной волчанки волосистой части головы, псевдопелады Брока и декальвирующего фолликулита при помощи дерматоскопии. Российский журнал кожных и венерологических болезней. 2007;1:31–36. [Minas S, Sukolkin GI, Kripitzer OA, et al. Differential diagnosis of discoid lupus erythematosus of the scalp, Broca's pseudopelada and decalcifying folliculitis using dermatoscopy. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2007;1:31–36. (In Russ.)]

3. Верхогляд И.В., Галлямова И.В. Рубцовая алопеция: случаи псевдопелады Брока. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009;2:84–87. [Verkhoglyad IV, Gallyamova IV. Scarred alopecia: cases of pseudopelada Broca. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2009;2:84–87. (In Russ.)]

4. Белик И.Е. Красная волчанка. Особенности назначения базисной терапии. Дерматология и венерология. 2010;2(48):30–35. [Belik IE. Lupus erythematosus. Features of the appointment of basic therapy. Dermatology and Venereology. 2010;2(48):30–35. (In Russ.)]

5. Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 1024 с. [Dermatovenerology. National Guide. Ed. by Skripkin YK, Butov YS, Ivanov OL. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 1024 p. (In Russ.)]

6. Racz E, Gho C, Moorman PW, Noordhoek Hegt V, Neumann HA. Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(12):1461–1470. doi: 10.1111/jdv.12139

7. Berdardez C, Molina-Ruiz AM, Requena L. Histologic Features of Alopecias: Part II: Scarring Alopecias. Actas Dermosifiliogr. 2015;106(4):260–270. doi: 10.1016/j.ad.2014.06.016

8. Sticherling M. Cutaneous lupus erythematosus and skin manifestations in systemic lupus erythematosus. Z. Rheumatol. 2013;72(5):429–435. doi: 10.1007/s00393-013-1134-9

9. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Warszawik O, Czuwara J, Olszewska M, et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia. J Drugs Dermatol. 2012;11(6):753–758.

10. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. J Am Acad Dermatol. 2011;65(6):e179–193. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.018

11. Sigges J, Biazar C, Landmann A, Ruland V, Patsinakidis N, Patsinakidis N, et al. Thrapeutic strategies evaluated by the European Societyof Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. Autoimmun. Rev. 2013;12(7):697–702. doi: 10.1016/j.autrev.2012.10.005

12. Bolduc C, Speriling LC, Shapiro J. Primary Cicatricial Alopecia: Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham–Little syndrome. J Am Acad Dermatol. 2016;75(6):1081–1099. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.058

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Д.Г. Джаваева; лечение — В.Т. Базаев; сбор и обработка материала — Д.Г. Джаваева, В.Т. Базаев, Л.М. Кобаидзе; написание текста — Д.Г. Джаваева, В.Т. Базаев, Л.М. Кобаидзе, А.Г. Пашинян; редактирование — Д.Г. Джаваева, В.Т. Базаев, А.Г. Пашинян.

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 — Diana G. Dzhavaeva; treatment — Vitaly T. Bazaev; collection and processing of material — Diana G. Dzhavaeva, Vitaly T. Bazaev, Lamara M. Kobaidze; text writing — Diana G. Dzhavaeva, Vitaly T. Bazaev, Lamara M. Kobaidze, Albina G. Pashinyan; editing — Diana G. Dzhavaeva, Vitaly T. Bazaev, Albina G. Pashinyan.

Информация об авторах

***Диана Гавриловна Джаваева** — к.м.н., ассистент; адрес: Россия, 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0216-6210; eLibrary SPIN: 1642-7640; e-mail: diana835@mail.ru
Виталий Тадиозович Базаев — д.м.н., доцент; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0353-3147; eLibrary SPIN: 9059-9500; e-mail: v.bazaev@list.ru
Кобаидзе Ламара Михайловна — к.м.н., доцент; ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7497-2945; SPIN-код: 6339-4215; e-mail: lkobaidze@mail.ru
Пашинян Альбина Гургеновна — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4548-8778; eLibrary SPIN: 3750-8859; e-mail: stsoagp4@gmail.com

Information about the authors

***Diana G. Dzhavaeva** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer; address: 40 Pushkinskaya street, 362019 Vladikavkaz, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0216-6210; eLibrary SPIN: 1642-7640; e-mail: diana835@mail.ru
Vitaly T. Bazaev — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0353-3147; eLibrary SPIN: 9059-9500; e-mail: v.bazaev@list.ru
Lamara M. Kobaidze — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7497-2945; eLibrary SPIN: 6339-4215; e-mail: lkobaidze@mail.ru
Albina G. Pashinyan — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4548-8778; eLibrary SPIN: 3750-8859; e-mail: stsoagp4@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 22.05.2024
Принята к публикации: 27.01.2025
Опубликована онлайн: 06.02.2025

Submitted: 22.05.2024
Accepted: 27.01.2025
Published online: 06.02.2025

https://doi.org/10.25208/vdv16806

Сочетанное поражение аорты и почек у пациента с поздним висцеральным сифилисом

© Красносельских Т.В.*, Повалий К.И., Швед О.В., Богданова А.Ю.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В последние годы в России возросла заболеваемость поздними и неуточненными формами сифилиса, стали чаще регистрироваться случаи позднего манифестного нейросифилиса, кардиоваскулярного сифилиса. В статье описано редкое сочетанное поражение внутренних органов у ВИЧ-негативного мужчины 58 лет с продолжительностью заболевания сифилисом более 10 лет, имевшего отрицательные результаты РПР и IgM-ИФА, при РПГА 4+ и IgG-ИФА (+) 1:160. Поздний висцеральный сифилис у пациента манифестировал нефротическим синдромом, отеками, артериальной гипертензией. При патоморфологическом и иммунофлюоресцентном исследовании биоптата почечной ткани был диагностирован вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз. Сифилитическая нефропатия у пациента сочеталась с бессимптомно протекавшими аневризмой восходящей аорты диаметром до 58 мм и недостаточностью аортального клапана, наличие которых было установлено методами эхокардиографии и компьютерной томографии. Пациенту была проведена подготовительная терапия доксициклином с последующими двумя курсами лечения водорастворимым пенициллином в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями. В связи с поражением почек пациент получал системную терапию преднизолоном, процедуры гемодиализа. На фоне лечения отмечены значительное уменьшение отеков, нормализация артериального давления и улучшение показателей функции почек. Планируется оперативное лечение сифилитического вальвулита и аневризмы аорты.

Ключевые слова: **кардиоваскулярный сифилис; аортальная недостаточность; аневризма аорты; нефротический синдром; фокальный сегментарный гломерулосклероз; клинический случай**

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

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

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

Для цитирования: Красносельских Т.В., Повалий К.И., Швед О.В., Богданова А.Ю. Сочетанное поражение аорты и почек у пациента с поздним висцеральным сифилисом. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):123–133. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16806

https://doi.org/10.25208/vdv16806

Combined aorta and kidney injury in a patient with late visceral syphilis

© Tatiana V. Krasnoselskikh*, Xenia I. Povaliy, Oleg V. Shved, Anastasiya Yu. Bogdanova

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

In recent years, the incidence of late and unspecified forms of syphilis has increased in Russia, and cases of late manifest neurosyphilis and cardiovascular syphilis have become more common. The article describes a rare, combined injury of internal organs in an HIV-negative 58-year-old male who had untreated syphilis for more than 10 years and had negative results of RPR and IgM-EIA, but positive TPHA (4+) and IgG-EIA (1:160). Late visceral syphilis in this patient was manifested by nephrotic syndrome, edema, and arterial hypertension. By pathomorphological and immunofluorescent examination of the renal tissue biopsy material, secondary focal segmental glomerulosclerosis was diagnosed. Syphilitic nephropathy in the patient was combined with asymptomatic ascending aortic aneurysm with a diameter of up to 58 mm and aortic valve insufficiency. The presence of these injuries was confirmed by echocardiography and computed tomography. The patient has received the preliminary therapy with doxycycline followed by two courses of aqueous penicillin in accordance with Russian clinical guidelines for syphilis treatment. Due to kidney damage, the patient has also received systemic therapy with prednisone and hemodialysis procedures. During treatment, a significant reduction in edema, normalization of blood pressure and improvement in kidney function were noted. Surgical treatment of syphilitic valvulitis and aortic aneurysm is being planned.

Keywords: **cardiovascular syphilis; aortic aneurysm; aortic valve insufficiency; nephrotic syndrome; focal segmental glomerulosclerosis; case report**

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

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

Patient consent: the patient has voluntarily signed the informed consent for the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal “Vestnik Dermatologii i Venerologii”.

For citation: Krasnoselskikh TV, Povaliy XI, Shved OV, Bogdanova AYu. Combined aorta and kidney injury in a patient with late visceral syphilis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):123–133. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16806

Актуальность

В настоящее время в России отмечается значительное увеличение количества больных поздними и неуточненными формами сифилиса. В 2022 г. заболеваемость поздним сифилисом впервые за последние 50 лет превысила заболеваемость его ранними формами, составив соответственно 15,3 и 7,5 случая на 100 тыс. населения [1]. Доля поздних и неуточненных форм сифилиса в структуре вновь установленных случаев заболевания в 2022 г. превысила 62% [2].

С одной стороны, это можно объяснить возросшим по завершении пандемии COVID-19 миграционным потоком в Россию. Доля мигрантов среди всех впервые выявленных больных сифилисом в Российской Федерации в 2022 г. составила 44,7% [3]. Формы сифилиса, регистрируемые у жителей других стран, прибывающих на территорию Российской Федерации, относятся большей частью к поздним и не уточненным по давности инфицирования: в 2022 г. данные формы заболевания были диагностированы у 85,1% мигрантов [3]. Таким образом, мигранты вносят существенный вклад в формирование заболеваемости сифилисом на территории России.

С другой стороны, рост заболеваемости поздними формами сифилиса граждан Российской Федерации является отголоском эпидемии его ранних форм, наблюдавшейся в 1990-е и начале 2000-х годов. Сегодня пациенты, не получившие в то время адекватной терапии, «дожили» до развития поздних форм заболевания. В последние годы в отечественных медицинских журналах появилось немало публикаций с описанием разнообразных случаев позднего манифестного сифилиса: врачи разных специальностей наблюдали пациентов с гуммозным сифилидом, спинной сухоткой, прогрессирующим параличом, кардиоваскулярным сифилисом и др. История таких пациентов — это результат не только их легкомысленного отношения к своему здоровью, но часто, к сожалению, и врачебных ошибок, дефектов оказания медицинской помощи, нарушения диспансерного принципа ведения больных сифилисом.

Приведенный клинический случай представляет интерес с точки зрения наличия у больного сочетанного позднего сифилитического поражения внутренних органов, диагностику которого затруднял ложноотрицательный результат нетрепонемного серологического теста. Поздний висцеральный сифилис у пациента развился вследствие неадекватного самолечения, многолетнего уклонения от обращения за специализированной медицинской помощью, но также в результате ослабления венерологами работы по активному выявлению контактных лиц больных сифилисом и невыполнения противоэпидемических мероприятий на этапе скрининга на сифилис.

Описание случая

Пациент С., 58 лет, житель Ленинградской области, поступил в клинику дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) 02.05.2024. Переведен из клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, где находился на лечении с 22.03.2024 с диагнозом: «Нефротический синдром от 12.2023 г., острый ишемический тубулярный некроз от 02.2024, азотемия, дизэлектролитемия, олигурия. Острый гемодиализ от 22.02.2024 с разрешением острого повреждения почек в 03.2024 и восстановлением функции почек на уровне хронической болезни почек С3а. Вторичная артериальная гипертензия. Стероидный сахарный диабет».

На момент поступления активно жалоб не предъявлял.

Анамнез болезни. С конца декабря 2023 г. стал отмечать появление одышки при повседневной физической нагрузке, уменьшение количества выделяемой мочи при обычном объеме потребляемой жидкости, «в привычной обуви ногам стало тесно». 08.01.2024 вызвал на дом бригаду скорой медицинской помощи в связи с повышением артериального давления до 195/90 мм рт. ст., нарастающей слабостью, головной болью, головокружением. Была проведена гипотензивная терапия, на фоне которой артериальное давление снизилось до 140/70 мм рт. ст. На следующий день обратился к терапевту по месту жительства, при осмотре обнаружены отеки нижних конечностей до паховой складки, пастозность кистей, лица. Выполнены суточный мониторинг ЭКГ (выявлена желудочковая экстрасистолия 3 ст. градации по Ryan), а также эхокардиография, по результатам которой установлены концентрическая гипертрофия левого желудочка и расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы с аортальной недостаточностью. Назначены гипотензивная терапия, инъекции петлевых диуретиков. 17.01.2024 при биохимическом исследовании обнаружено повышение уровня креатинина до 296 мкмоль/л, мочевины — до 23,1 ммоль/л, мочевой кислоты — до 515 мкмоль/л, холестерина — до 12,4 ммоль/л, калия — до 5,6 ммоль/л, ферритина — до 452 нг/мл, снижение скорости клубочковой фильтрации — до 19 мл/мин/1,73 м^2, уровня альбумина — до 22 г/л. В общем анализе мочи — эритроциты 65 кл/мкл, белок — 3 г/л при суточном диурезе 900 мл.

01.02.2024 пациент был госпитализирован в Ленинградскую областную клиническую больницу с диагнозом «нефротический синдром с прогрессирующим снижением функции почек». 07.02.2024 выполнена диагностическая биопсия почки, выявлены фокально-сегментарный гломерулосклероз (17%), полный гломерулосклероз (13%), диффузное острое повреждение эпителия канальцев без тубуло-интерстициального некроза и артериолосклероза. В ходе госпитализации наблюдалось нарастание азотемии (максимальный уровень креатинина — 506 мкмоль/л, мочевины — 23,1 ммоль/л), снижение диуреза до 200 мл. Суточная потеря белка увеличилась до 7,44 г. В связи с нарастанием азотемии, гиперкалиемии, протеинурии инициирована заместительная почечная терапия — с 22.02.2024 по 12.03.2024 выполнено пять сеансов гемодиализа. 22.02.2024 начата терапия преднизолоном в дозе 50 мг/сут перорально. Также пациент получал гипотензивные препараты, бета-блокаторы, мочегонные, инфузии альбумина, препаратов железа. 04.03.2024 выписан на амбулаторное лечение с диагнозом: «Фокально-сегментарный гломерулосклероз, активная стадия. Нефротический синдром. Острый канальцевый некроз». Рекомендовано продолжить гемодиализ по месту жительства. На фоне лечения уровень креатинина снизился до 118 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации возросла до 58 мл/мин/1,73 м^2.

22.03.2024 пациент был госпитализирован в НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

для дообследования (поскольку этиология поражения почек оставалась неустановленной) и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. При поступлении пациент предоставил отрицательный результат нетрепонемного теста (РПР). В клинике было выполнено повторное серологическое обследование на сифилис: 25.04.2024 РПР (–); РПГА 4+; ИФАсумм (+); IgM-ИФА (–); IgG-ИФА (+) 1:160.

При сборе анамнеза у пациента, а также в ходе беседы с его женой было выяснено, что в 2006 г. он замечал эрозивные высыпания на слизистой оболочке рта, появление которых связывал с переохлаждением. Высыпания существовали продолжительное время, сопровождались болями в горле, в костях, лихорадкой. По рекомендации знакомого жена сделала пациенту несколько инъекций бициллина (точное количество указать не может), после чего все проявления разрешились. К дерматовенерологу не обращался.

В 2014 г. в ходе подготовки к плановой операции у жены пациента были выявлены положительные серологические реакции на сифилис. Пациент в декабре 2014 г. также обследовался в частной лаборатории, тесты на сифилис оказались положительными. Несмотря на это, супруги не стали обращаться к дерматовенерологу, так как не замечали у себя никаких проявлений заболевания и, кроме того, «стеснялись», так как живут в небольшом областном городе, где «все всех знают».

В ноябре 2017 г. жена пациента все же обратилась в Ленинградский областной центр специализированных видов медицинской помощи в г. Санкт-Петербурге, где получила два курса специфической терапии по поводу позднего скрытого сифилиса. У жены 23.11.2017: РМП 4+ 1:4; РПГА 4+; ИФАсумм (+) КП 14,61; IgM-ИФА (–); IgG-ИФА (+) КП 11,30; РИФабс 4+, РИТ 20%. Пациент не был привлечен к обследованию и самостоятельно не стал обращаться за медицинской помощью. В декабре 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, получал массивную антибиотикотерапию, в том числе амоксиклав. В апреле 2023 г. при проведении медосмотра по месту работы в очередной раз была выявлена положительная реакция на сифилис, пациенту было рекомендовано обратиться в КВД по месту жительства для дообследования, однако он этого вновь не сделал.

Анамнез жизни. В детстве — рост и развитие без особенностей. Образование — высшее, в настоящее время работает мотористом на судне.

Сопутствующие заболевания: эрозивный антральный гастрит, стихающее обострение; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне обострения; инфекция, вызванная *Clostridioides difficile* (псевдомембранозный колит), в 12.2023 купирована ванкомицином, метронидазолом, энтеролом. Операции: 07.02.2024 — нефробиопсия левой почки, 29.02.2024 — имплантация перманентного центрального венозного катетера в яремную вену справа. Туберкулез, гепатиты, ВИЧ-инфекцию отрицает.

Аллергологический анамнез без особенностей, непереносимость лекарственных препаратов отрицает.

Наследственность отягощена по заболеваниям сердечно-сосудистой системы: отец пациента умер от острого нарушения мозгового кровообращения, мать — от острого коронарного синдрома, у брата — ишемическая болезнь сердца.

Женат более 30 лет, имеет двух взрослых детей. У жены — поздний скрытый сифилис от 23.11.2017, получила два курса специфической терапии в 2017 г. При обследовании 07.12.2023 у жены РМП (–); ИФАсумм (+) КП 12,39; IgM-ИФА (–); IgG-ИФА (+) КП 10,33; РПГА 4+.

Результаты физикального обследования. На момент поступления в Клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ: состояние удовлетворительное, одышки нет, отеки до средней трети голеней, симметричные. Рост — 175 см, вес — 86 кг. Температура тела — 36,5 °С. Пульс — 78 уд/мин, ритмичный, не напряжен, удовлетворительного наполнения, верхушечный толчок не пальпируется, сердечный толчок, ретростернальная и эпигастральная пульсации не пальпируются, патологических периферических пульсаций нет. Артериальное давление — 122/82 мм рт. ст. Перкуторно границы сердца не изменены. При аускультации I тон не изменен, имеется акцент II тона на аорте, добавочные тоны не определяются, на аорте — умеренной громкости, дующий систолический шум, на верхушке — дующий систолический шум без иррадиации. В легких — жесткое дыхание, частота дыхания — 16/мин, сатурация — 99%. Живот мягкий, безболезненный. Печень при пальпации не увеличена, селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, мочеточниковые точки безболезненны, симптом поколачивания по пояснице отрицательный. Мочеиспускание не затруднено, произвольное, безболезненное.

Осмотр невролога: пациент жалоб со стороны нервной системы не предъявляет. Неврологический статус: у пациента обнаружены грубые интеллектуально-мнестические изменения. Выявлены: непостоянный симптом Бабинского с двух сторон, ярче слева; выпадение ахилловых рефлексов с двух сторон; неуверенность при выполнении пяточно-коленной пробы с двух сторон; умеренная неустойчивость в позе Ромберга. Рекомендована консультация офтальмолога, исследование цереброспинальной жидкости и МРТ головного мозга.

Осмотр офтальмолога: начальная катаракта обоих глаз. Гипертоническая ангиопатия правого глаза. Посттравматическое рубцовое помутнение роговицы правого глаза по типу нубекулы.

Результаты лабораторного и инструментального обследования

Клинический анализ крови (08.04.2024): эритроциты — **3,7×10^{12}**/л (N: 4,1–5,1); анизоцитоз **++**, полихромазия **+**, пойкилоцитоз **++**; гемоглобин — **113** г/л (N: 132–164); тромбоциты — 279 × 10^{9}/л (N: 150–400); лейкоциты — 7,0 × 10^{9}/л (N: 4,0–8,8); миелоциты — **2%**; токсигенная зернистость **++**; полиморфноядерные нейтрофилы — 1% (N: 1–6%); сегментоядерные нейтрофилы — 50% (N: 45–70%); лимфоциты — 36% (N: 18–40%); моноциты — **10%** (N: 0–9%); базофилы — 0% (N: 0–1%); эозинофилы — 1% (N: 0–5%), СОЭ — **28** мм/ч (N: 1–10).

Общий анализ мочи (08.04.2024): соломенно-желтая, прозрачная, относительная плотность — 1,016 г/мл (N: 1,012–1,025); реакция кислая (5,0); белок — **1,112** г/л (N: до 0,015); глюкоза — 0 ммоль/л; кетоновые тела — 0 ммоль/л; гемоглобин — 0 мг/л; билирубин — 0 мкмоль/л; уробилиноген — 3,5 мкмоль/л; лейкоциты единичные в препарате; эритроциты измененные 0–1–3 кл/в п. зр.; эпителий плоский — единичные клет-

ки в препарате; цилиндры гиалиновые — единичные в препарате; слизь +.

Биохимическое исследование (08.04.2024): глюкоза — **9,99** ммоль/л (N: 3,9–6,1); гликозилированный гемоглобин — 5,92% (N: меньше 6); дневные колебания глюкозы (8.00, 12.00, 16.00, 20.00): 5,4→**7,8**→**11,1**→**6,9** ммоль/л (N: 3,5–5,56); креатинин — **0,121** ммоль/л (N: 0,053–0,115); мочевина — **11,9** ммоль/л (N: 2,8–7,2); общий белок — **55** г/л (N: 66–83); альбумин — **31,4** г/л (N: 35–52); ЛДГ — **287,2** Е/л (N: до 248); ГГТП — 29 Е/л (N: менее 55); калий — 5,14 ммоль/л (N: 3,5–5,1); натрий — 138,6 ммоль/л (N: 136–146); магний — **0,69** ммоль/л (N: 0,73-1,06); железо — **11,7** мкмоль/л (N: 12,5–32,2); ферритин — **446,1** мкг/л (N: 23,9–336,0); фолиевая кислота — **7,2** нмоль/л (N: более 13,4).

Липидограмма (08.04.2024): холестерин общий — **10,26** ммоль/л (N: 3,1–5,2); фракции холестерина: ЛПВП — 2,46 ммоль/л (N: более 1,55), ЛПОНП — 0,75 ммоль/л (N: 0,6–1,1), ЛПНП — **5,75** ммоль/л (N: 1,68–4,53); триглицериды — 1,63 ммоль/л (0,45–1,82); коэффициент атерогенности — 2,6 (N: ниже 3,0).

С-реактивный белок (08.04.2024) — **14,1** мг/л (N: до 5).

Скорость клубочковой фильтрации (08.04.2024) — **59,5** мл/мин/1,73 м^2 (N: более 90).

HBsAg — тест отрицательный (27.03.2024).

HCVAb — тест отрицательный (27.03.2024).

Антитела к ВИЧ-1, 2 — тест отрицательный (01.04.2024).

Ревматоидный фактор (08.04.2024) — 5,2 IU/ml (N: менее 25).

IgG-антитела к двухспиральной ДНК (08.04.2024) — 9,7 МЕ/мл (не обнаружены).

Антинуклеарный фактор (на клеточной линии Hep-2) — **титр 1:320**, ядерный гранулярный тип свечения (08.04.2024).

Антитела к базальной мембране клубочка — 1,7 Е/мл (не обнаружены) (08.04.2024).

Антитела к рецептору фосфолипазы А2 (диагностика мембранозного гломерулонефрита) — менее 10 (не обнаружены) (08.04.2024).

Комплексное исследование функционального состояния почек (25.03.2024). Умеренное снижение фильтрационной способности почек (скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD – EPI = 56,56 мл/мин/1,73 м^2 [N: 97–137]). Гомеостатическая способность почек нарушена азотемией. В действующих нефронах — осмотический диурез, салурез фосфатов. Снижена экскреция кальция, хлоридов (клиренсы большинства веществ, расчетные показатели экскреции для кальция снижены), повышена экскреция мочевины. Экскреция остальных осмотически активных веществ — в пределах ожидаемых значений. Концентрационный индекс креатинина в норме, кальция снижен, фосфатов повышен. Клиренс креатинина снижен — **0,121** ммоль/л (N: 0,053–0,115). Протеинурия высокая — **2,02** г/24 ч (N: меньше 0,15). Гипоальбуминемия — **31,4** г/л (N: 35–52). Гипопротеинемия: общий белок — **55** г/л (N: 66–83).

Электрокардиография (25.03.2024). Синусовый водитель ритма. Нормосистолия, ритм регулярный, частота сердечных сокращений — 63 уд./мин. Частая одиночная левожелудочковая экстрасистолия. Внутрипредсердная блокада. Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (05.04.2024). Выявлены умеренные диффузные изменения структуры печени. Почки обычных размеров. Паренхима обеих почек достаточна, эхогенность ее незначительно повышена. Отток не нарушен. Почечный синус уплотнен с обеих сторон, теньдающие конкременты не лоцируются. Умеренный левосторонний нефроптоз.

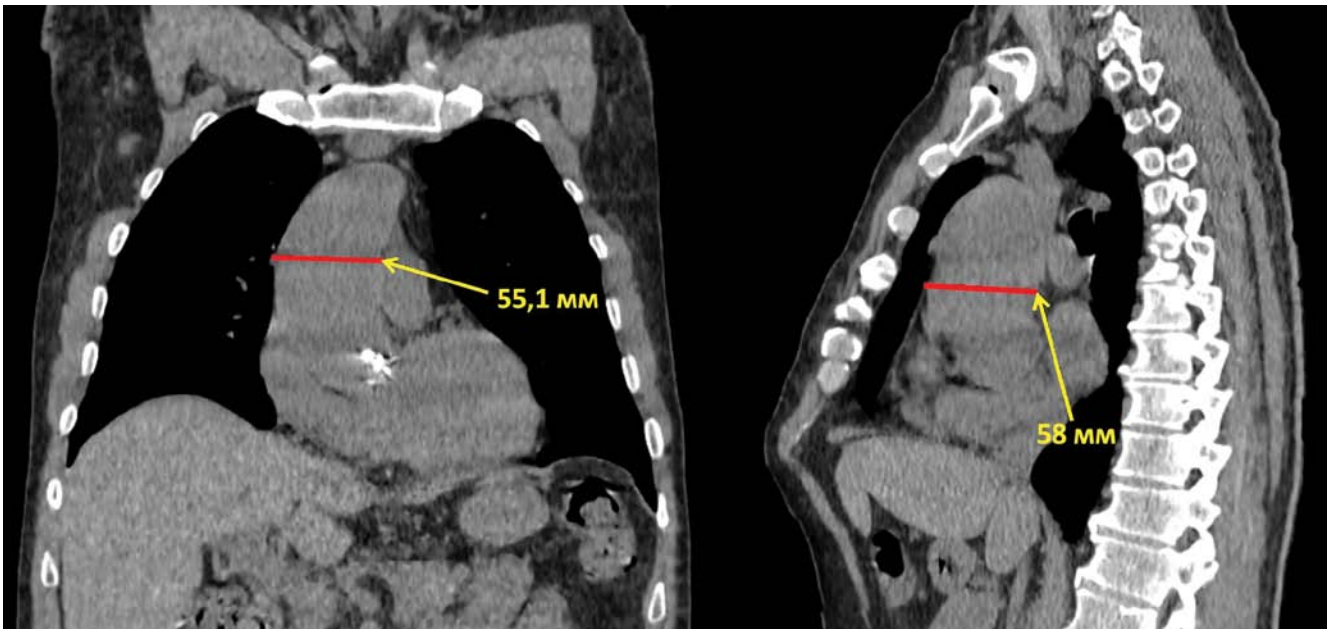
Многосрезовая мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости (10.04.2024). КТ-признаки умеренных проявлений бронхиальной обструкции. Определяется аневризма восходящего отдела аорты до 58 мм (рис. 1). Сердце увеличено в размерах за счет всех камер. Отмечается кальцинация аортального клапана. Жидкости в полости перикарда и в плевральных полостях нет. Выявляются двусторонние плевроапикальные наслоения и непротяженные плевродиафрагмальные спайки. Проявления дегенеративно-дистрофических изменений грудного отдела позвоночника, системного остеопороза. В мягких тканях подключичной области справа определяются кальцинаты. КТ-данных за наличие объемного процесса, вторичных изменений в органах грудной полости не получено.

Ультразвуковое исследование брюшной аорты (15.04.2024). На момент исследования аневризматических расширений брюшного отдела аорты не выявлено. Диаметр аорты в брюшном отделе — 1,8–1,9 см.

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (17.04.2024). Признаки нерезких дегенеративных изменений магистральных артерий головы без локальных нарушений гемодинамики. Допплерографические признаки снижения кровотока в проекции сегментов V4 обеих позвоночных артерий (вероятно, вертеброгенного характера) с признаками оптимальной компенсации на уровне основной артерии.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (22.04.2024). Визуализированы брюшной отдел аорты, подвздошные артерии, артерии нижних конечностей. Кровоток во всех артериях магистральный, локальных расширений не выявлено.

Эхокардиография (18.04.2024). Дегенеративные изменения двухстворчатого аортального клапана, а также стенок аорты, структур митрального клапана. Аневризма восходящего отдела аорты (диаметр — 56 мм; индекс диаметра аорты по отношению к площади поверхности тела — 2,87 см/м^2); признаков расслоения стенок не выявлено. Аортальная недостаточность — до 2 ст. Умеренная дилатация левых камер сердца. Правые камеры сердца не расширены. Миокард левого желудочка утолщен, концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Систолическая функция левого желудочка не нарушена. Диастолическая дисфункция левого желудочка — 1 ст. (без признаков повышения давления в левом предсердии). Косвенных признаков легочной гипертензии не выявлено. В полости левого желудочка (ближе к верхушке) лоцируются дополнительные (косые) хорды, не влияющие на его гемодинамику. Незначительно снижена систолическая функция правого желудочка. Миокард правого желудочка утолщен. Патологического количества жидкости в полости перикарда не обнаружено.



а *б*

Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной полости. Аневризма восходящей аорты: *а* — прямая проекция, максимальный диаметр аорты — 55,1 мм; *б* — боковая проекция, максимальный диаметр аорты — 58 мм
Fig. 1. Computed tomography of the chest cavity organs. Aneurysm of the ascending aorta: *a* — frontal view, maximum diameter of aorta is 55.1 mm; *б* — lateral view, maximum diameter of aorta is 58 mm

МРТ головы без контрастирования (24.04.2024). На серии МР-томограмм головного мозга, взвешенных по T1 и T2 (в том числе FLAIR, DWI, T2*GRE и 3D T1 FSPGR BRAVO) в трех плоскостях, визуализированы суб- и супратенториальные структуры. Объемных образований в ткани мозга не отмечено. В белом веществе обоих полушарий субкортикально прослеживаются единичные мелкие очаги дистрофического характера без перифокального отека. При выполнении специальных импульсных последовательностей DWI с *b* = 1000 очаги изменения МР-сигнала не прослеживаются. Боковые желудочки мозга умеренно расширены, симметричны; III желудочек — 0,5 см; IV желудочек и цистерны основания мозга не деформированы. Субарахноидальные ликворные пространства умеренно расширены по конвекситальной поверхности головного мозга преимущественно в области лобных и теменных долей. Срединные структуры не смещены. Хиазмально-селлярная область без особенностей, ткань гипофиза имеет обычный МР-сигнал. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия. Структуры орбит не изменены. Пневматизация придаточных пазух носа не нарушена.

Заключение: МР-картина очаговых изменений головного мозга дисциркуляторного характера, умеренная смешанная заместительная гидроцефалия.

Исследование цереброспинальной жидкости (26.04.2024). Ликвор прозрачный, бесцветный; белок — 0,281 г/л; цитоз — 2 клетки/мкл; РПР (–); ИФА сумм (+).

Морфометрическое светооптическое исследование нефробиоптатов (26.04.2024). Способ получения материала — пункционная биопсия. Окраски: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону (рис. 2, 3), импрегнация солями серебра по Джонсу, конго-рот. В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки. В срезах клубочки числом 47. Из них полностью склерозировано 13%, с сегментарным склерозом — 17%. Клубочки умеренно увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой, без признаков мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, без формирования полулуний. Гломерулярная базальная мембрана визуально не утолщена, одноконтурная, равномерно импрегнирована солями серебра. В 17% клубочков — сегментарный гломерулосклероз в ранней стадии эволюции: очаговая выраженная гипертро-

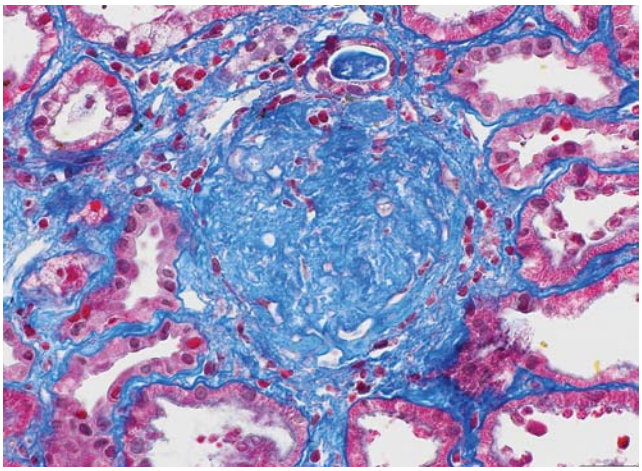


Рис. 2. Морфометрическое исследование нефробиоптата. Гломерулосклероз — замещение кровеносных сосудов почечного клубочка соединительной тканью (голубое окрашивание). Окраска трихром по Массону, × 400
Fig. 2. Morphometry of nephrobiopsy. Glomerulosclerosis — blood vessels of the glomerulus are replaced by scar tissue (blue stain). Masson's trichrome stain, × 400

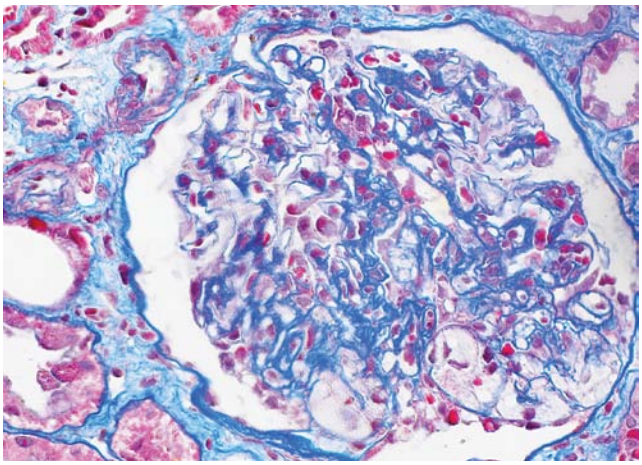


Рис. 3. Морфометрическое исследование нефробиоптата. Фокально-сегментарный склероз гломерулы — отложения коллагена голубого цвета. Окраска трихром по Массону, × 400
Fig. 3. Morphometry of nephrobiopsy. Focal segmental glomerulosclerosis demonstrates blue collagen deposition. Masson's trichrome stain, × 400

фия и гиперплазия гломерулярного эпителия, пенистые клетки в просветах вовлеченных капилляров. Диффузное острое повреждение эпителия канальцев с утратой щеточной каймы и уплощением клеток. Гиалиновые цилиндры — в умеренном количестве, клеточные цилиндры — в незначительном. Признаков атрофии канальцев и интерстициального фиброза в представленном материале нет. Отек интерстиция незначительный, сегментоядерная, макрофагальная, плазмоцитарная инфильтрация интерстиция отсутствуют. Стенки артериол и артерий мелкого калибра значительно утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя, выраженных инсудативных изменений и очагового субэндотелиального отека. Эластофиброз сосудов и сосудистый гиалиноз незначительны. Периваскулярный склероз незначительный, лейкоциты в просвете микрососудов — в незначительном количестве, адгезия лейкоцитов в микрососудах незначительная, пенетрация лейкоцитов в микрососудах незначительная. Окраска конго-рот отрицательная.

Иммунофлюоресцентное исследование. Выполнено на криостатных срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену, легким цепям kappa и lambda. Мелкоточечная («пудровая») экспрессия IgG1 1-2+, kappa 1-2+ и lambda 1-2+ в проекции цитоплазмы подоцитов.

Заключение: фокально-сегментарный склероз клубочков (17%), верхушечный тип (склерозирование зоны вблизи отхождения проксимального канальца от капсулы Боумена), полный гломерулосклероз (13%), соответствующий вторичному фокально-сегментарному гломерулосклерозу; диффузное острое повреждение эпителия канальцев без тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза. Цилиндровая нефропатия. Признаки тромботической микроангиопатии, артериологиалиноз. Вероятна диффузная подоцитопатия. Нефросклероз незначителен. Наиболее вероятной этиологией нефропатии с развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза представляется сифилитическое поражение с учетом длительного течения инфекции.

Заключительный диагноз: «Поздний висцеральный сифилис (сифилитический мезаортит, осложненный аневризмой восходящей аорты, аортальной недостаточностью 2 ст.; фокально-сегментарный гломерулосклероз, активная стадия, нефротический синдром, острый канальцевый некроз)».

Осложнения: «Желудочковая экстрасистолия 3 ст. по Ryan. Вторичная артериальная гипертензия, контролируемая. Анемия легкой степени. Стероидный сахарный диабет».

Сопутствующий: «Атеросклероз с поражением сонных артерий. Дисциркуляторная энцефалопатия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне обострения».

В связи с наличием аневризмы аорты во избежание местной реакции обострения пациенту проведена подготовительная терапия доксициклином в дозе 100 мг 2 раза/сут в течение 2 недель. Кроме того, на момент начала противосифилитической терапии пациент ежедневно получал 20 мг преднизолона по назначению нефролога. Пациенту по поводу позднего висцерального сифилиса выполнены два курса специфической терапии водорастворимым пенициллином в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [4]. Также продолжены системная иммуносупрессивная терапия, кардио-ренопротективная, гипогликемическая, гиполипидемическая, гастропротективная. Лечение пациент переносил хорошо, реакции обострения и нежелательных явлений не наблюдалось. Пациенту рекомендовано по окончании курса специфической терапии продолжить обследование в НИИ нефрологии ПСПбГМУ с целью оценки выраженности дисфункции почек и определения потребности в проведении процедур гемодиализа. Также планируется консультация кардиохирурга для решения вопроса об оперативном лечении аневризмы аорты. В плане предоперационной подготовки необходима коррекция анемии (целевой уровень гемоглобина — более 130 г/л).

Обсуждение

Как известно, среди всех форм позднего висцерального сифилиса наиболее часто встречается сифилитический аортит, протекающий бессимптомно на ранней стадии и клинически манифестирующий при развитии осложнений — недостаточности аортального клапана, аневризмы аорты и стеноза устьев коронарных артерий с развитием ишемии миокарда. По оценке О.К. Лосевой и соавт., кардиологическая патология, позволяющая диагностировать поздний кардиоваскулярный сифилис, может быть выявлена при обследовании у 10% нелеченных или неадекватно леченных больных скрытым сифилисом [5]. Основной метод диагностики кардиоваскулярного сифилиса — эхокардиография — позволяет обнаружить патологические изменения аортального клапана уже на ранней стадии, когда имеется лишь склероз и кальциноз его створок. На этом этапе трудно дифференцировать сифилитическую, атеросклеротическую или сочетанную этиологию поражения клапана, тем более что в обоих случаях поражение возникает у лиц среднего и старшего возраста, чаще у мужчин. По мере прогрессирования склероза и деформации створок клапана достаточно быстро нарастает аортальная регургитация.

Наиболее тяжелым осложнением сифилитического мезаортита является аневризма аорты, в диагностике

которой основное значение имеют визуализационные методы исследования — эхокардиография, МРТ сердца, МСКТ аорты. В норме верхняя граница нормального значения диаметра корня аорты составляет 40 мм у мужчин и 34 мм у женщин [6]. Кроме расширения аорты, чаще всего в восходящей части, при сифилисе обнаруживают уплотнение и кальциноз в области ее основания и стенок. В представленном нами случае клинически бессимптомная аневризма явилась случайной находкой при обследовании пациента в связи с возникшей патологией почек. Считается, что в группу высокого риска развития аневризмы аорты входят лица с двустворчатым аортальным клапаном, к числу которых относится и наблюдавшийся нами пациент. По данным МСКТ диаметр восходящего отдела аорты у него достигал 58 мм (см. рис. 1). Аневризмы восходящей аорты обычно считаются большими, если их диаметр превышает 55 мм или индекс диаметра аорты (отношение диаметра к площади поверхности тела) ≥ 2,75 см/м^2 (в описываемом случае — 2,87 см/м^2). При увеличении диаметра восходящей аорты более 60 мм возрастает риск разрыва ее стенки, чему способствуют артериальная гипертензия, гипергликемия и гиперхолестеринемия — неблагоприятные факторы, сформировавшиеся у пациента на фоне нефротического синдрома.

При возникновении аортальной недостаточности и аневризмы аорты с высоким риском разрыва требуется оперативное вмешательство, которое по срочным показаниям может быть проведено даже до специфического лечения. Вопрос об очередности противосифилитического и оперативного лечения решают совместно венеролог и кардиохирург с учетом темпов нарастания сердечной недостаточности на фоне порока аортального клапана и возможности летального исхода в период проведения специфической терапии, минимальная продолжительность которой при кардиоваскулярном сифилисе составляет в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями 10 недель [4].

Поражение почек считают редким проявлением сифилиса, хотя, вероятно, правильнее было бы назвать его редко диагностируемым. Единственным методом подтверждения специфического поражения почек при сифилисе является нефробиопсия с последующим патоморфологическим, иммуноморфологическим, а при необходимости и электронно-микроскопическим исследованием. Нефробиопсию больным сифилисом выполняют крайне редко и только при наличии явных клинических признаков поражения почек. Поэтому истинная распространенность специфической патологии почек нам неизвестна. Согласно имеющимся в литературе сообщениям, у 0,3–10,0% больных ранним сифилисом обнаруживают клинически бессимптомную транзиторную протеинурию [7], исчезающую после проведения курса специфической терапии. Манифестную сифилитическую нефропатию в основном наблюдают у пациентов со вторичным сифилисом, у которых поражение почек сочетается с обильными специфическими высыпаниями на коже и слизистых оболочках. При анализе более 3300 архивных историй болезни пациентов с ранними формами сифилиса, получивших лечение в клинике дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 1992 по 1996 г., мы обнаружили лишь два случая (0,06% общего числа больных) манифестного специфического поражения почек, протекавшего в виде остро развившегося нефротического синдрома. У одной из пациенток наблюдались проявления вторичного свежего сифилиса, у другой — вторичного рецидивного с продолжительностью заболевания 6–7 месяцев [8]. Нефробиопсия не выполнялась. В обоих случаях на фоне пенициллинотерапии был достигнут быстрый регресс нефрологической симптоматики.

В доступной литературе имеются весьма немногочисленные сообщения о поражениях почек при позднем сифилисе. Очевидно, что сифилитическая нефропатия может развиваться медленно, исподволь, манифестируя спустя значительное время после инфицирования протеинурией и отеками разной выраженности. По-видимому, у наблюдавшегося нами пациента имело место именно такое постепенное прогрессирование специфического поражения почек, которое проявилось развитием нефротического синдрома лишь после гибели существенной доли структурных компонентов почечной паренхимы. Не исключено, что фактором, «запустившим» прогрессирование гломерулопатии, явилась перенесенная пациентом тремя годами ранее тяжелая COVID-инфекция.

При сифилисе в основном поражаются почечные клубочки. Предполагают два механизма их повреждения: 1) связанное с осаждением циркулирующих иммунных комплексов (иммунокомплексный гломерулонефрит) и 2) вызываемое антителами, связывающимися *in situ* с антигенами почечного клубочка (антительный гломерулонефрит). При первом механизме циркулирующие иммунные комплексы, в состав которых входят трепонемные антигены и специфические иммуноглобулины класса G, проникают через гломерулярную базальную мембрану и оседают на ней в виде депозитов. Одновременно активируется комплемент, С3-компонент откладывается вместе с иммунными комплексами. Происходит хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов, которые разрушают гломерулярную базальную мембрану протеолитическими ферментами. Одновременно локально активируется гемокоагуляционная система, высвобождаются медиаторы воспаления. Иммунокомплексный механизм повреждения клубочков подтверждается гранулярным свечением стенки клубочковых капилляров при иммунофлюоресцентной микроскопии. При втором варианте повреждения антитела реагируют непосредственно с постоянными компонентами почечного клубочка (например, коллагеном IV типа в гломерулярной базальной мембране, клетками эпителия) либо с антигенами, внедренными в клубочек. Линейное свечение иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны при иммунофлюоресцентной микроскопии указывает на связывание *in situ* антител с гломерулярной базальной мембраной с ее компонентами.

Нефротический синдром — одно из ведущих проявлений заболеваний почек различной природы — представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, для которого характерны протеинурия (3,5 г/сут и более), гипоальбуминемия (менее 35 г/л), отеки, гиперлипидемия и липидурия, нередко в сочетании с микрогематурией [9]. В основе нефротического синдрома у больных сифилисом могут лежать различные морфологические варианты поражения почечных клубочков: мембранозная нефропатия, липоидный нефроз, фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуния-

ми [7, 10–13]. Как казуистика при вторичном сифилисе, описаны поражение почечных канальцев с развитием нефрогенного несахарного диабета, тубуло-интерстициального нефрита [14, 15], сифилитический миозит с рабдомиолизом, приведший к острой почечной недостаточности [16], в третичном периоде — инфаркт почки на фоне сифилитического мезаортита, осложненного тромбозом [17], гумма почки, имитировавшая опухоль [18]. Наиболее частым поражением почек, ассоциированным с сифилисом и проявляющимся нефротическим синдромом, считают мембранозную нефропатию [7, 11, 19, 20].

У описываемого нами пациента на основании морфометрического светооптического исследования нефробиоптатов было подтверждено наличие фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). Клинически для ФСГС при сифилисе характерны постепенное нарастание протеинурии и прогрессирующее снижение функции почек. Основными лабораторными маркерами при ФСГС являются протеинурия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, патологические цилиндры в мочевом осадке, что и было обнаружено у пациента. При патоморфологическом исследовании в световом микроскопе ФСГС характеризуется фокальным склерозированием (лишь в отдельных клубочках), кроме того, поврежденные клубочки склерозированы не полностью, а сегментарно (в отдельных капиллярных петлях), что позволяет дифференцировать ФСГС с другими гломерулопатиями. По мере прогрессирования ФСГС в патологический процесс вовлекается все большее количество клубочков, что со временем приводит к тотальному склерозу клубочков, выраженной атрофии канальцев и интерстициальному фиброзу.

Необходимо отметить, что при обследовании пациента был обнаружен антинуклеарный фактор в титре 1:320, что потребовало проведения дифференциальной диагностики между сифилитической нефропатией и люпус-нефритом. В литературе имеются данные, что сифилис может быть причиной повышения титра антинуклеарных антител [7, 21]. Точный механизм появления этих антител неизвестен, возможно, он связан с молекулярной мимикрией между компонентами ядер клеток человека и антигенами бледной трепонемы. E. Jaunin и соавт. описали пациента с нефротическим синдромом, вторичными сифилидами на голенях, манифестным нейросифилисом, резкоположительными результатами РПР и РПГА на сифилис с высокими титрами, у которого был выявлен антинуклеарный фактор в титре 1:640 [21].

В связи с наблюдавшимися у пациента интеллектуально-мнестическими нарушениями, неврологическими симптомами, наличием по данным МРТ очаговых изменений головного мозга (очаги дистрофического характера в белом веществе обоих полушарий субкортикально, без перифокального отека), незначительной гидроцефалии первоначально возникло подозрение о наличии у него специфического поражения нервной системы, что, однако, не нашло подтверждения при исследовании цереброспинальной жидкости (отрицательный результат РПР с ликвором, показатели цитоза и белка в норме).

Заключение

Представленный клинический случай интересен казуистически редким сочетанием у пациента позднего кардиоваскулярного сифилиса в форме аневризмы восходящей аорты и аортальной недостаточности со специфическим поражением почек в форме фокального сегментарного гломерулосклероза. Кардиоваскулярное поражение протекало бессимптомно и явилось случайной находкой, что указывает на важность проведения эхокардиографического исследования всем лицам с положительными результатами серологических реакций на сифилис, большой или неустановленной продолжительностью заболевания и отсутствием достоверных данных о проведенной адекватной специфической терапии.

Проявления сифилитической нефропатии недостаточно изучены и плохо знакомы как дерматовенерологам, так и нефрологам. Доступные публикации (в основном зарубежные) дают представление о возможности развития разнообразных по патогенезу и морфологии поражений почек, которые чаще регистрируют у больных вторичным сифилисом. Однако, начавшись на ранних стадиях заболевания, сифилитическая нефропатия может развиваться исподволь и манифестировать клинически уже на стадии далеко зашедшего деструктивно-склеротического процесса в почечной паренхиме. Клинически сифилитическое поражение почек чаще всего проявляется нефротическим синдромом, в основе которого могут лежать разные по морфологии процессы, уточнить характер которых позволяет лишь комплексное патоморфологическое, иммуноморфологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование. Возможности, предоставляемые медициной мегаполиса, доступность крупного нефрологического научно-исследовательского центра в структуре ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова позволили нам осуществить всестороннее обследование и выявить у пациента не самый частый морфологический вариант поражения почечных клубочков при сифилисе — вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз. В литературе имеются лишь единичные описания такого варианта сифилитической нефропатии. При отсутствии возможности выполнения нефробиопсии специфический характер поражения почек у больного сифилисом может быть подтвержден положительной динамикой клинических симптомов и нормализацией лабораторных показателей к концу курса специфической терапии.

Диагностические затруднения, возникшие при оценке состояния пациента, были обусловлены интеллектуально-мнестическими нарушениями, затруднявшими сбор анамнеза, выявлением повышенного титра антинуклеарного фактора, изменений на МРТ головы, а также отрицательными результатами РПР-теста и IgM-ИФА на антитела к *Treponema pallidum*. При этом положительные трепонемные тесты у пациента обнаруживали в разных лабораториях неоднократно на протяжении нескольких лет, что, однако, не способствовало его своевременной госпитализации. Даже в период стационарного лечения жены по поводу сифилиса пациент не был привлечен к терапии. Несмотря на низкую комплаентность больного, избегавшего обращения за специализированной помощью, занимавшегося самолечением, нельзя не признать и недостаточную информированность врачей различных специальностей о поздних формах сифилиса, а также наличие дефектов в реализации диспансерного подхода к ведению пациента. Это привело к прогрессированию заболевания с развитием

необратимых висцеральных поражений, диагностика которых потребовала проведения комплекса сложных и дорогостоящих исследований, а лечение — применения длительных курсов системной терапии, выполнения процедур гемодиализа и в перспективе — кардиохирургической операции с неочевидным прогнозом.

Литература/References

1. 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 пути достижения контроля эпидемиологической ситуации в будущем. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):41–59. [Krasnoselskikh TV, Sokolovskiy EV, Rakhmatulina MR, Novoselova EYu, 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

2. 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. [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. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16741

3. Огрызко Е.В., Залевская О.В., Миргородская О.В. Анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в до- и постковидное время. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2024;1:433–454. [Ogryzko EV, Zalevskaya OV, Mirgorodskaya OV. The analysis of the incidence of syphilis in the pre- and post-COVID period. Current problems of health care and medical statistics. 2024;1:433–454. (In Russ.)] doi: 10.24412/2312-2935-2024-1-433-454

4. Сифилис: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.; 2020. 102 с. [Syphilis: Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Moscow; 2020. 102 p. (In Russ.)]

5. Поздние формы сифилиса с симптомами и без симптомов / под ред. О.К. Лосевой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 184 с. [Late forms of syphilis with and without symptoms. Ed. by O.K. Loseva. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 184 p. (In Russ.)]

6. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(41):2873–2926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281

7. Shettigar R, Schollum J, Putt T, Chan L, Lau M, Walker R. Renal manifestations of syphilis. Intern Med J. 2021;51(7):1160–1167. doi: 10.1111/imj.15407

8. Разнатовский И.М., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Поражения нервной системы и внутренних органов у больных ранним приобретенным сифилисом в настоящее время. Журнал дерматовенерологии и косметологии. 1996;1:67–71. [Raznatovskiy IM, Krasnoselskikh TV, Sokolovskiy EV. Nervous system and visceral involvement in patients with early acquired syphilis at present. Zhurnal Dermatovenerologii i Kosmetologii. 1996;1:67–71. (In Russ.)]

9. Моисеев С.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М. Нефротический синдром: причины и дифференциальный диагноз (часть 1). Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(4):5–15. [Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: ethiological factors and differential diagnosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy. 2023;32(4):5–15. (In Russ.)] doi: 10.32756/0869-5490-2023-4-5-15

10. Stubanus M, Gobel H, Rieg S, Walz G, Gerke P. Quiz page. Minimal change glomerulonephritis associated with secondary syphilis. Am J Kidney Dis. 2007;49(6):149–150. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.006

11. Hartley AJ, Rajakariar R, Sheaff M, Buckland M, Goh B, O'Connell R. Syphilis masquerading as focal segmental glomerulosclerosis. Int J STD AIDS. 2014;25(7):529–531. doi: 10.1177/0956462413516940

12. Tognetti L, Cinotti E, Tripodi S, Garosi G, Rubegni P. Unusual presentation of secondary syphilis: membranoproliferative glomerulonephritis and mucocutaneous lesions. Int J STD AIDS. 2018;29(4):410–413. doi: 10.1177/0956462417733351

13. Walker PD, Deeves EC, Sahba G, Wallin JD, O'Neill WM Jr. Rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with syphilis. Identification of anti-treponemal antibody and treponemal antigen in renal tissue. Am J Med. 1984;76(6):1106–1112. doi: 10.1016/0002-9343(84)90866-0

14. Zhou J, Hu C, Zheng F, Cheng H, Xuan J, Li H. Nephrogenic diabetes insipidus secondary to syphilis infection. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(7):2663–2666. doi: 10.1210/jc.2013-1074

15. Chen YC, Lee N, Chang CT, Wu MS. Salt loss and hyponatremia in a patient with syphilitic nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(6):1248–1250. doi: 10.1093/ndt/gfh778

16. Nelson TV, Blaceri S, Biederman JI. Rhabdomyolysis and acute renal failure with syphilitic myositis. Kidney Int. 2016;89(5):1169. doi: 10.1016/j.kint.2015.09.004

17. Spaltenstein M, Humbert F, Vu DL, Uçkay I, John G. A case report of CT-diagnosed renal infarct secondary to syphilitic aortitis. BMC Infect Dis. 2017;17(1):520. doi: 10.1186/s12879-017-2624-1

18. De Carvalho JGR, Slongo EL, Sobral AC. Kidney mass and osteolytic lesion: is it always malignancy? Nephrol Dial Transplant. 2006;22(2):645–648. doi: 10.1093/ndt/gfl667

19. Makker J, Bajantria B, Nayudua SK. Secondary syphilis with hepatitis and nephrotic syndrome: a rare concurrence. J Clin Med Res. 2016;8(7):550–554. doi: 10.14740/jocmr2595w

20. Erlij D, Sepúlveda P. Kidney disease in secondary syphilis: a case report. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2020:S0213-005X(20)30318-9. doi: 10.1016/j.eimc.2020.09.021

21. Jaunin E, Kissling S, Rotman S, Waeber G, Halfon M. Syphilis and parvovirus B19 co-infection imitating a lupus nephropathy: A case report. Medicine (Baltimor). 2019;98(36):e17040. doi: 10.1097/MD.0000000000017040

Благодарности: авторы выражают глубокую благодарность заведующему лабораторией клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, специалисту в области патоморфологической диагностики заболеваний почек к.м.н. Сиповскому Василию Георгиевичу за помощь в оценке результатов нефробиопсии и предоставление фотографий патоморфологических препаратов для публикации.

Acknowledgements: the authors express their deep gratitude to Vasily G. Sipovsky, Cand. Sci. (Med.), head of the Laboratory of Clinical Immunology and Morphology at the Pavlov Moscow State Medical University Research Institute of Nephrology, specialist in the field of pathomorphological diagnosis of kidney diseases, for his help in evaluating the results of nephrobiography and providing photographs of pathomorphological preparations for publication.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Т.В. Красносельских, А.Ю. Богданова; сбор и обработка материала — К.И. Повалий, О.В. Швед; написание текста — Т.В. Красносельских, К.И. Повалий; редактирование — Т.В. Красносельских.

Authors' participation: all authors have approved the final version of the article and responsibile for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Tatiana V. Krasnoselskikh, Anastasiya Yu. Bogdanova; collection and processing of material — Xenia I. Povaliy, Oleg V. Shved; text writing — Tatiana V. Krasnoselskikh, Xenia I. Povaliy; editing — Tatiana V. Krasnoselskikh.

Информация об авторах

***Красносельских Татьяна Валерьевна** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2278-5393; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com
Повалий Ксения Игоревна — ORCID: https://orcid.org/0009-0000-4286-2061; eLibrary SPIN: 1449-2364; e-mail: k.povaliy@yandex.ru
Швед Олег Владимирович — ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9925-2055; e-mail: oleg.210498@gmail.com
Богданова Анастасия Юрьевна — ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7510-3352; eLibrary SPIN: 2592-6383; e-mail: a-medvedeva@rambler.ru

Information about the authors

***Tatiana V. Krasnoselskikh** — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2278-5393; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com
Xenia I. Povaliy — ORCID: https://orcid.org/0009-0000-4286-2061; eLibrary SPIN: 1449-2364; e-mail: k.povaliy@yandex.ru
Oleg V. Shved — ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9925-2055; e-mail: oleg.210498@gmail.com
Anastasiya Yu. Bogdanova — ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7510-3352; eLibrary SPIN: 2592-6383; e-mail: a-medvedeva@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 09.07.2024
Принята к публикации: 19.01.2025
Опубликована онлайн: 19.01.2025

Submitted: 09.07.2024
Accepted: 19.01.2025
Published online: 19.01.2025