

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал
№ 5, 2017



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 за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

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

Адрес редакции

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

Менеджер по рекламе

тел.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 4 682 экз.

Отпечатано в типографии "Буки-Веди"

Индекс для подписчиков — 72082

Редакционная коллегия

Главный редактор

Кубанова А. А.

Заместитель главного редактора

Самцов А. В.

Ответственный секретарь

Карамова А. Э.

Научные редакторы

Заславский Д. В.
Соколовский Е. В.

Редакционная коллегия

Аравийская Е. А. (С.-Петербург)
Бакулев А. Л. (Саратов)

Волнухин В. А. (Москва)
Дубенский В. В. (Тверь)
Иванов А. М. (С.-Петербург)
Кубанов А. А. (Москва)
Мартынов А. А. (Москва)
Новиков А. И. (Омск)
Олисова О. Ю. (Москва)
Охлопков В. А. (Омск)
Перламутров Ю. Н. (Москва)
Рахматулина М. Р. (Москва)
Сидоренко С. В. (С.-Петербург)
Тищенко А. Л. (Москва)
Утц С. Р. (Саратов)

Международный редакционный совет

Jacek Szepietowski (Польша)	Ешимов У. И. (Казахстан)
Jana Hercogova (Чехия)	Знаменская Л. Ф. (Россия)
Lasse R. Braathen (Швейцария)	Иванов О. Л. (Россия)
Torello Lotti (Италия)	Керимов С. Г. (Азербайджан)
Адаскевич В. П. (Беларусь)	Лукьянов А. М. (Беларусь)
Арифов С. С. (Узбекистан)	Мавров Г. И. (Украина)
Балтабаев М. К. (Киргизия)	Молочков В. А. (Россия)
Батпенова Г. Р. (Казахстан)	Рубинс А. Я. (Латвия)
	Сабиров У. Ю. (Узбекистан)

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

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal
№ 5, 2017



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



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
«RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS AND
COSMETOLOGISTS»

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.
Established in 1924.

The journal is registered with the Federal Service for Media Law
Compliance and Cultural Heritage.

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

Editorial Address

Korolenko str. 3, bldg 6, 107076, Moscow tel.: (499) 785-20-96
e-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

tel.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru

Materials or their fragments may be reprinted only as agreed upon
with the Editorial Office in writing.

Free price.

Run: 4,682 copies

Printed by "Buki-Vedi".

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

Editorial Board

Editor-in-Chief

Kubanova A. A.

Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A. V.

Executive Editor

Karamova A. E.

Science Editors

Zaslavsky D. V.
Sokolovskiy E. V.

Editorial Board

Araviyskaya E. A. (St. Petersburg)

Bakulev A. L. (Saratov)
Volnukhin V. A. (Moscow)
Dubensky V. V. (Tver)
Ivanov A. M. (St. Petersburg)
Kubanov A. A. (Moscow)
Martynov A. A. (Moscow)
Novikov A. I. (Omsk)
Olisova O.Yu. (Moscow)
Okhlopkov V. A. (Omsk)
Perlamutrov Yu.N. (Moscow)
Rakhmatulina M. R. (Moscow)
Sidorenko S. V.
(St. Petersburg)
Tishchenko A. L. (Moscow)
Utz S. R. (Saratov)

International Advisory Board

Jacek Szepietowski (Poland)	Znamenskaya L. F. (Russia)
Jana Hercogova (Czech)	Ivanov O. L. (Russia)
Lasse R. Braathen (Switzerland)	Kerimov S. G. (Azerbaijan)
Torello Lotti (Italy)	Lukiyanov A. M. (Belarus)
Adaskevich V. P. (Belarus)	Mavrov G. I. (Ukraine)
Arifov S. S. (Uzbekistan)	Molochkov V. A. (Russia)
Baltaev M. K. (Kyrgyzstan)	Rubins A.Ya. (Latvia)
Batpenova G. R. (Kazakhstan)	Sabirov U.Ju. (Uzbekistan)
Eshimov U. I. (Kazakhstan)	

The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, Russian Ministry of Education and Science.

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website www.vestnikdv.ru and on the website of the Scientific Online Library. Please visit www.elibrary.ru to learn how to get access to the journal.

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

А. А. КУБАНОВА, А. А. КУБАНОВ, Л. Е. МЕЛЕХИНА
Заболываемость сифилисом в Российской
Федерации за период 2006–2016 гг.

А. А. МАРТЫНОВ, Е. А. МАКСИМКИНА, О. Ю. АЛЕКСАНДРОВА,
А. В. ВЛАСОВА

Приоритетные механизмы лекарственного обеспечения
населения российской федерации

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. А. КУБАНОВА, А. А. КУБАНОВ, А. Э. КАРАМОВА,
Д. В. ПРОШУТИНСКАЯ
Перспективные направления в терапии атопического дерматита

А. Н. РОДИОНОВ, С. В. СКРЕК, А. В. СОБОЛЕВ, А. А. ЮНОВИДОВА,
Л. Р. ЧЕРНОВА, П. ВОЛЬКЕНШТЕЙН
Гнойный гидраденит (часть I)

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. В. САМЦОВ, В. Р. ХАЙРУТДИНОВ, А. Л. БАКУЛЕВ,
А. А. КУБАНОВ, А. Э. КАРАМОВА, А. В. АРТЕМЬЕВА
Т. В. КОРОТАЕВА
Эффективность и безопасность препарата bcd-085 –
оригинального моноклонального антитела против
интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым
вульгарным псориазом. результаты II фазы международного
многоцентрового сравнительного рандомизированного
двойного слепого плацебо-контролируемого
клинического исследования

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ю. М. КРИНИЦИНА, И. Г. СЕРГЕЕВА, Е. А. ИЛЬЧЕВСКАЯ
Нарушения психоэмоционального статуса у пациентов
с экскорируемыми акне

М. М. ХОБЕЙШ, Д. В. ШУСТОВ, Е. В. СОКОЛОВСКИЙ
Гидраденит суппуративный: современные представления
о патогенезе, терапии и успешный опыт лечения адалимумабом

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

К. Н. МОНАХОВ, О. Л. РОМАНОВА, П. О. АМЕЛИНА,
К. Ю. МОЛОДЫХ, Ю. С. АСТАХОВ, П. А. НЕЧИПОРЕНКО,
Л. К. АТЛАСОВА
Туберозный склероз

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

А. Л. БАКУЛЕВ
Блокаторы сигнальных путей: механизм действия,
эффективность, безопасность терапии у больных
псориазом и псориатическим артритом

ORGANIZATION OF HEALTH CARE
AND EPIDEMIOLOGY

ANNA A. KUBANOVA, ALEXEY A. KUBANOV, LIDIA E. MELEKHINA
Incidence of Syphilis in the Russian Federation Over the Period
2006–2016

ANDREY A. MARTYNOV, ELENA A. MAKSIMKINA, OKSANA YU.
ALEXANDROVA, ANNA V. VLASOVA

Priority Mechanisms for the Provision of Pharmaceutical Care
to the Population of the Russian Federation

LITERATURE REVIEW

ANNA A. KUBANOVA, ALEXEY A. KUBANOV, ARFENYA E. KARAMOVA,
DIANA V. PROSHUTINSKAYA
Biological Therapeutic Treatment of Atopic Dermatitis

A. N. RODIONOV, S. V. SKREK, A. V. SOBOLEV, A. A. YUNOVIDOVA,
L. R. CHERNOVA, PIER WOLKENSTEIN
Purulent Hidradenitis. Part I

SCIENTTIFIC RESEARCHES

ALEXEY V. SAMTSOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ANDREY L.
BAKULEV, ALEXEY A. KUBANOV, ARFENYA E. KARAMOVA,
ANTONINA V. ARTEM'EVA, T. V. KOROTAEVA
Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor.
Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe
Plaque Psoriasis

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

ELENA A. IL'CHEVSKAYA, YULIYA M. KRINITSYNA,
IRINA G. SERGEEVA
Abnormalities of Psycho-Emotional State among Patients with
Excoriated Acne

MARIANNA M. KHOBEISH, DENIS V. SHUSTOV,
EVGENY V. SOKOLOVSKY
Hidradenitis Suppurativa: Modern Concepts of Pathogenesis and
Therapy; Successful Experience of Adalimumab Therapy

CLINICAL CASES

KONSTANTIN N. MONAHOV, OKSANA L. ROMANOVA,
POLINA O. AMELINA, KRISTINA YU. MOLODYH, YURY S. ASTANOV,
PAVEL A. NECHIPORENKO, LIYA K. ATLASOVA
Tuberous Sclerosis

DRUG TREATMENT IN
DERMATOVENEROLOGY

ANDREY A. BAKULEV
Signaling pathway blockers: action mechanism, efficacy, safety of
therapy for patients with psoriasis and psoriatic arthritis

16

34

52

64

82

89



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2018 года

в каталоге агентства
«Роспечать»

«Газеты. Журналы»
во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

Болезнь
обрекала меня
на одиночество

Ко мне
вернулась
полноценная
жизнь!

Терапия помогла
справиться с болью
и воспалительным
процессом

Я могу
контролировать
болезнь

Инновационное решение для лечения гнойного гидраденита

Первый генно-инженерный биологический препарат,
одобренный для лечения среднетяжелого и тяжелого
гнойного гидраденита в мире и в России^{1,2}

1. Pharmaceuticals - Community Register. European Commission Website. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h256.htm>. Accessed July 23, 2015.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира от 12.05.2016

ВМЕСТЕ К НОВОЙ ЖИЗНИ!



- Высокая эффективность в отношении всех проявлений псориаза и псориатического артрита^{1-7*}
- Надежный профиль безопасности, подтвержденный временем и практикой⁸⁻¹¹
- Устойчивый эффект и приверженность терапии более 5 лет по данным клинической практики во всем мире¹²⁻¹⁴
- Препарат одобрен к применению у детей с псориазом с 12 лет¹⁵

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Стелара®
(устекинумаб)

- * Бляшечный псориаз, псориаз ногтей, дактилиты, энтезиты, спондилиты
- Leonardi CL, et al. *Lancet*. 2008;371:1665-74.
 - Rich P et al. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170 (2):398-407
 - Papp K et al. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):844-54
 - Papp K, et al. *Lancet*. 2008;371:1675-84
 - Ritchlin CT, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990-9
 - Kavanaugh A, et al. *Arthritis Care Res*. 2015;67(12):1739-49
 - Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1984-1988.
 - Warren RB, et al. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2632-40.
 - Gniadecki R, et al. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):244-52
 - Papp K, et al. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(7):706-14
 - Kalb RE, et al. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):961-9.
 - Zweegers J, et al. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):340-7.
 - Gniadecki R, et al. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):244-52.
 - Vilarraza E, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1066-72.
 - Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® (Stelara®), ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Электронный ресурс 06.10.2017 URL.: <http://grfs.rosminzdrav.ru>

Регистрационный номер - ЛП-001104, ЛСР-006465/09 Торговое название - Стелара®

Международное непатентованное название - устекинумаб. Лекарственная форма - раствор для подкожного введения Фармакотерапевтическая группа - псориаза средство лечения. Показания. Бляшечный псориаз. Взрослые пациенты. Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Дети. Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Псориатический артрит. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Противопоказания. Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата, детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»), беременность и лактация, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. Способ применения и дозы. Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Псориатический артрит. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Дети. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом

Масса тела	Рекомендованная доза	Форма выпуска
Менее 60 кг	0,75 мг/кг*	Флаконы
От 60 кг до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы
Более 100 кг	90 мг	Шприцы, флаконы

* - для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) - 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг. Побочные эффекты. Побочные эффекты у взрослых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 5%) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были назофарингит и головная боль. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции, анальный абсцесс, пневмония, дивертикулит, гастроэнтерит и вирусные инфекции. Психические нарушения: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, поражение лицевого нерва. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: орофарингеальная боль, заложенность носа. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, шелушение кожи, акне, экфолиативный дерматит, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в спине, миалгия, артралгия. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введ мениа (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд), астеня. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек). Злокачественные опухоли, иммуногенность. Побочные эффекты у детей. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых. Передозировка. Во время проведения клинических исследований пациентам однократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозимитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: исследований не проводилось. Условия хранения: Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.

PHRU/STE/1117/0001

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

циклов дополнительного профессионального образования
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2017–2018 гг.

Наименование цикла контингент слушателей	Стоимость	Сроки обучения (ориентировочные)	Выдаваемый документ
Профессиональная переподготовка «Косметология» (576 часов) Врачи-дерматовенерологи	150000 руб.	16.01—25.03 20.02—29.04 17.04—24.06 11.09—18.11 16.10—23.12	Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца. Сертификат специалиста государственного образца.
Сертификационный цикл «Косметология» (144 часа) Врачи-косметологи	35000 руб.	16.01—11.02 20.02—18.03 17.04—13.05 11.09—07.10 16.10—11.11	Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца. Сертификат специалиста государственного образца.
Сертификационный цикл «Дерматовенерология» (144 часа) Врачи-дерматовенерологи	23000 руб.	27.03—22.04 02.10—28.10	Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца. Сертификат специалиста государственного образца.

Контактные телефоны для получения дополнительной информации:
8(499)785-20-65

Занятия проводятся по адресу: г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6.



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»



Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДVK в 2017 году



Мероприятия, состоявшиеся в 2017 году

- Краснодар, 30–31 марта 2017 г.

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа, заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии



- Самара, 21 апреля 2017 г.

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области



- Великий Новгород, 19 мая 2017 г.

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа



- Саратов, 1–2 июня 2017 г.

Ежегодная научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Григорьевские чтения»



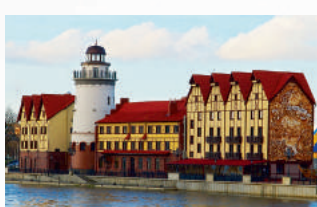
- Москва, 20–23 июня 2017 г.

XVII Всероссийский Съезд дерматовенерологов и косметологов



- Тула, 8 сентября 2017 г.

Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа



- Севастополь, 29 сентября 2017 г.

III Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма

- Новосибирск, 12–13 октября 2017 г.

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа

- Санкт-Петербург, 26–28 октября 2017 г.

XI Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»

- Казань, 16–17 ноября 2017 г.

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа, заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии

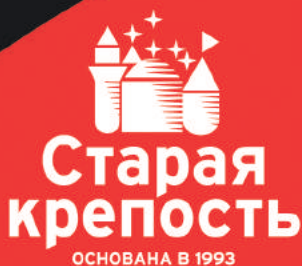
- Калининград, 1 декабря 2017 г.

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа



Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2018 году

- VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.
Краснодар, 29–30 марта 2018 г.
- VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.
Самара, 20 апреля 2018 г.
- XVIII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.
Москва, 15–18 мая 2018 г.
- Пятая межрегиональная научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».
Саратов, 31 мая – 1 июня 2018 г.
- II Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.
Ярославль, 8 июня 2018 г.
- VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.
Псков, 7 сентября 2018 г.
- IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.
Севастополь, 28 сентября 2018 г.
- VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.
Новосибирск, 11–12 октября 2018 г.
- XII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».
Санкт-Петербург, 25–27 октября 2018 г.
- VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.
Казань, 15–16 ноября 2018 г.



WWW.COSMOPRESS.RU
 ТЕЛ. (495) 228-70-71/72/74
 ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ 8-800-200-8500

подпишись

НА ВЕДУЩИЕ ЖУРНАЛЫ
 ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
 ИНДУСТРИИ КРАСОТЫ!

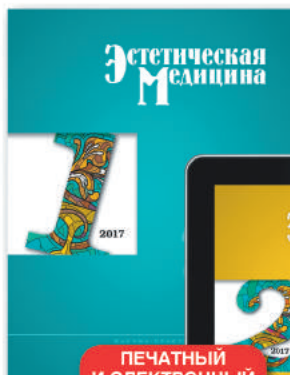


СКИДКА 10% ДЛЯ ВЛАДЕЛЬЦЕВ КАРТЫ КЛУБА ПОДПИСЧИКОВ

ВСЕМ ЧИТАТЕЛЯМ,
 оформившим
 годовую подписку
 на печатную версию
 любого журнала –

**БЕСПЛАТНОЕ
 ПОСЕЩЕНИЕ
 ВЫСТАВОК**

InterCHARM
 и INTERCHARM
 professional
 (по карте клуба)



ПЕЧАТНЫЙ
 И ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ФОРМАТ

«ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

научно-практический
 журнал для широкого
 круга специалистов
 эстетической
 медицины

ПОДПИСАТЬСЯ
 НА ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ВАРИАНТ



ПОДПИСКА НА ГОД:

Электронный вариант	1400 руб.
Печатный вариант	2600 руб.
Электронный + печатный вариант	3100 руб.



ПЕЧАТНЫЙ
 И ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ФОРМАТ

LES NOUVELLES ESTHETIQUES (НОВОСТИ ЭСТЕТИКИ)

ведущий
 российский журнал
 для профессионалов
 в области косметологии
 и прикладной эстетики

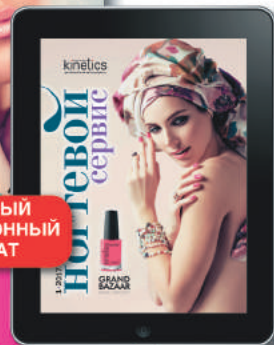
ПОДПИСКА НА ГОД:

Электронный вариант	1350 руб.
Печатный вариант	2700 руб.
Электронный + печатный вариант	3000 руб.

ПОДПИСАТЬСЯ
 НА ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ВАРИАНТ



*Информация
 к действию!*



ПЕЧАТНЫЙ
 И ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ФОРМАТ

«НОГТЕВОЙ СЕРВИС»

журнал для мастеров маникюра,
 эстетического и медицинского педикюра,
 владельцев ногтевых студий и всех,
 интересующихся новинками ногтевой
 индустрии

ПОДПИСАТЬСЯ
 НА ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ВАРИАНТ



ПОДПИСКА НА ГОД:

Электронный вариант	500 руб.
Печатный вариант	1200 руб.
Электронный + печатный вариант	1300 руб.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора, ФБУН "Центральный НИИ эпидемиологии" Роспотребнадзора, Российская академия наук, Национальная организация дезинфекционистов (НП «НОД»), Национальное научное общество инфекционистов (НП «ННОИ»), Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»), Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Ассоциация медицинских сестер России, Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»

Ежегодный конгресс с международным участием



«КОНТРОЛЬ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ» (ИСМП-2017)

Конгресс включен в план основных организационных мероприятий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2017 год (приказ №182 от 29 марта 2017 г.).

НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ КОНГРЕССА:

- Реализация «Национальной Концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП)».
- Эпидемиология и профилактика ИСМП в Российской Федерации и мире: состояние и перспективы.
- Диагностика, лечение, учет и профилактика ИСМП.
- Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам и ее преодоление - организация и проведение эпидемиологического и микробиологического мониторинга.
- Роль медицинского персонала в возникновении, распространении и профилактике ИСМП, проблема гигиены рук.
- Актуальные средства, оборудование, технологии дезинфекции и стерилизации в обеспечении эпидемиологической безопасности медицинской деятельности.
- Бактериофаги и их роль в профилактике ИСМП.
- Проблемы обращения с медицинскими отходами.
- Эпидемиологические аспекты клининга и других форм аутсорсинга в медицинских организациях.
- Роль общественных организаций в профилактике ИСМП.
- Нормативно-правовое и методическое обеспечение деятельности по профилактике ИСМП.
- Государственный санитарно-эпидемиологический надзор за деятельностью медицинских организаций и надзор за соблюдением законодательства в сфере защиты прав потребителей при оказании медицинских услуг.



**14-15
ноября
2017 г.
Москва**



Место проведения: Здание Мэрии г. Москвы, ул. Новый Арбат, 36

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ: ООО «Экспо пресс»,
Тел.: +7 (495) 617-36-43/44; Факс: +7 (495) 617-36-79
ПО ТЕХНИЧЕСКИМ ВОПРОСАМ:
+7 (962) 935-70-50 - Львов Михаил Геннадьевич
E-mail: Lvov.m.g@inbox.ru; www.expodata.info

ПО ВОПРОСАМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ:
+7 (495) 332-01-44 - Храпунова Изабелла Александровна;
+7 (495) 332-01-46 - Суханова Анна Васильевна;
+7 (495) 332-01-54 - Дебабова Любовь Анатольевна,
e-mail: info@niid.ru

Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.
Дополнительная информация и регистрация на сайте: www.expodata.info



НАПРАВЛЕНИЕ РАЗРАБОТКИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



БИОАНАЛОГИ



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



BIOCAD СОЗДАЛ СОБСТВЕННУЮ ИНФРАСТРУКТУРУ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ:

>40

препаратов на разных стадиях разработки:
37 биологической природы,
8 химической природы

450

сотрудников
задействовано
в R&D

26

лабораторий

4

производственные
площадки

BIOCAD — НАДЕЖНЫЙ И ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПАРТНЕР ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

WWW.BIOCAD.RU

Региональная общественная организация поддержки развития медицинских технологий и стандартов качества медицинской помощи,
Клуб инвесторов фармацевтической и медицинской промышленности,
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации,
Научное общество специалистов по проблемам женского здоровья, Научно-практическое кардиологическое общество Московской области,
Московское областное отделение Общероссийской общественной организации «Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний».



27-28 НОЯБРЯ 2017

**ЗДАНИЕ МЭРИИ Г. МОСКВЫ,
УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36**

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ КОНГРЕССА:

- Сохранение общественного здоровья: межведомственный подход.
- Персонализированные подходы в профилактике и лечении метаболических нарушений.
- Программы по формированию здорового образа жизни.
- Активное долголетие и метаболическое здоровье.
- Новые технологии профилактики и лечения сахарного диабета.
- Современные технологии в профилактике и лечении сосудистых заболеваний.
- Женское здоровье и метаболизм.
- Метаболические нарушения у пациентов с заболеваниями почек.
- Актуальные аспекты медицины сна.
- Современные подходы к рациональному питанию.
- Метаболизм и репродуктивное здоровье в решении демографических проблем.

В рамках конгресса состоится Пленарная сессия, посвященная
80-летию Московского областного Центра медицинской профилактики.



Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.
Регистрация на сайте: www.expodata.info обязательна!



ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА: ООО «ЭКСПО ПРЕСС»
129515, МОСКВА, УЛ. АК. КОРОЛЕВА, 13, ОФ. 806
ТЕЛ.: +7 (495) 617-36-43/44; ФАКС: (495) 617-36-79
E-MAIL: expokomitet@gmail.com


ЭКСПО ПРЕСС
expodata.info

Технический организатор:

www.expodata.info
vk.com/expodata

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-16-25

Заболееваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006–2016 гг.

Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В статье освещены проблемы, связанные с изучением распространения сифилиса среди возрастных групп в Российской Федерации. В статье показана динамика заболеваемости клиническими формами сифилиса в России за период 2006–2016 гг. Проведена оценка влияния гендерных факторов на распространение сифилиса в России.

Ключевые слова: **сифилис, заболеваемость, эпидемиологическая ситуация, гендер, гендерные факторы**

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

Для цитирования: Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006–2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):16-25.

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-16-25

Incidence of Syphilis in the Russian Federation Over the Period 2006–2016

Anna A. Kubanova, Alexey A. Kubanov, Lidia E. Melekhina

State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

In the article, issues associated with the study of syphilis propagation among different age groups in the Russian Federation are elucidated along with the incidence dynamics of the clinical forms of syphilis in Russia over the period 2006-2016. The influence of gender factors on the transmission of syphilis in Russia was assessed.

Keywords: syphilis, incidence, epidemiological situation, gender, gender factors

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E. Incidence of Syphilis in the Russian Federation Over the Period 2006–2016. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):16-25. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-16-25

■ В настоящее время в Российской Федерации в результате проведения различных федеральных целевых программ и противоэпидемических мероприятий создана благоприятная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости сифилисом. Уровень заболеваемости сифилисом к 2016 г. достиг 21,3 случая на 100 000 населения, что в 13 раз ниже аналогичного показателя 1997 г., когда он составлял 277,3 на 100 000 населения. За период 2006–2016 гг. заболеваемость сифилисом в целом по Российской Федерации снизилась с 65,4 до 21,3 случая на 100 000 населения.

Снижение заболеваемости сифилисом прослеживается во всех федеральных округах Российской Федерации. Однако уровень заболеваемости сифилисом в субъектах Российской Федерации весьма неоднозначен. Диапазон разброса показателей заболеваемости в федеральных округах варьирует от 14,0 до 30,6 на 100 000 населения. Следует отметить, что наиболее высокий уровень заболеваемости сифилисом продолжает сохраняться в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, составляя, соответственно, 30,4 и 30,6 на 100 000 населения и превышая среднероссийский показатель на 43,7 %. Высокий показатель заболеваемости сифилисом в Сибирском федеральном округе обусловлен в том числе высокой заболеваемостью в Республиках Тыва (85,9 на 100 тыс. нас.) и Бурятия (53,9 на 100 тыс. нас.). В Центральном федеральном округе заболеваемость сифилисом составляет 23,9 на 100 тысяч населения и превышает среднероссийский показатель на 12%, за счет показателей заболеваемости в Калужской области (35,2 на 100 тыс. нас.), Московской области (32,3 на 100 тыс. нас.) и г.

Москве (32,8 на 100 тыс. нас.). В Южном федеральном округе показатель заболеваемости сифилисом равен 14,0, в Северо-Кавказском – 11,8, Приволжском – 19,9 и Уральском – 18,1 на 100 тысяч населения. В данных округах показатель заболеваемости сифилисом ниже среднего показателя в целом по России от 6,6 % до 45%.

В 2016 г. среди населения Российской Федерации было зарегистрировано всего 31143 случая всех форм сифилиса, показатель заболеваемости составил 21,3 на 100 000 населения. Анализ структуры заболеваемости сифилисом в целом по Российской Федерации показал, что в 2016 г. заболеваемость ранними формами сифилиса соответствовала показателю 14,7 на 100 тысяч населения, сократившись по сравнению с 2006 г. в 4,2 раза (2006 г. – 62,3). Заболеваемость первичным сифилисом составила 1 случай на 100 тысяч населения, что в 9 раз ниже аналогичного показателя 2006 г. (9,1 на 100 тысяч населения). Заболеваемость вторичными формами сифилиса регистрировалась на уровне – 3,5 на 100 тысяч населения, снизившись в 6,4 раза по сравнению с 2006 г. (2006 г. – 22,3). Заболеваемость ранним скрытым сифилисом составила 9,1 в 2016 г. против показателя 30,9 на 100 тысяч населения в 2006 г. Заболеваемость поздним скрытым сифилисом к 2016 г. увеличилась с 1,9 до 4,3 на 100 тысяч населения. Таким образом, на фоне сокращения ранних форм сифилиса наблюдается рост его поздних форм.

Зарегистрированные случаи сифилиса в разрезе его клинических форм имеют следующую статистику. Ранние формы сифилиса составили 64,4% (20051 случай). Из них на долю первичного сифилиса (1602

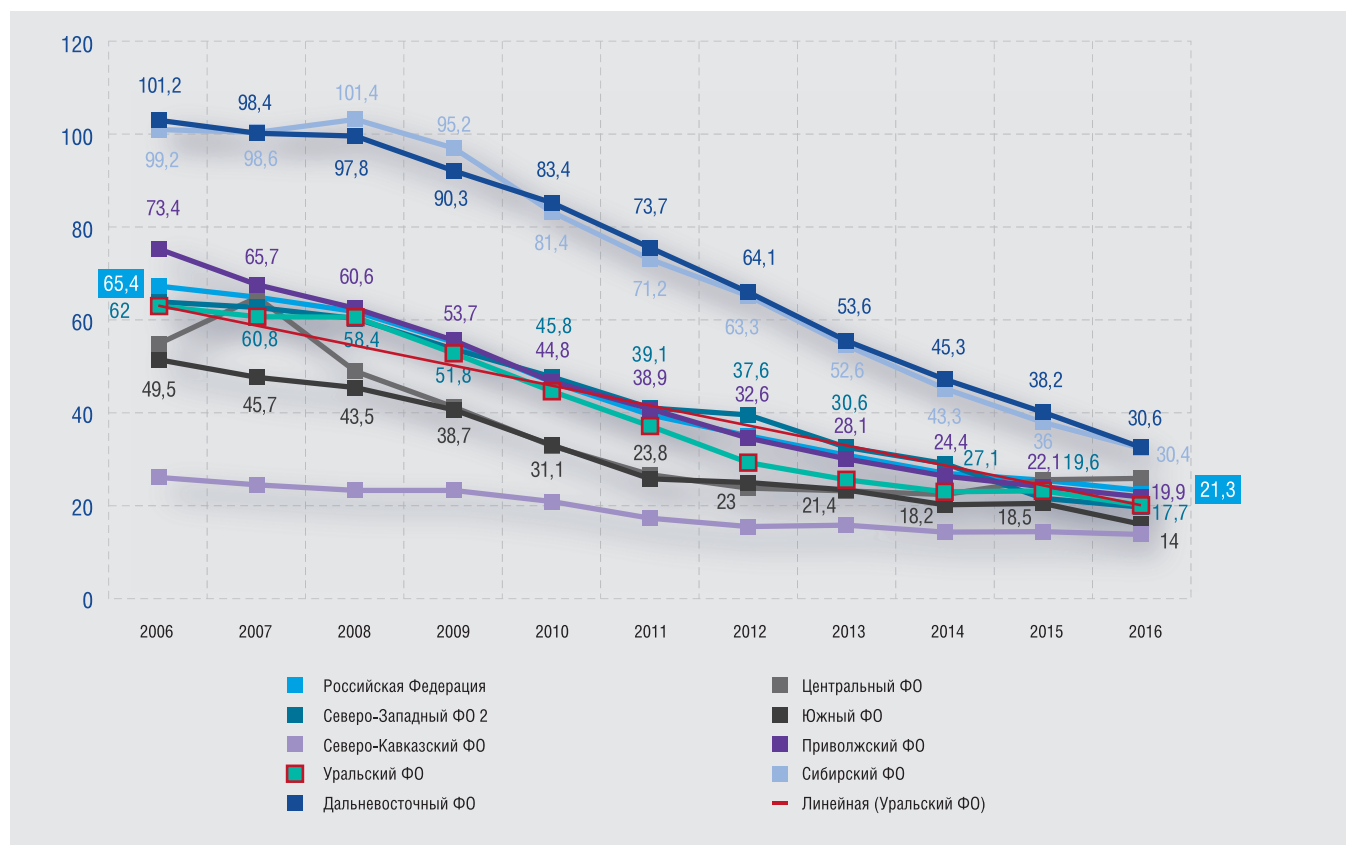


Рис. 1. Динамика заболеваемости сифилисом в РФ, 2006–2016 гг. на 100 тыс. нас.



случая) приходится 8%, на вторичный сифилис (5131 случай) – 25,6%, на сифилис ранний скрытый – 65,8% (13190 случаев) и на сифилис ранний неуточненный – 0,6% (128 случаев).

Ранние формы сифилиса были зарегистрированы во всех возрастных категориях. Дети с ранними формами сифилиса составили 1,8% от общего числа зарегистрированных случаев, среди них были дети, проживающие как в городской, так и сельской местности. Ранний нейросифилис регистрировался в возрастных группах от 18 лет и старше.

Поздние формы сифилиса составили 20,3%. От общего числа зарегистрированных случаев поздних форм сифилиса (6331 случай) доля сифилиса сердечно-сосудистой системы составила 1,7% (109 случаев), доля позднего нейросифилиса – 18,3% (1159 случаев), сифилиса позднего скрытого – 77,1% и сифилиса позднего неуточненного – 2,9%.

Один случай позднего нейросифилиса был зарегистрирован в детской возрастной группе 2–14 лет в Московской области.

На другие и неуточненные формы сифилиса приходится 15,15% (4714 случаев).

Представленный график на рис. 3 показывает, что в 2016 г. по сравнению с 2006 г. в 2,3 раза снизилась доля врожденного сифилиса, на его долю (47 случаев) при-

дится 0,15% от всех форм сифилиса, против 0,35% (321 случай) в 2006 г.

Доля ранних форм сифилиса в 2006 г. составляла 95,4% от всех зарегистрированных случаев, к 2016 г. она снизилась до 64,4, что в 1,5 раза ниже аналогичного показателя 2006 г. На фоне наблюдаемого снижения ранних форм сифилиса отмечается нарастание его поздних форм с 2,4% в 2006 г. до 20,3% в 2016 г. Также увеличилось число других и неуточненных форм сифилиса (2006 г. – 1,85%, 2016 г. – 15,15%) (см. рис. 2). При этом из общего числа ранних форм сифилиса на долю первичного в 2006 г. приходилось 14,0%, в 2016 г. – 8%, на долю вторичного в 2006 г. – 34,1%, в 2016 г. – 25,6%. Значимо снизилась доля неуточненных форм раннего сифилиса с 4,6% в 2006 г. до 0,6% в 2016 г.

Согласно проведенному анализу базы статистических данных, следует обратить особое внимание на то, что за данный анализируемый период процент числа случаев раннего скрытого сифилиса к 2016 г. увеличился с 47,3% до 64,4%, эта форма сифилиса считается трудно распознаваемой и является опасной в эпидемиологическом отношении [1–3] (рис. 4). Ранний скрытый сифилис чаще всего выявляется активно среди контактных лиц больного, при различных видах профилактических осмотров, в соматических стационарах, в женских консультациях. На долю активного выявления больных ранним

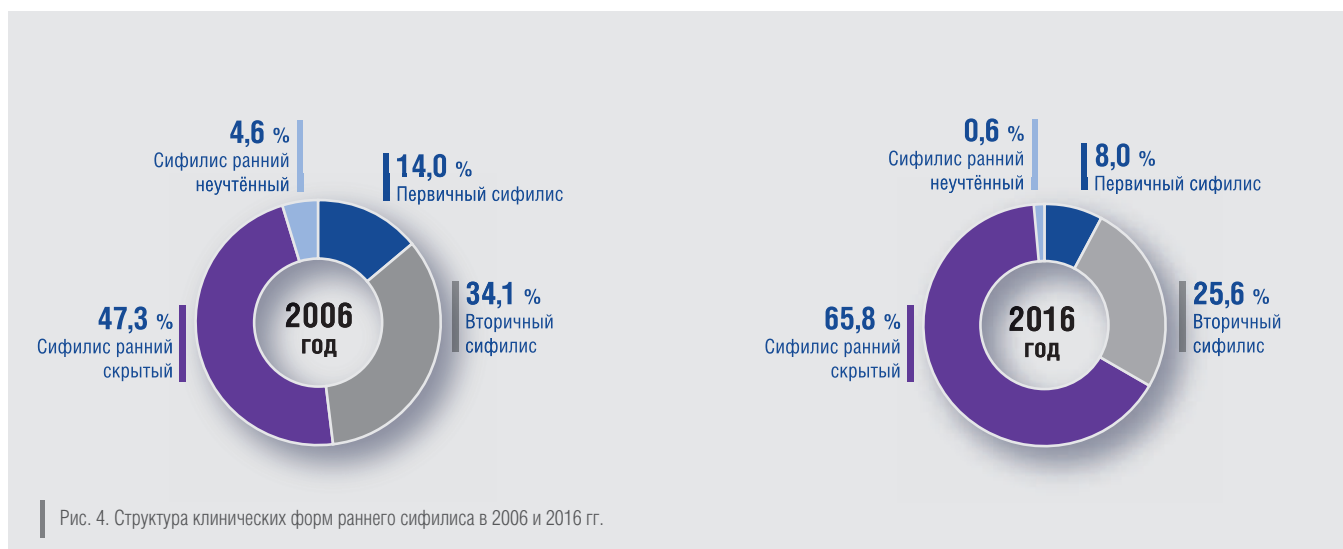


Таблица 1. Пути инфицирования детей в целом по РФ, 2006, 2016 гг. (в %)

Год	Трансплацентарный путь	%	Половой путь	%	Бытовой путь	%	ВСЕГО
2006	321	34	231	24,5	391	41,5	943
2016	47	31,1	11	7,3	93	61,6	151

скрытым сифилисом как в 2006 г., так и в 2016 приходится 86% от общего числа зарегистрированных больных данной формой сифилиса, и лишь 14% больных самостоятельно обращаются за медицинской помощью. Следует также отметить, что в 2016 г. из 47 случаев врожденного сифилиса, зарегистрированных в Российской Федерации, 39 детей родились от матерей с ранней скрытой формой сифилиса, что составило 83,0%.

Анализ возрастного состава заболевших ранним скрытым сифилисом продемонстрировал, что к 2016 г. в разрезе возрастных категорий также произошли структурные изменения. В детской возрастной группе от 0 до 14 лет доля детей, больных ранним скрытым сифилисом, снизилась многократно, с 333 случаев в 2006 г. до 13 случаев в 2016 г., составив, соответственно, 0,8% и 0,09% от общего числа зарегистрированных больных ранним скрытым сифилисом. Обращает на себя внимание тот факт, что в 2006 г. значимая часть детей была инфицирована половым путем, составив почти 25%, а в 2016 г. основной путь это бытовой – 61,6%, половой – 7,3%. Инфицирование детей половым путем сократилось более чем в 3 раза (таб. 1).

В разных возрастных категориях число зарегистрированных случаев, распределенных по половому признаку, интерпретируется неоднозначно. Так, в группе детей-подростков 15–17 лет число больных ранним скрытым сифилисом женского пола в 2,3 раза превышает число больных мужского пола (2006 г. – 1 м:3,0 ж; 2016 г. – 1 м:2,3 ж). В группе лиц 18–29 лет наблюдается постепенное сглаживание процентного соотношения между мужчинами и женщинами, составляя на 1 м:1,7 ж в 2006 г., 1 м:1,1 ж – 2016 г. В возрастной группе 30–39 лет это соотношение меняется на противоположное значение как в 2006, так и в 2016 г. (2006 г. – 1 м:0,95 ж; 2016 г. – 1 м:0,8 ж). В группе от 40 лет и старше мужчин становится

почти в 2 раза больше, чем женщин (2006 г. – 1 м:0,75 ж; 2016 г. – 1 м:0,6 ж) (рис. 5).

В 2006 г., согласно проведенному исследованию, наибольший процент больных ранним скрытым сифилисом в целом по популяции наблюдался в возрастной группе лиц 18–29 лет, составив в процентном отношении 46,3% от общего числа зарегистрированных больных ранним скрытым сифилисом. Процент числа больных ранним скрытым сифилисом, возраст которых соответствовал возрастному интервалу от 30–39 и 40 лет и старше, был почти равнозначным и составлял, соответственно, 25,6% и 24,6%.

В 2016 г. число больных ранним скрытым сифилисом в группе 18–29 лет снизилось по отношению к 2006 г. с 46,3% до 29,3%, а число больных ранним скрытым сифилисом в старших возрастных группах 30–39 лет, 40 и старше увеличилось до 32,3% и 36,8%, соответственно (таб. 2).

Анализ возрастного-полового разреза больных ранним скрытым сифилисом, зарегистрированных в 2006 и 2016 гг., выявил следующую закономерность. В таких возрастных группах, как 15–17 лет, 18–29 лет и 30–39 лет, процент заболевших женщин выше, чем мужчин. При этом следует отметить, что с увеличением возраста этот показатель снижается, выравнивается и меняется на противоположное значение, и уже в группе лиц 40 лет и старше наблюдается увеличение процентного соотношения среди заболевших в сторону мужчин (см. табл. 2).

Сокращение числа случаев с ранними формами сифилиса сопровождается ростом числа его поздних форм. В 2016 г. поздние формы сифилиса составили 26% от общего числа зарегистрированных случаев сифилиса, увеличившись в 6 раз с 4,3% в 2006 г. Поздние формы сифилиса диагностируются через много лет после инфицирования и, как правило, выявляются активно. Поздние

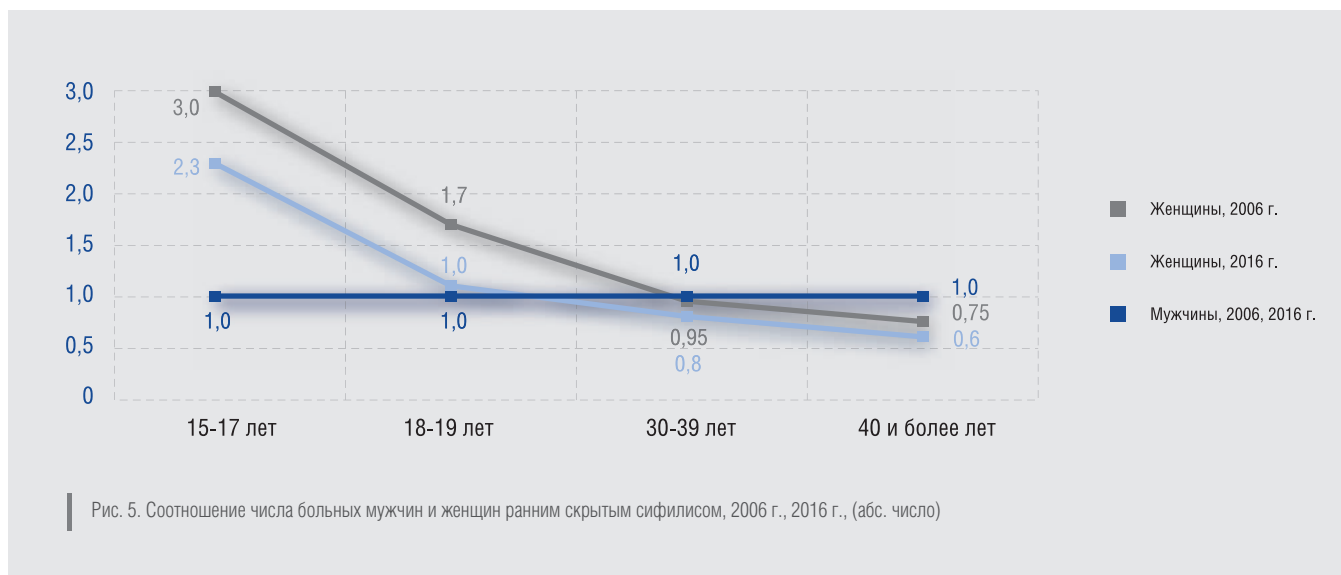


Рис. 5. Соотношение числа больных мужчин и женщин ранним скрытым сифилисом, 2006 г., 2016 г., (абс. число)

Таблица 2. Возрастно-половые категории числа больных сифилисом в % и абс. числах, 2006 г., 2016 г.

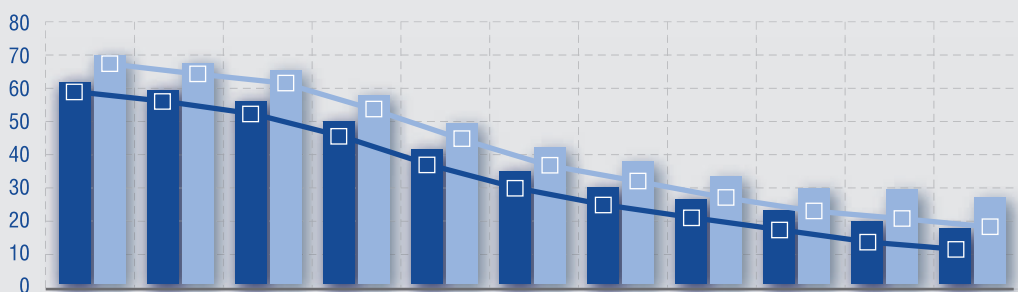
Наименование	Возрастные категории					ВСЕГО
	0–14 лет	15–17 лет	18–29 лет	30–39 лет	40 лет и старше	
2006 год						
Число больных (абс. число)	333	1182	20393	11295	10857	44060
% от общего числа больных	0,8%	2,7%	46,3%	25,6%	24,6%	100%
Мужчин	181	288	7517	5780	6195	19961
Женщин	152	894	12876	5515	4662	24099
	0,6%	3,7%	53,4%	22,9%	19,4%	100%
2016 год						
Число больных (абс. число)	65	143	3867	4265	4850	13190
% от общего числа больных	0,5%	1,1%	29,3%	32,3%	36,8%	100%
Мужчин	37	43	1824	2325	3077	7306
Женщин	28	100	2043	1940	1773	5884
	0,5%	1,7%	34,7%	33,0%	30,1%	100%

формы сифилиса в эпидемиологическом плане являются менее активными, но вместе с тем более тяжелыми для пациента, поражая при этом нервную систему и висцеральные органы. Среди поздних форм сифилиса наблюдается увеличение заболеваемости таких тяжелых форм, как поздний нейросифилис (2006 г. – 0,3; 2016 г. – 0,8 на 100 тыс. нас.) и сифилис сердечно-сосудистой системы (2006 г. – 0,01; 2016 г. – 0,08 на 100 тыс. нас.) Поздний нейросифилис встречается в основном в возрастных группах 30–39 лет и 40 лет и старше, при этом частота болеющих мужчин в 2 раза выше, чем женщин.

Таким образом, проведенный общий анализ заболеваемости сифилисом подтверждает, что эпидемиологическая ситуация в настоящее время имеет стойкую регрессию в распространении сифилиса в Российской Федерации. Однако высокий процент зарегистрированных случаев раннего скрытого сифилиса, среди ранних его форм, требует его дальнейшего мониторинга и усиления профилактической работы по выявлению контактных лиц, так как он является наиболее опасным в эпидемиологическом плане, что может привести к подъему уровня заболеваемости.

Однако если рассматривать развитие эпидемиологического процесса в аспекте влияния гендерных факторов на распространение сифилиса в Российской Федерации, то выявляются следующие закономерности. Анализ данных о заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, свидетельствует скорее не о природной предрасположенности представителей определенного пола к какому-либо из этих заболеваний, а является отражением гендерных характеристик, формирующихся в обществе в зависимости от образа жизни.

Во всем мире в настоящее время уделяется большое внимание гендерному подходу в здравоохранении – это учет гендерных различий в системе здравоохранения и формировании политики в области охраны здоровья населения. В сфере здравоохранения чрезвычайно важно понимать смысл отличия гендера от пола при оказании медицинской помощи населению и составлении профилактических программ по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем, и для поддержания здорового образа жизни. В практике эти два понятия часто отождествляют, что не соответствует действительности.



	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
■ женщины, все формы	61,3	59	55,6	49,3	41	34,3	29,5	25,8	22,3	19,1	16,8
■ мужчины, все формы	69,4	67,1	64,9	57,3	48,8	41,5	37,2	32,6	29,2	28,6	26,4
■ женщины, ранний сифилис	58,4	55,5	51,7	44,9	36,2	29,1	24,0	20,1	16,4	12,7	10,5
■ мужчины, ранний сифилис	67	63,9	61,1	53,2	44,2	36,1	31,3	26,3	22,2	19,9	17,4

Рис. 6. Динамика заболеваемости сифилисом мужчин и женщин на 100 тыс. нас., 2006–2016 гг.

Соотношение числа больных сифилисом мужского и женского пола м/ж (2006, 2016 гг.)

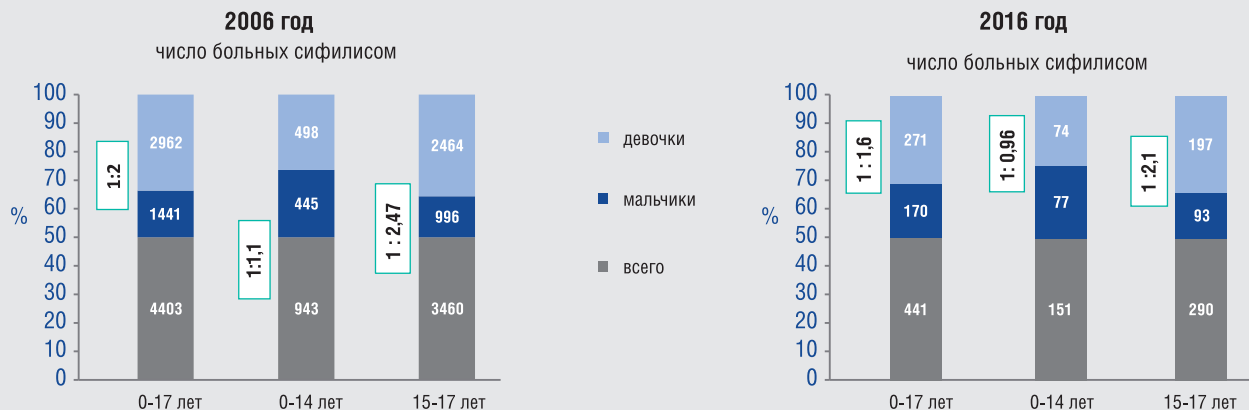


Рис. 7. Соотношение числа больных м/ж в детской возрастной группе 0–17 лет, абс. число, 2006 г., 2016 г.

По определению ВОЗ – пол относится к биологическим и физиологическим характеристикам, определяющим мужчин и женщин.

Гендер относится к социально-сконструированным ролям, поведению, деятельности и характерным чертам, которые данное общество считает свойственными мужчинам и женщинам.

Так, на протяжении рассматриваемого периода, 2006–2016 г., регистрируемая заболеваемость сифилисом среди мужчин выше, чем среди женщин, как всеми формами сифилиса, так и ранними его формами.

Однако при более детальном изучении возрастнo-полового разреза заболеваемости сифилисом, на основании данных государственных статистических отчетов, прослеживается следующая тенденция.

В группе детей от 0 до 14 лет число зарегистрированных случаев сифилиса практически одинаковое между мальчиками и девочками. Так как дети данного возраста характеризуются тем, что они еще не знакомы или мало знакомы с нормами социума и правилами поведения в нем. Это как раз и подтверждает то, что стиль поведения представителя определенного пола не является врожденным, а формируется обществом. В данной груп-

пе детей регистрируется приобретенный сифилис, как правило, трансплацентарным и бытовым путем, где основная роль в инфицировании принадлежит взрослым. В детской возрастной популяции 15–17 лет происходит резкое увеличение числа больных сифилисом среди девочек, более чем в два раза (1 м:2,1 д). Рост числа девочек обусловлен более ранним физиологическим развитием. Однако неполная еще ясность осознания себя и своих задач как индивидуума в социуме и приводит девочек к ряду негативных поступков. Их социальная активность в этот период направлена, прежде всего, на принятие и усвоение тех норм, ценностей и способов поведения, которые характерны для мира взрослых и отношений между ними.

Примерно такое же положение наблюдается и среди молодежи в возрасте 18–19 лет, однако оно менее выражено, чем в подростковой группе. Соотношение здесь уже в среднем составляет 1:2.

Ускоренное физическое развитие молодежи, стремление ее как можно быстрее войти в социальный мир взрослых происходит на фоне все большего признания прав подрастающего поколения, расширения возможностей участия молодых людей во всех сферах жизни общества. В условиях либерализации половой морали,

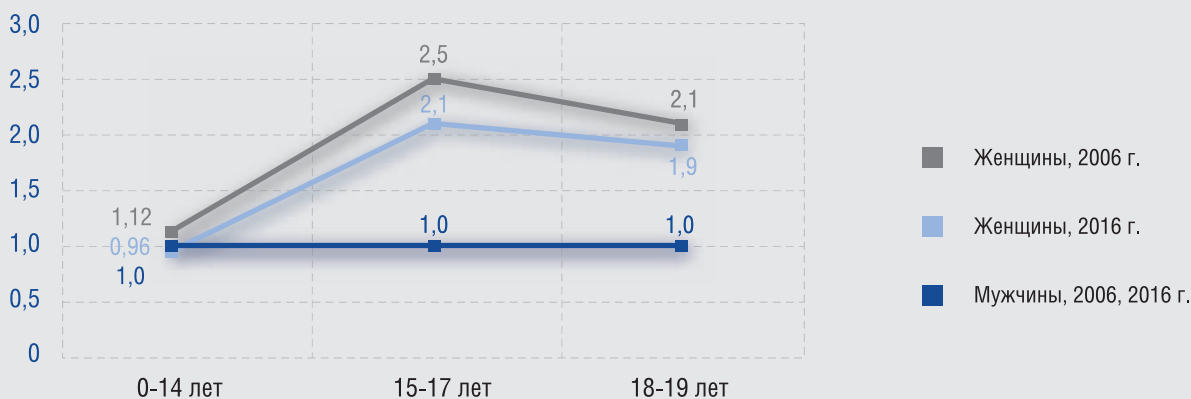


Рис. 8. Соотношение числа больных мужчин и женщин в возрастнo-половом разрезе

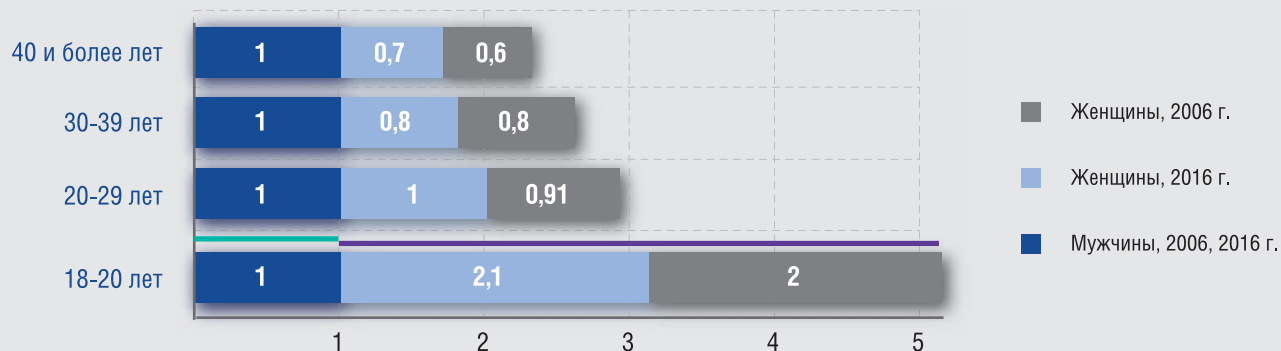


Рис. 9. Соотношение числа больных сифилисом мужчин и женщин в возрастных категориях, абс. число, 2006, 2016 гг.

ослабления воспитательной функции семьи и образовательных учреждений, при фактическом отсутствии воспитательно-образовательных программ по вопросам пола и сексуального поведения полоролевая социализация детей и подростков превратилась в стихийный процесс. Серьезной проблемой является негативное воздействие средств массовой информации на ребенка в вопросах пола и межполовых взаимоотношений, коммерциализированной массовой молодежной культуры.

Анализ возрастных популяций 20–29 лет, 30–39 лет и 40 лет и старше показал, что показатель соотношения между числом заболевших женщин и мужчин начинает смещаться в сторону мужчин. Возраст 20–29 лет – это начало взрослой жизни. В это время происходит социальная самореализация, понимание мира становится реалистичным. Человек хорошо различает опасность заблуждений и неадаптивного поведения.

Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать вывод, что гендерные факторы в распространении сифилиса среди населения играют немаловажную роль. Исследование выявило, что наиболее уязвимыми оказались дети от 0 до 17 лет. В группе детей от 0 до 14 лет гендерных различий как таковых не выявлено, так как они

в данном возрасте всецело зависимы от взрослых. В 90% случаев эта группа инфицируется не половым путем, ответственность за такие случаи должны нести взрослые. Самое сложное положение наблюдается среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в силу свойственных им в данный период психозмоциональных особенностей и разницы в физиологическом развитии организма мальчиков и девочек. С учетом приведенных данных можно сделать вывод, что группа детей является наиболее ядерной, так как, несмотря на многократное снижение заболеваемости сифилисом, которое было достигнуто именно среди детей, соотношение между заболевшими мальчиками и девочками сохраняется.

В связи с вышеизложенным, необходима разработка воспитательных и профилактических программ, направленных не только на предупреждение распространения инфекций, передаваемых половым путем, но и на поддержание здорового образа жизни. При этом следует учитывать гендерные факторы, которые в концептуальном плане должны стать индикаторами в формировании здорового образа жизни. Сексуальная жизнь человека – чрезвычайно важная и сложная область. Значимой ее частью выступает формирование здоровой сексуальности.

Таблица 3. Соотношение числа больных сифилисом мужчин и женщин в возрастных категориях, абс. число, 1997, 2006, 2016 гг.

Год	всего	0–14 лет	15–17 лет	18–19 лет	20–29 лет	30–39 лет	40 лет >
1997 год	м	1328	6156	10704	89172	55030	35251
	ж	2059	18513	26661	91009	43016	26847
	м/ж	1:1,05	1:1,5	1:3	1:2,5	1:1	1:0,76
2006 год	м	445	996	2233	18325	11919	12086
	ж	498	2464	4628	21291	9925	8926
	м/ж	1:1,02	1:1,1	1:2,47	1:2,1	1:1,1	1:0,8
2016 год	м	77	93	-	4261	5442	8067
	ж	74	197	-	3879	4127	4926
	м/ж	1:0,73	1:1	1:2,1	-	1:0,91	1:0,75

Для получения здорового поколения необходимо создание условий для гендерной социализации, формирования у детей модели пологолевого поведения адекватно возрасту. Необходимо применение гендерно-ориентированных технологий воспитания и обучения. Половое воспитание, особенно подростков, должно быть основано на формировании у них ценностного отношения к своему здоровью, которое должно формироваться в семье, в образовательных и медицинских учреждениях.

Основной мотивации здорового образа жизни должно являться стремление к сохранению и укреплению собственного здоровья, в том числе своей половой системы, благодаря здоровому образу жизни, а именно стремление заниматься физическими упражнениями, хорошо питаться, меньше волноваться и расстраиваться, не курить, не употреблять спиртные напитки и наркотики, соблюдать гигиену половых органов и тела в целом, меньше болеть, изучать основы половой жизни.

Инфекции, передаваемые половым путем, являются управляемыми, как уже показал ряд принятых программ по борьбе и предупреждению распространения их среди населения. Содружество врачей смежных специальностей позволило значимо снизить заболеваемость врожденным сифилисом, повысило выявляемость такой тяжелой формы, как нейросифилис, поэтому образовательные и профилактические программы, создаваемые на основе содружества врачей с педагогами образовательной системы, помогут в половом воспитании подрастающего поколения.

Кроме того, более детальное изучение числа заболевших сифилисом в разрезе возрастных популяций позволило установить, что гендерный показатель соотношения числа заболевших мужчин и женщин в каждой возрастной категории остается постоянным, независимо от складывающейся эпидемиологической ситуации, происходит ли увеличение или снижение уровня заболеваемости, изменяемой величиной является только число заболевших. Это еще раз подтверждает, что определен-

ную роль в этом играет гендерный фактор. Для изучения были выбраны годы с наиболее и наименее благополучной, эпидемиологической ситуацией и средней (табл. 3).

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

Стойкая тенденция снижения заболеваемости сифилисом не позволяет оценивать эпидемиологическую ситуацию как полноценно благополучную, так как среди всех ранних форм сифилиса наблюдается рост его ранних скрытых форм, которые могут привести к ухудшению эпидемиологической ситуации, в связи с чем требуется дальнейший мониторинг заболеваемости сифилисом.

Очевидно, как показало исследование, в распространении сифилиса среди населения значимую роль играют гендерные факторы. В результате исследования была выявлена наиболее уязвимая группа в эпидемиологическом плане из-за отсутствия полноценного полового воспитания – это дети от 15 до 17 лет.

Для получения здорового поколения в Российской Федерации необходима разработка на государственном уровне программ, которые должны быть направлены на формирование у подростков ценностного отношения к своему здоровью. Эти программы должны включать в себя разделы, касающиеся развития у детей правильного отношения к своему здоровью. Половое воспитание не должно происходить эпизодически в форме «сексуального информирования или барьерной контрацепции», а осуществляться через самосознание, которое позволит управлять собственной сексуальностью и будет способствовать образованию у них зрелой сексуальности и развитию способности любить. Воздействие этих программ должно осуществляться через их самосознание. Следует отметить, что внедрение таких федеральных программ, результатом которых явилось образование детских центров «Доверие», позволило многократно снизить заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, среди детей от 0 до 17 лет. ■

Литература/References

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического

профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями за 2011–2016 гг. [Статистические материалы]. Москва. [Resursy i deyatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekciyami, peredavaemyimi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi za 2011—2016 gg. [Statisticheskie materialy]. Moskva.]

2. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» за 2016 г. [Otchetnaya forma federal'nogo gosudarstvennogo statisticheskogo nablyudeniya № 9 Svedeniya o zabolevaniyah infekciyami, peredavaemyimi polovym putem, i zaraznymi kozhnymi boleznyami za 2016 g.]

3. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми

преимущественно половым путем, и заразными кожными заболеваниями» за 2016 г. [Otchetnaya forma federal'nogo gosudarstvennogo statisticheskogo nablyudeniya № 34 Svedeniya o bol'nyh zabolevaniyami, peredavaemyimi preimushchestvenno polovym putem, i zaraznymi kozhnymi zabolevaniyami za 2016 g.]

4. Отчетная форма федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2016 г. [Otchetnaya forma federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya № 12 Svedeniya o chisle zabolevanij, zaregistririrovannyh u pacientov, prozhivayushchih v rajone obsluzhivaniya medicinskoj organizacii za 2016 g.]

5. Отчетная форма федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2016 г. [Otchetnaya forma federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya № 30 Svedeniya o medicinskoj organizacii za 2016 g.]

6. Отчетная форма отраслевого статистического наблюдения № 14дс «Сведения о дневных стационарах медицинских организаций» за 2016 г. [Otchetnaya forma otraslevogo statisticheskogo nablyudeniya № 14ds Svedeniya o dnevnyh stacionarah medicinskih organizacij za 2016 g.]

7. Отчетная форма федерального статистического наблюдения № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинских

организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» за 2016 г. Mil eos porem quae. Bea doluptur? [Otchetnaya forma federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya № 14 Svedeniya o deyatel'nosti podrazdelenij medicinskih organizacij, okazyvayushchih medicinskuyu pomoshch' v stacionarnykh usloviyah] za 2016 g. Mil eos porem quae. Bea doluptur?]

Информация об авторах

Анна Алексеевна Кубанова — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, замдиректора по научной работе, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лидия Ефимовна Мелехина — старший научный сотрудник научно-организационного отдела, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-26-33

Приоритетные механизмы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации

Мартынов А. А.¹, Максимкина Е. А.², Александрова О. Ю.³, Власова А. В.²

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России 107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России 119992, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, к. 1

В статье по результатам проведенного анализа нормативных правовых актов систематизированы основные направления модернизации лекарственного обеспечения населения Российской Федерации.

Ключевые слова: жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; национальные научно-практические медицинские центры, стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации, информатизация здравоохранения, пилотный проект, централизованная закупка лекарственных препаратов, Евразийский экономический союз, централизованная система государственного контроля за качеством работы медицинских и фармацевтических организаций, государственная информационная система маркировки товаров, информационно-аналитическая система по организации контроля за осуществлением закупок лекарственных препаратов для обеспечения государственных и муниципальных нужд

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

Для цитирования: Мартынов А. А., Максимкина Е. А., Александрова О. Ю., Власова А. В. Приоритетные механизмы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):26–33. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-26-33

Priority Mechanisms for the Provision of Pharmaceutical Care to the Population of the Russian Federation

Andrey A. Martynov¹, Elena A. Maksimkina², Oksana Yu. Alexandrova³, Anna V. Vlasova²

¹ State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky
61/2, Shepkina street, Moscow, Russian Federation, 129110

The main directions of modernisation of the pharmaceutical care provision of the population of the Russian Federation are systematised based on the results of the analysis of normative legal acts.

Keywords: vital and essential pharmaceuticals; national scientific and practical medical centres, strategies of pharmaceutical care provision of the population of the Russian Federation, informatisation of healthcare, pilot project, centralised purchase of pharmaceuticals, Eurasian Economic Union, centralised system of state control over the quality of medical and pharmaceutical organisations, state information system for labeling goods, information-analytical system for the organisation of control over the implementation of pharmaceutical procurement for state and municipal needs.

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Martynov A. A., Maksimkina E. A., Alexandrova O. Yu., Vlasova A. V. Priority Mechanisms for the Provision of Pharmaceutical Care to the Population of the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):26–33. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-26-33

■ С точки зрения новой институциональной экономики доступ к общественным благам и экономическим ресурсам разных социальных групп во многом зависит от характера институциональной среды [1].

Доступность лекарственных препаратов для населения является одним из основных условий обеспечения эффективности формируемой системы управления качеством лечения, а также государственных гарантий бесплатной медицинской помощи в Российской Федерации.

По результатам изучения общественного мнения было установлено, что доступность лекарств рассматривается населением как наиболее приоритетное направление дополнительных затрат в здравоохранении [2].

Стратегические ориентиры данного направления развития здравоохранения определены Указом Президента Российской Федерации «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» [3] и предусматривают, в частности:

1) реализацию Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г. (далее – стратегия лекарственного обеспечения) [4];

2) доведение объема производства отечественных лекарственных средств по номенклатуре перечня стратегически значимых лекарственных средств и перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов до 90% (по итогам 2016 г. в Российской Федерации производилось 76,8 % (план – 76 %) наименований лекарственных препаратов для медицинского применения по номенклатуре перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) [5].

По результатам реализации в 2016 г. стратегии лекарственного обеспечения достигнуты следующие показатели:

- удовлетворение потребности отдельных категорий граждан в необходимых лекарственных препаратах для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется за счет средств федерального бюджета, составило 99,5% (план – 95,5%), за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации – 97,96% (план – 95,5%);

- рост цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, не превысил 1,7% (план – не более 2%);

- доля медицинских и фармацевтических работников, повысивших квалификацию по вопросам рациональной лекарственной терапии, основанной на принципах доказательной медицины, составила 30,7% (план – 30,7%);

- увеличилось выявление фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных препаратов для медицинского применения на 5 процентных пунктов с 79% в 2015 г. до 84%;

- охват профилактическими прививками составил более 95% (план – не менее 95%);

- смертность от болезней системы кровообращения (на 100 тысяч человек населения) снизилась до 614,1 (план – 614,1);

- смертность от новообразований, в том числе злокачественных, (на 100 тысяч человек населения) снизилась до 201,6 (план – 196,1);

- смертность от туберкулеза (на 100 тысяч человек населения) снизилась до 7,5 (план – 12,4);

- снизилась на 4,5 процентных пункта частота госпитализации – до 92,9% (план – 95%);

- ожидаемая продолжительность жизни при рождении в 2016 г. составила 71,9 г. (план – 72,7).

Вместе с тем экспертным сообществом в целях модернизации системы лекарственного обеспечения населения в преддверии издания «майских указов» также предлагалось обеспечить в том числе: 1) внедрение информационных систем в медицинские процессы; 2) повышение доступности лекарственных препаратов на амбулаторном этапе лечения.

Данные предложения были обусловлены необходимостью создания системы гибкого взаимодействия между врачом и пациентом по вопросам проведения лекарственной терапии и повышением достоверности статистики о результатах лечения. Кроме того, это должно было минимизировать затраты граждан на лекарственные препараты, необходимые при амбулаторном лечении.

Внедрение информатизации в целом в систему здравоохранения в настоящее время осуществляется в рамках Государственной программы Российской Федерации «О развитии здравоохранения», а также приоритетного проекта «Совершенствование процессов организации медицинской помощи на основе внедрения информационных технологий» и должно быть завершено к 2026 г. Параллельно с проведением работы по подключению в 2017–2018 гг. больниц и поликлиник к скоростному Интернету, в том числе в целях внедрения практики консультирования населения специалистами ведущих федеральных и региональных медицинских организаций с использованием возможностей телемедицинских технологий, к настоящему моменту внесены изменения в законодательство Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья [6, 7].

Вопросы, касающиеся создания системы, аналогичной лекарственному страхованию, в настоящее время прорабатываются в рамках реализации стратегии лекарственного обеспечения. В рамках системы лекарственного страхования пациенту при амбулаторном лечении планируется компенсировать частично или полностью стоимость лекарственных препаратов, назначаемых в соответствии с клиническими рекомендациями из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее – ЖНВЛП).

В ходе такой работы установлено, что Налоговым кодексом Российской Федерации предусмотрен механизм возмещения налогоплательщикам стоимости назначенных лечащим врачом и приобретаемых налогоплательщиком за счет собственных средств лекарственных препаратов [8]. Перечень лекарственных препаратов для целей социального налогового вычета утвержден Правительством Российской Федерации [9]. Однако данный перечень не синхронизирован с современной номенклатурой перечня ЖНВЛП, в отношении которых применяется государственное регулирование цен, а также не в полной мере учитывает действующие стандарты и протоколы медицинской помощи. Для урегулирования данного вопроса подготовлены изменения в перечень лекарственных препаратов, назначенных лечащим врачом налогоплательщику и приобретенных им за счет собственных средств, размер стоимости которых учитывается при определении суммы налогового вычета [10].

Также запланирована реализация пилотных проектов, направленных на модернизацию системы лекар-

ственного обеспечения, чтобы лекарства были бесплатными или со скидкой для отдельных категорий граждан, за счет средств федерального и региональных бюджетов в целях повышения эффективности управления ресурсами здравоохранения [4, 11].

Такая работа в том числе базируется на положительном опыте Кировской области по реализации регионального «пилотного проекта» по дополнительному лекарственному обеспечению жителей региона, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы [12]. При этом в основу «пилотного проекта» вновь заложен механизм «контрактного раздатка» на основе централизованных закупок лекарственных препаратов и обеспечения ими через аккредитованную аптечную сеть с соплатежом пациента в размере, не превышающем расходы аптечной организации на логистику – 10 % от стоимости лекарственных препаратов. Наряду с повышением доступности лекарственных препаратов, пациенты вовлекались в процесс активного контроля симптомов заболевания: обучение в школах для пациентов, мониторинг симптомов заболевания. В результате было достигнуто повышение комплаентности фармакотерапии. Опыт Кировской области в настоящее время предложен к тиражированию другими регионами.

В целях повышения эффективности использования финансовых ресурсов на закупку лекарственных препаратов для государственных и муниципальных нужд разрабатывается методическая основа возможности заключения инновационных договоров на основе разделения риска финансирования закупки лекарственного препарата при отсутствии его клинического эффекта [13].

Не меньшее значение в работе по совершенствованию нормативного правового регулирования в сфере обращения лекарственных средств отводится формированию единого рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. В этих целях были внесены изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», реализуется «План мероприятий по разработке нормативных правовых актов Евразийской экономической комиссии, предусмотренных проектом Соглашения о единых принципах и правилах регулирования обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, подлежащих разработке в целях реализации статьи 30 и пункта 1 статьи 100 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года». Работа по реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза в настоящее время продолжается.

Кроме того, модернизация системы обращения лекарственных средств проводится по ряду других значимых направлений [14].

I. В рамках формирования новой, четырехуровневой, системы организации оказания медицинской помощи предусмотрено создание в ведении Минздрава России национальных научно-практических медицинских центров [15]. Именно на эти центры, головные по своему профилю, будут возлагаться функции по созданию новых лекарственных препаратов и медицинских изделий. К настоящему моменту завершено формирование 5 таких центров (создание такого центра по профилю «дерматовенерология» к настоящему моменту не предусмотрено).

II. Продолжается создание централизованной системы государственного контроля за качеством работы ме-

дицинских и фармацевтических организаций [16]. Такая работа направлена на создание единой эффективной системы лицензионного контроля, основанной на принципе разграничения разрешительных и контрольных функций, предусматривающей централизацию соответствующих полномочий в компетенции Росздравнадзора, снижение контрольной нагрузки на хозяйствующие субъекты, исключение дублирования контрольно-надзорных функций и полномочий федеральным органом исполнительной власти и органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации. Одновременно проводится работа по введению административной ответственности за нарушение требований законодательства в сфере охраны здоровья [17].

III. Правилами формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, унифицированы подходы и требования к процедурам формирования различных перечней лекарственных препаратов, предусмотренных законодательством Российской Федерации, в том числе – перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [18, 19]. Также правилами предпринята попытка установления прозрачного механизма включения лекарственных препаратов в перечни и исключения из них; предусматривается привлечение к этой работе представителей экспертного сообщества, а также конкретизация сроков процедур формирования перечней лекарственных препаратов.

IV. Особое внимание организаторов здравоохранения в последние несколько лет уделяется вопросам качества лекарственных препаратов, обращающихся на фармацевтическом рынке. Такая работа проводится по двум основным направлениям:

1) Совершенствование законодательства Российской Федерации в сфере обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, в части их ввода в гражданский оборот и вывода данной сферы правоотношений из-под действия законодательства Российской Федерации о техническом регулировании и приведения ее в соответствие с актами, составляющими право Евразийского экономического союза [20, 21].

Предусматривается создание нового механизма ввода в гражданский оборот на территории Российской Федерации лекарственных препаратов производителями лекарственных средств и лицами, осуществляющими ввоз в Российскую Федерацию лекарственных препаратов, посредством предоставления в Росздравнадзор сведений о качестве лекарственных препаратов. В виде гарантии качества лекарственных средств будут приниматься протоколы контроля качества (сертификаты) производителя и разрешение уполномоченного лица (ответственного лица организации, осуществляющей ввоз лекарственного препарата в Российскую Федерацию, уполномоченного иностранным производителем лекарственных средств) на ввод серии лекарственного препарата в гражданский оборот.

В настоящее время ввод лекарственных препаратов в гражданский оборот возможен только после процедуры подтверждения соответствия в форме декларирования или сертификации. Данная процедура предусматривает в дополнение к испытаниям, которые проводятся непосредственно производителями лекарственных препара-

тов, проведение дополнительных испытаний в независимых центрах контроля качества лекарственных средств каждой поступающей в обращение серии лекарственного препарата, оформление деклараций и сертификатов. Предлагаемая система значительно сокращает время выпуска лекарственных препаратов в гражданский оборот, так как исключает необходимость проведения испытаний качества каждой серии лекарственного препарата перед выпуском в гражданский оборот в независимой лаборатории, а также оформление деклараций соответствия лекарственных средств и их регистрацию и сертификатов соответствия лекарственных средств. Предлагается проверка качества в государственных лабораториях только первых трех ввозимых или производимых серий лекарственного препарата в целях определения возможности производства качественной продукции при масштабировании процесса производства. Отказ от посерийного подтверждения соответствия (в форме декларирования или сертификации) может существенно снизить финансовую нагрузку на производителей и импортеров без снижения общей эффективности контроля.

Также предусматривается механизм государственного регулирования ввода иммунобиологических препаратов в гражданский оборот путем выдачи соответствующего разрешения Росздравнадзором.

Данные предложения базируются на современных международных подходах и рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, а также Европейского директора по контролю за медицинской продукцией. Новым порядком ввода иммунобиологических лекарственных препаратов в гражданский оборот планируется заменить существующую систему сертификации, и предусматривается постепенное снижение объема контролируемых показателей качества при вводе в обращение иммунобиологических лекарственных препаратов на научной основе путем анализа трендов и применения принципов, разработанных ВОЗ.

2) Разработка и внедрение автоматизированной системы мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки (кодификации) и идентификации упаковок лекарственных препаратов в целях обеспечения эффективного контроля качества лекарственных препаратов, находящихся в обращении, и борьбы с их фальсификацией (далее – маркировка лекарственных препаратов).

К настоящему моменту создана государственная информационная система маркировки товаров [22]. Основной целью создания данной системы является уменьшение доли нелегально ввезенных или произведенных товаров, увеличение поступлений в бюджет от уплаты таможенных пошлин и налога на добавленную стоимость. На первом этапе создания указанной системы вводится маркировка контрольными (идентификационными) знаками товаров и изделий из натурального меха. Оператором данной системы определена Федеральная налоговая служба.

Внедрение маркировки лекарственных препаратов осуществляется в рамках реализации приоритетного проекта «Внедрение автоматизированной системы мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя для защиты населения от фальсифицированных лекарственных препаратов и оперативного выведения из оборота контрафактных

и недоброкачественных препаратов» [23]. Сроки реализации проекта – с 25 октября 2016 г. по 1 марта 2019 г.

Минздравом России определена Концепция создания Федеральной государственной информационной системы мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки [24]. Концепцией определены цель создания системы, характеристики объектов автоматизации, общие требования к структуре и функционированию компонентов системы, описание сценариев работы, этапы создания, основные критерии эффективности и ожидаемые результаты.

В настоящее время продолжается проработка вопросов, касающихся: порядка маркировки лекарственных препаратов, установления административной ответственности за производство, изготовление, хранение, перевозку, ввоз в Российскую Федерацию, отпуск, реализацию, передачу, применение и уничтожение лекарственных препаратов для медицинского применения без маркировки и внесения данных в соответствующую информационную систему. Также прорабатывается оптимальный способ маркировки лекарственных средств с помощью радиочастотной идентификации (RFID-метки) либо двухмерного штрихового (QR) кода. При этом обязательно будет учитываться стоимость соответствующих работ и недопущение в этой связи увеличения стоимости самих лекарственных препаратов.

В течение 2017 г. проводится эксперимент по маркировке контрольными (идентификационными) знаками лекарственных препаратов для медицинского применения на добровольной основе для ограниченного набора лекарственных препаратов на полной модели товарной цепи от производителя до конечного потребителя, в частности, это касается лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей.

В течение 2018 г. предусматривается охват маркировкой 100% лекарственных препаратов, выпускаемых в гражданский оборот [25].

Внедрение системы маркировки лекарственных препаратов призвано защитить население от фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных лекарственных препаратов и предоставить неограниченному кругу потребителей (граждан) возможности проверки легальности зарегистрированных лекарственных препаратов, находящихся в гражданском обороте. По сути, у граждан появится возможность в режиме онлайн проверить легитимность приобретенной упаковки лекарственного препарата без следов вскрытия последней, а также этапы ее движения от производителя до аптечной организации. При этом качество продукции будет гарантироваться производителем соответствующего товара.

V. В связи со складывавшейся социально-экономической ситуацией в Российской Федерации в конце 2014 г. Правительством Российской Федерации был реализован План первоочередных мероприятий по обеспечению устойчивого развития экономики и социальной стабильности в 2015 г. [26]. Были реализованы меры, направленные на сохранение в том числе отечественного фармацевтического производства, в частности:

- поддержка отечественных фармацевтических производителей лекарственных препаратов нижнего ценового сегмента, входящих в перечень ЖНВЛП, в том числе поддержка высокотехнологичных производств фармацевтических субстанций для создания таких лекарственных средств [27, 31];

- ограничение при закупках для государственных нужд иностранных лекарственных препаратов в случае наличия отечественных аналогов (правило «третий лишней») [32];

- утверждение методики расчета устанавливаемых производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, при их государственной регистрации и перерегистрации [33];– перерегистрация российскими производителями ранее зарегистрированных предельных отпускных цен на лекарственные препараты с учетом уровня инфляции;

- определение особенностей государственного регулирования предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, в зависимости от экономических и (или) социальных критериев;

- сокращение сроков регистрационных действий в отношении высокотехнологичной продукции, включая ее сертификацию и лицензирование деятельности по производству такой продукции, в первую очередь в отношении медицинских изделий и лекарственных средств [34]. В этих целях оптимизированы процедуры регистрации лекарственных препаратов, а также разделены процедуры получения разрешения на проведение клинического исследования и процедуры регистрации лекарственного препарата, что позволило сократить общий срок регистрационных процедур с 210 до 160 рабочих дней. Предусмотрена процедура ускоренной экспертизы лекарственных препаратов, срок которой не превышает 80 рабочих дней, в отношении орфанных лекарственных препаратов, первых трех лекарственных препаратов, регистрируемых в Российской Федерации в качестве воспроизведенных лекарственных препаратов, и лекарственных препаратов, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними гражданами;

- определение требований к медицинским изделиям и лекарственным средствам в целях их отнесения к продукции, не имеющей аналогов, произведенных в Российской Федерации, что в дальнейшем позволит создать условия для их производства на территории Российской Федерации по полному технологическому циклу [35];

- предусмотрена возможность применения региональных оптовых надбавок к зарегистрированной отпускной цене производителя при осуществлении закупок для обеспечения нужд субъекта Российской Федерации и муниципальных нужд при условии, что цена контракта не превышает размер, установленный субъектом Российской Федерации [36];

- утверждение методики оценки соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики [37];

- определение порядка согласования с Федеральной антимонопольной службой проектов решений об установлении предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП [38];

- уточнение понятия референтного лекарственного препарата и порядка определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения [39, 40];

Также в рамках антикризисного плана осуществлялись мероприятия по обеспечению лекарственными препаратами отдельных категорий граждан, имеющих право в соответствии с законодательством Российской Федерации на льготное обеспечение такими препаратами, а также по обеспечению граждан Российской Федерации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями,купаемыми в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [26, 41, 43]. Такая работа продолжается в настоящее время и осуществляется в тесном взаимодействии между федеральными и региональными органами исполнительной власти.

В целом реализация плана обеспечила рост индекса фармацевтического производства (2014 г. – 93,4%; 2015 г. – 108,9%).

VI. Совершенствование подходов к закупкам лекарственных препаратов для государственных и муниципальных нужд также проводится по нескольким направлениям и направлено на оптимизацию необоснованных затрат на лечение:

- 1) Централизация закупок отдельных лекарственных препаратов для обеспечения государственных и муниципальных нужд, что способствует соблюдению правил ценообразования и приобретению лекарственных препаратов по единой цене. К настоящему моменту установлены полномочия федеральных органов исполнительной власти по организации лекарственного обеспечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в том числе в сочетании с вирусами гепатитов В и С, и лиц, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, антивирусными, антибактериальными и противотуберкулезными лекарственными препаратами [44, 45].

Централизация закупок также позволит создать систему определения потребности в лекарственных препаратах, в том числе на основе автоматизированной системы сбора и обработки информации о структуре закупок лекарственных препаратов за счет бюджетных средств.

- 2) Организация контроля за осуществлением закупок лекарственных препаратов для обеспечения государственных и муниципальных нужд, включая мониторинг обоснованности цен на них, а также по снижению издержек российских производителей, связанных с обращением лекарственных препаратов на отечественном рынке. В этих целях осуществляется создание соответствующей информационно-аналитической системы (далее – ИАС), запуск которой запланирован с 2018 г.

ИАС разрабатывается в качестве ключевой подсистемы Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения [46, 47].

ИАС будет интегрирована с Единой информационной системой в сфере закупок (далее – ЕИС), что обеспечит предупреждающий контроль при осуществлении закупок лекарственных препаратов для обеспечения государственных и муниципальных нужд (по сути, ИАС будет осуществлять расчет референтной цены по каждому наименованию лекарственного препарата, в случае ее превышения соответствующая закупка будет приостанавливаться). ■

Литература/References

1. Бессонова О. Е. Формирование новой реальности: от квази-рынка к контрактному раздату. Вопросы экономики. 2017;(7):96–113. [Bessonova O. E. Formirovanie novoj real'nosti: ot kvazirynka k kontraktnomu razdatku. Voprosy ehkonomiki. 2017;(7):96–113.]
2. Всероссийский репрезентативный опрос населения, ноябрь 2011 г., НИУ ВШЭ, ФОМ.
<https://chp.hse.ru/data/2015/03/11/1094671686/27.11.2014.pdf>
3. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения».
4. Приказ Минздрава России от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».
5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. № 2199-р.
6. Перечень поручений по реализации Послания Президента Российской Федерации Федеральному собранию Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. и от 5 декабря 2016 г. № Пр-2346 (пункты 3 и 4).
7. Федеральный закон от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья».
8. Налоговый кодекс Российской Федерации от 31 июля 1998 г. № 146-ФЗ (подпункт 3 пункта 1 статьи 219).
9. Постановление Правительства Российской Федерации от 19 марта 2001 г. № 201 «Об утверждении перечней медицинских услуг и дорогостоящих видов лечения в медицинских учреждениях Российской Федерации, лекарственных средств, суммы оплаты которых за счет собственных средств налогоплательщика учитываются при определении суммы социального налогового вычета».
10. <http://regulation.gov.ru/Npa/Print/49713>
11. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 января 2015 г. № 136 «О реализации в 2015–2021 годах на территории Российской Федерации пилотных проектов, направленных на модернизацию системы лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан».
12. <http://www.mse43.ru/информация-о-льготном-лекарственном-обеспечении-граждан-кировской-области.html>
13. <http://www.insur-info.ru/press/123924>
14. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
15. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 13 марта 2015 г. № 421-р «Об отнесении к ведению Минздрава России федеральных государственных бюджетных научных учреждений».
16. Федеральный закон от 5 апреля 2016 г. № 93-ФЗ «О внесении изменений в статьи 14 и 15 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»».
17. Проект Федерального закона № 1093620-6 «О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях в части совершенствования административной ответственности в сфере здравоохранения».
18. Федеральный закон от 25 ноября 2013 г. № 317-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
19. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
20. Проект Федерального закона «О внесении изменений в некоторые законодательные акты Российской Федерации по вопросу выпуска в гражданский оборот лекарственных препаратов медицинского назначения».
21. Проект Постановления Правительства Российской Федерации «О введении в гражданский оборот на территории Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения».
22. Постановление Правительства Российской Федерации от 11 августа 2016 г. № 787 «О реализации пилотного проекта по введению маркировки товаров контрольными (идентификационными) знаками по товарной позиции «Предметы одежды, принадлежности к одежде и прочие изделия из натурального меха» и признании утратившим силу постановления Правительства Российской Федерации от 24 марта 2016 г. № 235» (вместе с «Правилами реализации пилотного проекта по введению маркировки товаров контрольными (идентификационными) знаками по товарной позиции «Предметы одежды, принадлежности к одежде и прочие изделия из натурального меха»).
23. Приоритетный проект «Лекарства. Качество и безопасность» (протокол президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 25 октября 2016 г. № 9).
24. Приказ Минздрава России от 30 ноября 2015 г. № 866 «Об утверждении Концепции создания Федеральной государственной информационной системы мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки».
25. https://life.ru/t/%D0%B7%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D1%8C%D0%B5/935199/mietki_dlia_lekarstv_okazalis_slishkom_dorogimi
26. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 27 января 2015 г. № 98-р об утверждении плана первоочередных мероприятий по обеспечению устойчивого развития экономики и социальной стабильности в 2015 г.
27. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 октября 2015 г. № 1045 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на возмещение части затрат на реализацию проектов по организации и проведению клинических исследований лекарственных препаратов в рамках подпрограммы «Развитие производства лекарственных средств» государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы».
28. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 октября 2015 г. № 1046 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на компенсацию части затрат на реализацию проектов по организации и проведению клинических испытаний имплантируемых медицинских изделий в рамках подпрограммы «Развитие производства медицинских изделий» государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы».
29. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 октября 2015 г. № 1047 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на компенсацию части затрат, понесенных при реализации проектов по организации лекарственных средств и (или) производства фармацевтических субстанций, в рамках подпрограммы «Развитие производства лекарственных средств» государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы».
30. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 октября 2015 г. № 1048 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на возмещение части затрат на реализацию проектов по организации производства

медицинских изделий в рамках подпрограммы «Развитие производства медицинских изделий» государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы»».

31. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2009 г. № 982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии».

32. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 ноября 2015 г. № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

33. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 сентября 2015 г. № 979 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 29 октября 2010 г. № 865 и об утверждении методики расчета устанавливаемых производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, при их государственной регистрации и перерегистрации».

34. Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»».

35. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 августа 2016 г. № 744 «О внесении изменений в приложение к постановлению Правительства Российской Федерации от 17 июля 2015 г. № 719».

36. Федеральный закон от 29 декабря 2015 г. № 390-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд»».

37. Постановление Правительства Российской Федерации от 3 декабря 2015 г. № 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики».

38. Постановление Правительства Российской Федерации от 3 февраля 2016 г. № 58 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 29 октября 2010 г. № 865 и признании утратившими силу отдельных положений актов Правительства Российской Федерации».

39. Федеральный закон от 3 июля 2016 г. № 350-ФЗ «О внесении изменений в статью 61 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и статью 3 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»».

40. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 октября 2015 г. № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».

41. Постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2011 г. № 1155 «О закупках лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей».

42. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 августа 2016 г. № 1704-р.

43. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 13 августа 2016 г. № 1713-р.

44. Федеральный закон от 3 июля 2016 г. № 286-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и отдельные законодательные акты Российской Федерации».

45. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 г. № 1512 «Об утверждении Положения об организации обеспечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в том числе в сочетании с вирусами гепатитов В и С, антивирусными лекарственными препаратами для медицинского применения и Положения об организации обеспечения лиц, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, антибактериальными и противотуберкулезными лекарственными препаратами для медицинского применения».

46. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2013 г. № 2424-р.

47. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 марта 2017 г. № 408-р «О внесении изменений в распоряжение Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2013 г. № 2424-р».

Информация об авторах

Андрей Александрович Мартынов – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

Елена Анатольевна Максимкина – д.м.н., профессор кафедры управления и экономики фармации, Институт профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России

Оксана Юрьевна Александрова – д.м.н., профессор, заместитель директора по учебной работе – декан факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Анна Васильевна Власова – к.м.н., доцент кафедры, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-34-46

Перспективные направления в терапии атопического дерматита

Кубанова А. А.¹, Кубанов А. А.², Карамова А. Э.^{1*}, Прошутинская Д. В.^{1,2}

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России 107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Российская медицинская академия непрерывного последиplomного образования Минздрава России 123995, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, обусловленное в том числе нарушениями барьерной функции кожи и патологической иммунной реакцией в виде дисбаланса Th1- и Th2-лимфоцитов с повышением продукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31. Лечение тяжелых форм атопического дерматита представляет собой нелегкую задачу вследствие вариабельности индивидуального ответа на лечение, кратковременности терапевтического эффекта, а также в связи с нередким развитием нежелательных явлений от применения существующих методов системной иммуносупрессивной терапии. Изучение патогенеза атопического дерматита позволило выявить спектр молекулярных мишеней, что явилось основанием для поиска альтернативы применяемым ранее методам системной терапии (имеются в виду генно-инженерные биологические препараты). В обзоре представлены современные данные о патогенезе атопического дерматита и приводятся потенциальные молекулярные мишени для инновационных биологических препаратов, эффективность которых была оценена в клинических испытаниях.

Ключевые слова: **атопический дерматит, биологическая терапия, Т-лимфоциты, цитокины, ритуксимаб, дупилумаб**

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

Для цитирования: Кубанова А. А., Кубанов А. А., Карамова А. Э., Прошутинская Д. В., Перспективные направления в терапии атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):34–46. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-34-46

Biological Therapeutic Treatment of Atopic Dermatitis

Anna A. Kubanova¹, Alexey A. Kubanov², Arfenya E. Karamova¹, Diana V. Proshutinskaya^{1,2}

¹ State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation

Atopic dermatitis is a chronic recurrent inflammatory disease caused, inter alia, by violations of the barrier function of the skin and pathological immune response in the form of an imbalance of Th1 and Th2 lymphocytes with increased production of IL-4, IL-5, IL-13, IL-31. Treatment of severe forms of atopic dermatitis is not an easy task due to the variability of the individual response to treatment, the short duration of the therapeutic effect and the frequent development of undesirable phenomena associated with the use of existing methods of systemic immunosuppressive therapy. The study of the pathogenesis of atopic dermatitis made it possible to identify the spectrum of molecular targets, providing the basis for researching alternative variants to the previously used systemic therapy methods – genetic engineering biological preparations. Contemporary data on the pathogenesis of atopic dermatitis as well as potential molecular targets for innovative biological preparations, the efficacy of which has been evaluated through clinical trials, are presented in the review.

Keywords: atopic dermatitis, biological therapy, T-lymphocytes, cytokines, rituximab, dupilumab

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Kubanova A. A., Kubanov A. A., Karamova A. E., Proshutinskaya D. V. Biological Therapeutic Treatment of Atopic Dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):34–46.
DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-34-46

■ Атопический дерматит (АД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и характерной локализацией. Рост заболеваемости АД в последние годы, дебют заболевания в раннем детском возрасте, наличие атипичных форм течения, тенденция к увеличению частоты резистентных к лечению форм и снижение приверженности пациентов к терапии ставят это заболевание в ряд наиболее актуальных проблем медицины [1–5].

По данным авторов, в последние десятилетия регистрируется неуклонно увеличивающаяся заболеваемость АД в индустриально развитых странах [6, 7]. Одни из самых высоких показателей заболеваемости регистрируются в Великобритании, Новой Зеландии, странах Латинской Америки [8].

Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 г. в Российской Федерации заболеваемость АД составила 230,2 случая на 100 000 населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АД составила 983,5 случая на 100 000 соответствующего населения, а распространенность – 1709,7 случая на 100 000 всего населения. Заболеваемость АД среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 466,6 случая на 100 000 соответствующего населения [9].

Значительным количеством исследований подтверждено участие в развитии АД генетических и иммунологических факторов в сочетании с триггерным влиянием факторов внешней среды [10–14]. Последние играют весьма существенную роль, поскольку способны непосредственно провоцировать начало заболевания и/или негативно влиять на течение уже имеющегося патологического процесса [15–19].

В настоящее время достоверно установлена важная роль нарушений барьерной функции кожи в патогенезе АД, что способствует проникновению и контакту клеток кожи с аллергенами и триггерами [6, 20]. Установлена достоверная связь между риском развития АД и геном филагрина (FLG), расположенным на длинном плече хромосомы 1q21. Ген FLG кодирует белок филаггрин. Мутации в гене FLG являются наиболее значимыми предикторами АД [21]. К наиболее часто ассоциированным с АД мутациям FLG в европейской популяции относятся R501X и 2282de14. Установлено, что у детей с указанными мутациями значительно повышается риск развития АД и бронхиальной астмы [22–24]. По данным Thyssen, Kezic, снижение барьерной функции кожи, обусловленное уменьшением синтеза филагрина, отмечается практически у каждого больного АД [25].

Филаггрин представляет собой структурный белок кожи, в норме обеспечивающий связующий контакт между кератиноцитами рогового и зернистого слоев эпидермиса, что является важным фактором в предотвращении трансэпидермальной потери влаги. В процессе дифференцировки клеток зернистого слоя профилаггрин кератогиалиновых гранул (масса 400 кДа), представляющий собой предшественника филагрина, в результате реакции протеолиза образует мономеры филагрина массой около 37 кДа [12, 26]. Спектр функций белка филагрина достаточно широк. Помимо того, что он способствует агрегации и стабилизации тонофиламентов, определяя структуру зернистого слоя клеток [27], продукты его протеолиза пирролидонкарбоновая и транс-урокининовая

кислоты – являются компонентами натурального увлажняющего фактора (NMF, Natural Moisturizing Factor) [28]. При дегидратации внешних слоев эпидермиса активируется протеолиз филагрина, что ведет к повышению продукции натурального увлажняющего фактора, сохранению защитного барьера кожи, а также к предотвращению потери воды, колонизации патогенов, проникновению токсических веществ и аллергенов в кожу. Дефицит натурального увлажняющего фактора у больных АД сопряжен со снижением содержания воды в эпидермисе и усилением трансэпидермальной потери влаги [13, 29]. Кроме того, метаболиты филагрина участвуют в поддержании и регуляции кислотности рогового слоя эпидермиса. Повышение pH при нарушении синтеза филагрина стимулирует активность сериновых протеаз и калликреинов, что ведет к деградации корнеодесмосом и снижению межклеточной адгезии кератиноцитов. Нарушение баланса pH снижает активность ферментов, участвующих в синтезе церамида, уменьшая его содержание в эпидермисе. Все указанные эффекты дефицита филагрина приводят к повышению проницаемости кожи для аллергенов и к Th2-опосредованному воспалению [25, 30].

В то же время, по данным авторов, от 30 до 50% больных АД не имеют мутаций в гене FLG [31, 32], что предполагает помимо генетически обусловленной дисфункции кожного барьера участие других факторов [31]. Согласно имеющимся литературным данным, в основе иммунного воспаления при АД лежат повышенная инфильтрация кожи различными субтипами клеток и межклеточные реакции, опосредованные нарушенной цитокиновой секрецией [33–35]. К заинтересованным в патогенезе АД относятся клетки Лангерганса, воспалительные эпидермальные и дермальные дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, а также разнообразный пул субпопуляций Т-лимфоцитов [32]. Выявлено, что высокий уровень Th2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, ИЛ-31, ИЛ-22, ИЛ-17 в коже больных АД способствует увеличению содержания сериновой протеазы калликреин 7 (KLK7, kallikrein 7), тимического стромального лимфопоэтина (TLSP, thymicstromallymphopoietin), нарушению структуры липидных компонентов эпидермиса, что также приводит к повреждению барьерной функции [36–39]. Кроме того, TSLP и ИЛ-31 воздействуют на рецепторы нервных окончаний в дерме, запуская механизм зуда, что усиливает повреждающий эффект, направленный на структурные компоненты эпидермиса [40]. К числу агентов, влияющих негативно на экспрессию филагрина, безусловно относятся микробная колонизация кожи [25, 41]. Взаимодействие между микрофлорой и иммунными компонентами кожи одно из звеньев патогенеза АД. Отмечаемое при АД снижение синтеза антимикробных пептидов в коже и повышение pH облегчает колонизацию эпидермиса золотистым стафилококком, что в свою очередь повреждает эпидермальный барьер и способствует дополнительной сенсibilизации и стимуляции иммунных реакций в коже [10, 42–47]. Кроме того, установлено, что ИЛ-4 и ИЛ-13 предотвращают развитие ответа врожденного иммунитета, в частности, активацию генов β -дефензина и кателицидина, тем самым усиливая восприимчивость кожи к *S. aureus* и вирусу простого герпеса [44].

Несмотря на констатируемую у больных АД сенсibilизацию к различным аллергенам, сопровождающуюся повышением продукции В-лимфоцитами иммуноглобулина Е (IgE) [48–50], вопрос о первичной роли IgE в патогенезе

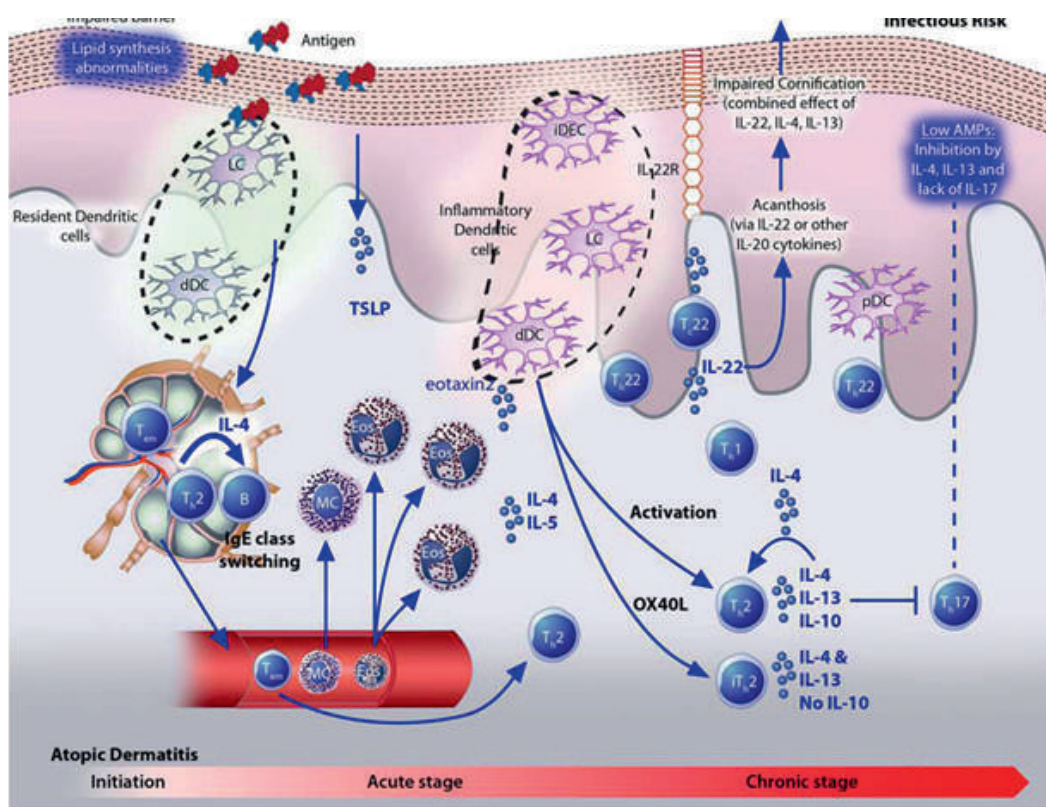


Рис. 1. Схема патогенеза АД

незе АД до сих пор остается дискуссионным [32]. Современные представления о патогенезе АД подразумевают первостепенное значение в запуске воспалительного процесса антигенпрезентирующих дендритных клеток, инициирующих Th2-опосредованный иммунный ответ [20, 52]. Отличительной особенностью клеток Лангерганса и воспалительных эпидермальных дендритных клеток в atopической коже является повышенная экспрессия на их поверхности молекул FcεR1 – высокоаффинного рецептора IgE [53, 54]. Установлено, что экспрессия этих рецепторов увеличивается на дендритных клетках в эпидермисе и дерме после аллергенной стимуляции или под влиянием других триггерных факторов [55, 56]. Образующийся комплекс из антигена, IgE и рецептора обеспечивает взаимодействие антигена с T-лимфоцитами и запуск четвертого типа иммунной реакции – гиперчувствительности замедленного типа. Сенсibilизация при АД, по современным данным, обусловлена не только влиянием экзогенных аллергенов, но и эндогенными протеинами или ауто-IgE, что предполагает наличие у части больных аутореактивности [57]. Клетки Лангерганса и эпидермальные воспалительные дендритные клетки обеспечивают последовательные этапы распознавания и презентации антигена, тем самым инициируя иммунный ответ с привлечением в кожу аллерген-специфических T-лимфоцитов, экспрессирующих так называемый хоуминговый рецептор кожи [20, 58, 59]. Исследованиями установлено, что основными T-клетками в инфильтратах кожи в острой стадии АД являются Th2-лимфоциты, в умеренном количестве Th22-лимфоциты и в незначительном – Th17-лимфоциты. В хронической стадии иммунный ответ в коже имеет смешанный характер и пред-

ставлен Th2, Th1 и Th22-клетками [60–63]. Известно, что ИЛ-25 (ИЛ-17E), один из представителей семейства ИЛ-17, способствует активации Th2-клеток и повреждению синтеза филаггрина кератиноцитами [64, 65]. В то же время роль Th17 T-лимфоцитов в патогенезе АД до конца не ясна и требует дальнейшего изучения [66]. Пролиферация Th2 T-клеток приводит к повышенной экспрессии ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31. Указанные цитокины вызывают таксис эозинофилов и базофилов в участок воспаления, а также стимулируют образование IgE B-клетками. Взаимодействие IgE с рецепторами Fcε на поверхности тучных клеток является ключевым моментом в развитии реакции гиперчувствительности первого типа, обеспечивающей клинические проявления острого воспаления в atopической коже [67, 68]. Островоспалительная картина обусловлена высвобождением внутриклеточных протеаз и воспалительных медиаторов, повышающих проницаемость эндотелия сосудов и усиливающих в свою очередь инфильтрацию кожи лимфоцитами и дендритными клетками. Установлено, что гистамин, высвобождающийся из тучных клеток после аллергенной стимуляции, способен активировать макрофаги и стимулировать секрецию провоспалительных цитокинов этими клетками через гистаминовые рецепторы на их поверхности [69].

Таким образом, патогенез АД является крайне сложным и многоступенчатым. Развитие очагов воспаления обусловлено нарушением структуры эпидермиса и антимикробных барьерных функций, IgE-опосредованной сенсibilизацией, дисбалансом иммунологических реакций в коже, влиянием микробных агентов (рис. 1).

В настоящее время разработано множество терапевтических подходов, которые позволяют контролировать

течение заболевания у больных АД. У большей части пациентов диагностируются легкие формы заболевания, требующие лишь топической терапии, однако около 20% пациентов страдают АД со среднетяжелым и тяжелым течением, лечение которого представляет собой трудную задачу [9, 70, 71].

Согласно рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, всем больным АД вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений назначаются средства базового ухода за кожей. При ограниченном поражении кожи, при легком и среднетяжелом течении АД при обострениях болезни назначается преимущественно наружная терапия: глюкокортикостероидные препараты для наружного применения сильной или умеренной степени активности и/или топические блокаторы кальциневрина, не исключая базовую терапию. При среднетяжелом течении атопического дерматита в период обострения дополнительно могут назначаться фототерапия и, по показаниям, антигистаминные и детоксикационные средства. Терапия больных с тяжелым течением атопического дерматита включает, помимо наружных средств, системную медикаментозную терапию или фототерапию. В качестве системного лечения могут назначаться циклоспорин и/или системные глюкокортикостероидные препараты коротким курсом [9].

В рекомендациях Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology) в качестве методов системной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АД представлены циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил [72]. По данным Roekevich E. и соавт. (2014), в качестве системной терапии тяжелых форм АД препаратом выбора первой линии является циклоспорин, второй – азатиоприн, третьей линии – метотрексат [73]. Такой вывод сделан на основании систематического обзора 34 рандомизированных клинических исследований с общим участием 1653 больных АД.

Несмотря на то, что существующие методы системной терапии относятся к достаточно эффективным, у ряда больных отмечается отсутствие эффекта или его снижение наряду с появлением серьезных побочных эффектов, обусловленных токсическим влиянием препаратов на различные органы и системы больного [3]. Это побуждает к поиску новых методов лечения, позволяющих добиться положительного результата у больных тяжелыми, торпидно протекающими формами АД посредством точечно направленного воздействия на отдельные звенья иммунопатогенеза. К подобного рода средствам относятся генно-инженерные, или биологические препараты. На настоящий момент в мире нет биологических препаратов, зарегистрированных для лечения АД. Тем не менее активно проводимые исследования позволяют судить об эффективности этой группы лекарственных средств.

Омализумаб, препарат гуманизированных IgG1 моноклональных антител, ингибирует связывание IgE с его высокоаффинным рецептором FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов. Таким образом, омализумаб ингибирует их активацию и дегрануляцию. Снижение количества поверхностно-связанного IgE на клетках, имеющих рецепторы Fc RI, ограничивает высвобождение медиаторов аллергического воспаления, вовлеченных в патогенез АД. Отмечено, что омализумаб также ингибирует FcεRI на поверхности дендритных клеток, тем самым нарушая презентацию комплекса антиген-FcεRI-IgE

Т-лимфоцитам. На настоящий момент омализумаб применяется для лечения астмы и идиопатической крапивницы у пациентов старше 6 и 12 лет, соответственно [74]. Учитывая тот факт, что при АД у больных повышен уровень иммуноглобулина E, были предприняты попытки использования омализумаба в терапии этого дерматоза. Однако эффективность лечения значительно варьировала в различных исследованиях. По данным Neil P.M. и соавт., в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 20 больных с тяжелым течением АД применение омализумаба привело к снижению уровня иммуноглобулина E в сыворотке крови и облегчению зуда, однако не было замечено значимого улучшения кожных проявлений заболевания [75]. Подобные результаты получены Iyengar S.R. и соавт. [76]. В рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование были включены 8 пациентов в возрасте от 4 до 22 лет (средний возраст 11,6 лет), получавшие омализумаб или плацебо с интервалом в 2–4 недели в течение 24 недель. У всех больных перед началом терапии была проведена оценка индекса SCORAD, уровня сывороточного IgE, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), хемокина TARC (thymusandactivation-regulatedchemokine, TARC) и ко-стимулирующей молекулы OX40 лиганд (OX40L), также участвующих в развитии патологических иммунных реакций при АД. Несмотря на то, что после лечения в группе больных, получавших омализумаб, уровень TSLP и TARC стал достоверно ниже по сравнению с группой плацебо, снижение значений индекса SCORAD статистически не различалось в обеих группах. Отдельные работы свидетельствуют о неэффективности омализумаба в лечении больных АД [77]. Исследованиями Hotze и соавт. отмечено, что отсутствие значимого терапевтического эффекта омализумаба у пациентов с тяжелыми формами АД может быть связано с наличием мутаций гена филагрина. Тогда как у пациентов без мутаций FLG при лечении наблюдалась положительная клиническая динамика [78].

Таким образом, роль IgE в патогенезе атопического дерматита значительно шире, чем непосредственно реализация аллергической реакции немедленного типа, но возможности терапевтического использования анти-IgE моноклональных антител требуют дальнейшего изучения.

Ритуксимаб – препарат химерных моноклональных антител против поверхностного антигена В-клеток CD20. Фармакологический эффект ритуксимаба заключается в уменьшении количества В-клеток и подавлении образования ими антител. Успешное применение препарата в терапии таких аутоиммунных заболеваний, как неходжкинские лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз, ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера [79–81], побудило к попыткам применения ритуксимаба в терапии АД. Это казалось обоснованным, с одной стороны, ролью В-клеток в продукции аллергенспецифических антител у больных АД, а с другой – их способностью выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток, активаторов Т-лимфоцитов и продуцентов цитокинов и хемокинов [82, 83]. Тесное взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами в коже осуществляется посредством экспрессии костимулирующих молекул или рецепторов и их лигандов. На В-клетках это CD40 и CD80/CD86, а на Т-клетках – CD154 (CD40L) и CD28. Выявлено, что количество В-лимфоцитов, экспрессирующих CD86, значительно увеличено

в коже больных АД [84], а экспрессия CD28 на Т-лимфоцитах влечет за собой повышение секреции ИЛ-5 и ИЛ-13 [85]. По данным D. Simon с соавт., у 6 больных тяжелыми формами АД, получивших 2 инъекции ритуксимаба по 1000 мг внутривенно один раз в две недели, значительно снизились показатели индекса EASI (Eczema Area and Severity Index), а также уменьшилась выраженность в коже спонгиоза, акантоза, воспалительной инфильтрации. Содержание общего и аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови после лечения ритуксимабом не изменилось. Иммуногистохимические исследования показали уменьшение численности В-клеток в коже на 50% с одновременным уменьшением популяции Т-лимфоцитов и секреции ИЛ-5 и ИЛ-13 [86]. Однако в исследовании A. Sediva и соавт. у двух больных с тяжелыми формами АД при лечении ритуксимабом (2 инъекции по 500 мг внутривенно раз в 2 недели) не было замечено значимого клинического улучшения и снижения уровня иммуноглобулина Е в сыворотке или уменьшения численности В-клеток [87]. Можно предположить, что отсутствие снижения уровня IgE при лечении ритуксимабом может быть связано с недостаточной высокой экспрессией CD20 на поверхности В-клеток у больных АД. Такие клетки остаются рефрактерными к действию препарата и продолжают продукцию иммуноглобулинов. Возможно, для значимого снижения популяции В-клеток и выраженного уменьшения уровня IgE необходимы более продолжительные схемы терапии и длительный период наблюдения [88, 86].

Вышесказанное свидетельствует о неоднозначности выводов об эффективности ритуксимаба в терапии АД. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения роли В-клеток в патогенезе АД и определения потенциальной эффективности биологических препаратов, направленных против CD19 и активирующего фактора В-клеток (BAFF) при АД [40].

Антицитокиновая терапия

Цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-31, продуцируемые Th2-лимфоцитами, играют ключевую роль в патогенезе АД. Так, у генетически модифицированных мышей при моделировании АД наблюдается гиперэкспрессия указанных эффекторных молекул [88]. Опираясь на научные данные, была выдвинута гипотеза о том, что направленное действие против Th2-цитокинов и их патологических сигнальных путей может быть эффективно в лечении АД. Это послужило стимулом для серии клинических испытаний блокаторов Th2-опосредованных интерлейкинов у больных АД.

В очагах атопической кожи как в острой, так и в хронической стадии заболевания определяется увеличение количества CD4- и CD8-положительных клеток и повышение секреции ими провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13. Действие указанных цитокинов опосредовано общим рецептором ИЛ-4Ra, который запускает сигнальный каскад STAT6/JAK1 [89]. ИЛ-4 взаимодействует с рецепторами 1 типа, состоящими из С-цепи и ИЛ-4Ra, и с рецепторами 2 типа, состоящими из ИЛ-4Ra и ИЛ-

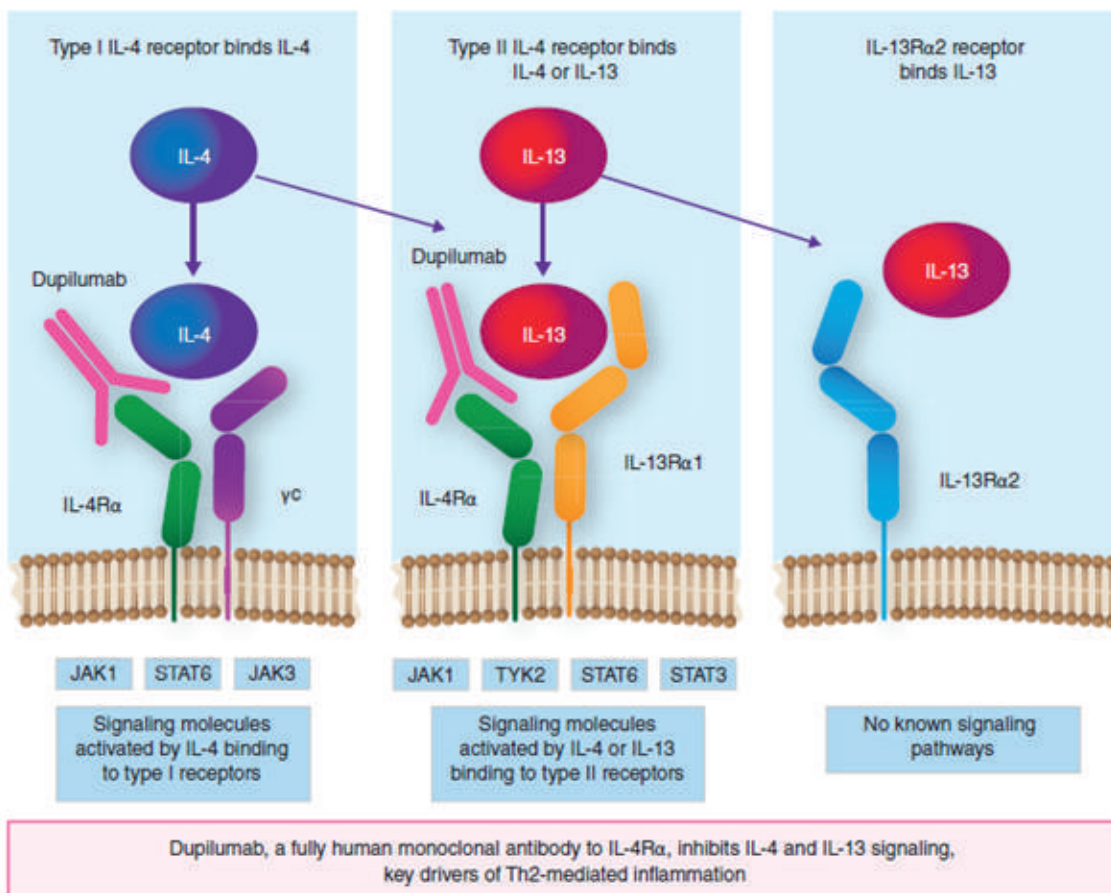


Рис. 2. Взаимодействие дупилумаба с субъединицей ИЛ-4Rα рецепторов ИЛ-4 1 и 2 типов [90]

4Ra1. Действие ИЛ-13 опосредовано преимущественно рецепторами 2 типа [90]. На модели АД, воспроизведенной на генетической линии мышей, экспрессирующей постоянно активный STAT6, наблюдается ремиссия заболевания в ответ на введение антител против ИЛ-4 и ИЛ-13, что может свидетельствовать в пользу эффективности ингибиторов ИЛ-4 и ИЛ-13 в терапии больных АД [91].

ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами в активации Th2-звена лимфоцитов. В ряде работ было показано стимулирующее влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 на экспрессию TARC (thymus and activation-regulated chemokine), являющегося одним из маркеров Th2-клеток, и эотаксина-3, участвующего в таксисе клеток воспалительного инфильтрата, в том числе эозинофилов и Th2-лимфоцитов [90, 92, 93].

Проведенные клинические испытания 1 и 2 фазы продемонстрировали эффективность и безопасность применения в терапии атопического дерматита дупилумаба [90]. Дупилумаб – препарат полностью человеческих антител, направленный против субъединицы α -рецептора ИЛ-4R α .

В биоптатах кожи, взятых у больных после лечения дупилумабом, определялось значительное снижение экспрессии генов, кодирующих секрецию Th12-, Th22- и Th17-ассоциированных цитокинов, хемокинов PI3, S100A12 и генов кератиноцитов, ассоциированных с гиперплазией эпидермиса. По данным авторов, снижение экспрессии генов Th2-ассоциированных хемокинов CCL26 и CCL13 и маркера эпидермальной пролиферации K16 коррелирует с выраженностью клинической эффективности препарата [94].

По данным Beck L.A. с соавторами, 2b-фаза клинических испытаний дупилумаба показала, что при еженедельных инъекциях препарата у 85% пациентов наблюдалось снижение индекса EASI не менее чем на 50% после 12 недель терапии. Площадь очагов поражения уменьшилась на 60%. При приеме дупилумаба у больных наблюдалось у 40% пациентов была достигнута клиническая ремиссия на 85 день лечения. В группе больных, получавших лечение дупилумабом, была отмечена низкая частота кожных инфекций: 0,05 случаев на 1 пациента против 0,2 случаев на 1 пациента (в группе сравнения) [95]. Среди целого ряда исследуемых биологических препаратов лишь дупилумаб достиг 3 фазы клинических испытаний эффективности и безопасности применения для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД [90]. В настоящее время дупилумаб – единственный препарат в мире, одобренный для лечения среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита у взрослых.

Полученные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности препаратов, направленных против звеньев патологической оси ИЛ-4/ИЛ-13, при среднетяжелом и тяжелом течении атопического дерматита.

Ранее было продемонстрировано участие ИЛ-31 в патогенезе АД как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии [96, 97]. ИЛ-31 – цитокин, экспрессируемый, главным образом, активированными CD4+ Т-лимфоцитами, преимущественно Th2 и в меньшей степени Th1. По данным Nobbe и соавт., в воспалительном инфильтрате биоптатов кожи больных АД определяется повышенный уровень ИЛ-31 по сравнению со здоровой кожей и кожей больных другими воспалительными заболеваниями [98]. Экспериментальными исследованиями отмечен значимый вклад ИЛ-31 в индукцию кожного зуда у больных АД

[99, 100]. В работе Dillon и соавт., у трансгенных мышей на фоне гиперэкспрессии ИЛ-31 развивались кожные высыпания, сходные с таковыми при АД и пруриго [101]. Напротив, введение в течение 7 недель блокатора ИЛ-31 мышам линии NC/Nga (мышинная модель АД) привело к значительному снижению интенсивности зуда, однако не оказало существенного влияния на кожные высыпания [97].

На настоящий момент проводятся 1 и 2 фазы рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических испытаний блокатора ИЛ-31 немолизумаба у больных АД.

Роль ИЛ-12 и ИЛ-23 при АД изучена не до конца. Ранее было продемонстрировано, что экспрессия ИЛ-17 и ИЛ-22 связана с защитной функцией кожи, в частности, с синтезом антимикробных пептидов [102]. Известно, что ИЛ-23 стимулирует дифференцировку и пролиферацию Т-клеток в Th17, которые в свою очередь продуцируют ИЛ-17. ИЛ-12 обладает способностью к регуляции дифференцировки наивных Т-клеток в Th1, а также дифференцировки CD8+ Т-клеток в зрелые цитотоксические Т-клетки [103, 104]. ИЛ-17 и ИЛ-22 относятся к эффекторным цитокинам, обладающим провоспалительным действием. Они определяются в повышенном количестве у больных АД и другими воспалительными заболеваниями, хотя точная их функция в патогенезе АД пока до конца не изучена. Так, в исследовании Batista и соавт. статистически значимое повышение уровня ИЛ-17 наблюдалось в коже и циркулирующей крови у 33 больных АД по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о присутствии нарушений в оси Th1/Th2/Th17 при АД [105, 106], возможно, стимулируемой дисбалансом секреции ИЛ-12 и ИЛ-23.

Устекинумаб – препарат из класса биологических агентов, представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, обладающие высоким сродством к субъединице p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Показанием к применению устекинумаба в настоящее время являются тяжелые формы псориаза и псориатического артрита [107]. Fernandez-Anton M. и соавт. изучил эффективность устекинумаба на примере 4 пациентов с тяжелыми формами АД, не отметивших эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами и фототерапии. Устекинумаб назначался по 45 мг на нулевой, четвертой неделях и затем каждые 12 недель. У всех пациентов наблюдалось выраженное клиническое улучшение после 2–3 введений препарата. Полный регресс высыпаний и зуда наблюдался у двух пациентов через 1 и 4 месяца после начала лечения устекинумабом, соответственно. В обоих случаях ремиссия сохранялась в течение 12 месяцев после первого введения препарата [108]. В настоящее время продолжают исследования эффективности устекинумаба в лечении больных тяжелыми формами АД.

Одним из активных участников межклеточных взаимодействий является молекула LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1), представляющая собой мембранный белок подсемейства β 2-интегринов. LFA-1 экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и других активированных клеток и взаимодействует со множеством потенциальных мишеней, включая молекулу

межклеточной адгезии ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule-1). ICAM-1 обнаруживается на мембранах эндотелиальных и антигенпрезентирующих клеток и играет важную роль в миграции Т-клеток в очаг воспаления, а также в формировании иммунологического синапса – комплекса молекул иммунной системы, обеспечивающих взаимодействие мембран антигенпрезентирующих клеток и эффекторных антигенспецифических Тh-лимфоцитов [109, 110].

Эфализумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител, специфически связывающийся с белковой структурой CD 11a (субъединицы адгезивной молекулы LFA-1). Эфализумаб ингибирует связывание LFA-1 с ICAM-1, тем самым препятствуя активации Т-клеток и их миграции через эндотелий в очаг воспаления. Показаниями к применению эфализумаба являются среднетяжелые и тяжелые формы бляшечного псориаза у взрослых. Но к настоящему времени доступны результаты исследований его применения в терапии АД. В экспериментальной работе Ohmura и соавт. была отмечена положительная динамика кожных проявлений АД у 24 мышей-моделей после введения антител против LFA-1 [111]. Позже в исследовании Takiguchi и соавт. было отмечено снижение индекса EASI на 50% и более у 6 из 10 пациентов с тяжелой формой АД на фоне приема эфализумаба. Препарат был предложен авторами в качестве возможной альтернативы существующей системной терапии [112]. Однако полученные результаты противоречили данным Ibler и соавт. Их ретроспективное исследование 11 случаев применения эфализумаба у больных АД констатировало отсутствие клинического эффекта или прогрессирования АД у 9 пациентов [113]. Более того, с 2009 г. эфализумаб не рекомендуется к применению Европейским медицинским агентством и управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов МЗ США (FDA) и был отозван с рынков США и стран Европы в связи с рядом случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии вследствие приема препарата [114].

Принимая во внимание роль адгезивных молекул в развитии воспаления, исследователи продолжают проводить работы по изучению этой группы белков. LFA-3 (Lymphocyte function-associated antigen 3) представляет собой адгезивный мембранный белок, экспрессирующийся на поверхности антигенпрезентирующих клеток. LFA-3 связывается с Т-клеточным поверхностным рецептором CD2 и обеспечивает адгезию Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками, инициируя дальнейшую активацию и пролиферацию Т-клеток [115]. Основываясь на данном механизме, был синтезирован препарат Алефацепт, рекомбинантный белок, содержащий фрагмент антигена клеточной адгезии LFA-3 и Fc-фрагменты иммуноглобулина. Алефацепт близок по механизму действия к эфализумабу, поскольку также воздействует на адгезию лейкоцитов [116]. Алефацепт связывается с рецептором CD2 посредством домена LFA-3 и, таким образом, воздействует на все клеточные популяции, экспрессирующие CD2. К ним относятся преимущественно Т-клетки и натуральные киллеры, а также небольшие популяции CD14+ дендритных клеток. По данным авторов, прием алефацепта приводит к неспецифическому снижению численности Т-клеток в коже и уменьшению выраженности воспаления [117].

Moul и соавт. провел исследование с участием 9 больных тяжелой формой АД, получавших алефацепт внутримышечно в дозе 30 мг 1 раз в неделю в течение 9 недель. Лечение переносилось больными хорошо, однако лишь у двух пациентов наблюдался выраженный клинический эффект [118]. Напротив, в исследовании Simon D. и соавт. у всех наблюдаемых 10 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД, получавших алефацепт в дозе 15 мг в неделю в течение 12 недель, наблюдалось значительное клиническое улучшение, которое сохранялось до окончания периода наблюдения в течение 22 недель. Кроме того, в биоптатах кожи больных регистрировалось выраженное снижение количества Т-клеток, В-клеток и эозинофилов, а также уменьшение экспрессии мРНК ИЛ-5 на 75%, ИЛ-31 – на 50%, ИЛ-10 и IFN γ – на 25% [119].

В 2003 г. алефацепт был одобрен FDA для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза в США, однако в 2011 г. был отозван с рынка в связи с появившимися данными о небезопасности лекарственного средства [115].

Одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний, в том числе дерматозов, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [120]. Однако вопрос применения блокаторов ФНО- α в терапии АД остается спорным. В доступной литературе имеется ограниченное количество публикаций, описывающих эффективность этанерцепта и инфликсимаба у больных АД. Более того, есть данные о развитии АД, индуцированного блокаторами ФНО- α [121, 122].

Этанерцепт представляет собой рекомбинантный препарат растворимого рецептора к ФНО- α с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG1, который препятствует связыванию ФНО- α с рецептором. Количество исследований применения этанерцепта у больных АД ограничено, а их результаты противоречивы. Rullan и соавт. отметил клинически значимое улучшение у двух больных АД, получавших этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг два раза в неделю [123]. Эти результаты не согласовываются с данными Вика и соавт., который не отметил положительной динамики у двух пациентов с еженедельным приемом этанерцепта в дозах 50 и 25 мг, в связи с чем лечение было прекращено на 8 и 12 неделях, соответственно [124].

Мировой опыт применения **инфликсимаба**, препарата химерных моноклональных антител против ФНО- α , при АД более широк по сравнению с этанерцептом. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела IgG1 с постоянным фрагментом молекулы IgG1 человека и вариабельной областью мышиных моноклональных антител.

В исследовании Jakobi и соавт. у 9 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД, которые получали инфликсимаб, наблюдалось значительное клиническое улучшение. Так, снижение показателей индекса EASI и шкалы оценки зуда на 2 неделе лечения составило в среднем 53% и 50%, соответственно. Однако, несмотря на успешность терапии на начальных этапах испытания, лишь у двоих пациентов сохранился клинический эффект до конца периода наблюдения. У остальных 7 пациентов лечение было приостановлено на 10, 14 и 30 неделях. При этом в 6 случаях из 7 было принято решение о прекращении приема препарата в связи со снижением

его эффективности. По мнению авторов, применение инфликсимаба в комбинации с низкими дозами другого иммунодепрессанта может повысить эффективность препарата и продлить ответ на терапию [125]. Такая методика успешно зарекомендовала себя в терапии других воспалительных заболеваний [126].

Одним из современных подходов к терапии хронических воспалительных заболеваний является применение ингибиторов малых молекул, в частности, фосфодиэстеразы 4 (PDE4). PDE4 – это фермент, участвующий в гидролизе циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), активно влияющего на сигнальную трансдукцию провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в клетке. Ранее было показано, что в лейкоцитах больных АД определяется повышенная активность PDE4 по сравнению со здоровыми людьми. Препарат апремиласт специфически блокирует PDE4, что ведет к повышению уровня цАМФ, повышению синтеза противовоспалительных цитокинов и частичному снижению экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО- α , ИФН γ , ИЛ-12p70, ИЛ-17, ИЛ-23 [127]. Апремиласт ингибирует транскрипцию провоспалительных цитокинов, дегрануляцию нейтрофилов, хемотаксис и адгезию к клеткам эндотелия. Препарат показан для лечения псориатического артрита и бляшечного псориаза средней степени тяжести [128].

В пилотном исследовании 2012 г. введение апремиласта в дозе 30 мг два раза в день 16 больным с АД привело к значительному снижению кожного зуда, улучшению показателей дерматологического индекса качества жизни и индекса EASI. Были отмечены хорошая переносимость препарата и отсутствие нежелательных эффектов [129]. В клинических испытаниях второй фазы у 10 пациентов с atopическим или аллергическим контактным дерматитом под влиянием введения премиласта в дозе 20 мг два раза в день определялось значительное снижение индекса IGA (Investigators Global Assessment) у 20%

пациентов. У 10% больных снижение индекса EASI превысило 75% и у 10% пациентов – 50% [130].

Заключение

Отсутствие ответа на стандартную иммуносупрессивную терапию и невозможность ее длительного применения обуславливают необходимость более глубокого и ясного понимания патогенеза АД с целью обнаружения новых терапевтических мишеней и внедрения фармакологических препаратов, которые отвечали бы требованиям безопасности и эффективности. К настоящему времени было предпринято значительное количество попыток разработки эффективной и безопасной альтернативы традиционной системной терапии АД среднетяжелого и тяжелого течения. Однако результаты проведенных работ неоднозначны и редко демонстрируют выраженный и стойкий клинический эффект. Различная по степени выраженности и нестойкая эффективность биологических препаратов, направленных против различных воспалительных патологических путей, отражает сложность патогенеза АД и указывает на необходимость прицельного поиска новых фармакологических генно-инженерных агентов. По мнению авторов, к наиболее перспективным в лечении АД среди биологических препаратов можно отнести блокатор субъединицы α -рецептора ИЛ-4R α – дупилумаб. Для введения в клинические рекомендации по АД биологических препаратов требуются дальнейшие клинические испытания. Высокая стоимость, потенциальные нежелательные явления и часто детский возраст целевой популяции при АД являются главными ограничивающими факторами в проведении исследований новых препаратов. Присутствие больных, «не отвечающих» на терапию дупилумабом, предполагает дальнейший поиск новых потенциальных мишеней для биологической терапии АД.

Клиническая гетерогенность atopического дерматита подразумевает сложный многоступенчатый патогенез с участием большого количества разнообразных биологически активных молекул. ■

Литература/References

1. Самсонов В. А., Знаменская Л. Ф., Резайкина С. Ю. и др. Патогенетические подходы к лечению atopического дерматита. *Materia Medica*. 2000;(1):50–59. [Samsonov V. A., Znamenskaya L. F., Rezajkina S. Yu. i dr. Patogeneticheskie podhody k lecheniyu atopicheskogo dermatita. *Materia Medica*. 2000;(1):50–59.]
2. Кубанова А. А., Прошутинская Д. В., Текучева Л. В., Авдиенко И. Н. Интегральный подход к наружной терапии atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;(1):20–26. [Kubanova A. A., Proshutinskaya D. V., Tekucheva L. V., Avdienko I. N. Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;(1):20–26.]
3. Аксенова О. И., Марченко В. Н., Монахов К. Н. Состояние вегетативной нервной регуляции у больных atopическим дерматитом. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(4):15–17. [Aksenova O. I., Marchenko V. N., Monahov K. N. Sostoyanie vegetativnoj nervnoj regulyacii u bol'nyh atopicheskim dermatitom. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2014;7(4):15–17.]
4. Мельников В. Л., Рыбалкин С. Б., Митрофанова Н. Н., Агейкин А. В. Некоторые клинко-эпидемиологические аспекты течения atopического дерматита на территории Пензенской области. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-5):936–940. [Mel'nikov V. L., Rybalkin S. B., Mitrofanova N. N., Agejkin A. V. Nekotorye kliniko-ehpidemiologicheskie aspekty techeniya atopicheskogo dermatita na territorii Penzenskoj oblasti. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;(10-5):936–940.]
5. Bissonnette R., Papp K. A., Poulin Y., et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902–911.
6. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483–1494.
7. Lam J., Friedlander S. F. Atopic dermatitis: a review of recent advances in the field. *Pediatric Health*. 2008;2(6):733–747.

8. DaVeiga S. P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(3):227–34.
9. Федеральные клинические рекомендации: Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii: Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. M.: Delovoy ehkspress, 2016.]
10. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. Под редакцией Беренбейна Б. А., Студницина А. А. М.: Медицина, 1989. [Differencial'naya diagnostika kozhnyh boleznej. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod redakciej Berenbejna B. A., Studnicina A. A. M.: Medicina, 1989.]
11. Балаболкин И. И. Аллергические заболевания у детей в районах с промышленным загрязнением. *Педиатрия.* 1995;74(4):59–60. [Balabolkin I. I. Allergicheskie zabolevaniya u detej v rajonah s promyshlennym zagryazneniem. *Pediatriya.* 1995;74(4):59–60.]
12. Böhm I., Bauer R. Th1 cells, Th2 cells and atopic dermatitis (in German). *Hautarzt.* 1997;48(4):223–227.
13. Brandt E. B., Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011;2(3):110.
14. Eyerich K., Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy.* 2013;68(8):974–982.
15. Сергеев Ю. В., Новиков Д. К., Караулов А. В., Сергеев А. Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2001;(3):61–73. [Sergeev Yu. V., Novikov D. K., Karaulov A. V., Sergeev A. Yu. Atopicheskiy dermatit: geterogennost' klinicheskikh form i raznoobrazie mekhanizmov patogeneza. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2001;(3):61–73.]
16. Репецкая М. Н. Аллергодерматозы у детей, проживающих в зонах влияния неблагоприятных экологических факторов в Перми. *Российский педиатрический журнал.* 2002;(5):12–15. [Repeckaya M. N. Allergodermatozu detej prozhivayushchih v zonah vliyaniya neblagopriyatnyhehologicheskikh faktorov v Permi. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal.* 2002;(5):12–15.]
17. Кожевникова Т. Н., Сапожников В. Г., Томаева М. А. Распространенность симптомов атопических заболеваний у детей в условиях промышленного города. Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2004. С. 31. [Kozhevnikova T. N., Sapozhnikov V. G., Tomaeva M. A. Rasprostranennost' simptomov atopicheskikh zabolevanij u detej v usloviyah promyshlennogo goroda. *Tretij Rossijskij kongress "Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj hirurгии".* M., 2004. S. 31.]
18. Торопова Н. П., Сорокина К. Н., Лепешкова Т. С. Атопический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(6):50–59. [Tropova N. P., Sorokina K. N., Lepeshkova T. S. Atopic dermatitis in children and adolescents: Evolution of views on the pathogenesis and therapeutic approaches. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2014;17(6):50–59.]
19. Jordan H. F., Todd G., Sinclair W., Green R. J. Aetiopathogenesis of atopic dermatitis. *S Afr Med J.* 2014;104(10):706–709.
20. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy ClinImmunol.* 2012;129:879–886.
21. Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365:1315–1327.
22. Bisgaard H., Simpson A., Palmer C. N. et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *P LoS Med.* 2008;5(6):e131.
23. Schuttelaar M. L., Kerkhof M., Jonkman M. F. et al. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and interaction with cat exposure. *Allergy.* 2009;64:1758–1765.
24. McLean W. H., Palmer C. N., Henderson J. et al. Filaggrin variants confer susceptibility to asthma. *J Allergy ClinImmunol.* 2008;121:1294–1295.
25. Thyssen J. P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy ClinImmunol.* 2014;134:792–799.
26. Левашева С. В., Эткина Э. И., Гурьева Л. Л. и др. Мутации гена филлагрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей. *Лечащий врач.* 2016;(1):24–26. [Levasheva S. V., Etkina E. I., Gur'eva L. L. i dr. Mutacii gena filaggrina kak faktor narusheniya regulyacii ehpidermal'nogo bar'era u detej. *Lechashchij vrach.* 2016;(1):24–26.]
27. Руководство по гистологии: в 2-х т. Под. ред. П. К. Данилова. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2011. [Rukovodstvo po gistologii: v 2-h t. Pod. red. R. K. Danilova. Sankt-Peterburg: SpecLit, 2011.]
28. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A. D., McLean W. H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 9):1285–94.
29. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции. *Журнал дерматовенерологии и косметологии.* 2002;(2):10–13. [Araviskaya E. R., Sokolovskij E. V. Suhost' kozhi. Prichiny vznikhoveniya. Principy korrekcii. *Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologii.* 2002;(2):10–13.]
30. Thyssen J. P. Atopic dermatitis, filaggrin mutations and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):233–234.
31. Leung D. Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62(2):151–161.
32. Peng W., Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):566–574.
33. Кохан М. М., Кузкин И. А., Базарный В. В. Атопический дерматит и злокачественные лимфомы кожи. *Аллергология и иммунология.* 2000;1(2):72. [Kohan M. M., Kuklin I. A., Bazarnyj V. V. Atopicheskiy dermatit i zlokachestvennye limfomy kozhi. *Allergologiya i immunologiya.* 2000;1(2):72.]
34. Боровик Т. Э., Макарова С. Г., Дарчия С. Н. и др. Кожа как орган иммунной системы. *Педиатрия.* 2010;89(2):132–136. [Borovik T. E., Makarova S. G., Darchiya S. N. i dr. Kozha kak organ immunoj sistemy. *Pediatriya.* 2010;89(2):132–136.]
35. Clark R. A., Chong B., Mirchandani N. et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunology.* 2006;176:4431–4439.
36. Deleuran M., Hvid M., Kemp K. et al. IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *ChemImmunol Allergy.* 2012;96:45–49.
37. Howell M. D., Fairchild H. R., Kim B. E. et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2248–2258.
38. Morizane S., Yamasaki K., Kajita A. et al. Th2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *J Allergy ClinImmunol.* 2012;130:259–261
39. Danso M. O., van Drongelen V., Mulder A. et al. TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol.* 2014;134:1941–1950.
40. Howell M. D., Parker M. L., Mustelin T., Ranade K. Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis. *Allergy.* 2015;70(8):887–896.
41. Williams M. R., Gallo R. L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:65.
42. Czarnowicki T., Malajian D., Shemer A. et al. Skin-homing and systemic T-cell subsets show higher activation in atopic dermatitis versus psoriasis. *J Allergy ClinImmunol.* 2015;136(1):208–211.
43. Czarnowicki T., Gonzalez J., Shemer A. et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy ClinImmunol.* 2015;136(1):104–115.e7.

44. Brauweiler A. M., Goleva E., Leung D. Y. Th2 cytokines increase Staphylococcus aureus alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *J Invest Dermatol.* 2014;134:2114–2121.
45. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1151–1160.
46. Kong H. H., Oh J., Deming C. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22:850–859.
47. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K. et al. Dysbiosis and Staphylococcus aureus colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity.* 2015;42:756–766.
48. Каюмова Л. Н., Бакер С., Брускин С.А. и др. Современные представления об эпигенетических механизмах формирования atopического дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(4):42–50. [Kayumova L.N., Baker S., Bruskin S.A. i dr. Modern concepts of the epigenetic mechanisms of atopic dermatitis formation. *Russian journal of skin and venereal diseases* 2014;17(4):42–50.]
49. Ханбабян А. Б., Каюмова Л. Н., Кочергин Н. Г. Некоторые аспекты патогенеза и терапии atopического дерматита. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(2):17–20. [Hanbalyan A. B., Kayumova L. N., Kochergin N. G. Some aspects in the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej.* *Russian journal of skin and venereal diseases* 2014;17(2):17–20.]
50. Zhang B. X., Lyu J. C., Liu H. B. et al. Attenuation of peripheral regulatory T-cell suppression of skin-homing CD8+T cells in atopic dermatitis. *Yonsei Med J.* 2015;56(1):196–203.
51. Phytian-Adams A. T., Cook P. C., Lundie R. J. et al. CD11c depletion severely disrupts Th2 induction and development in vivo. *J Exp Med.* 2010;207:2089–2096.
52. Hammad H., Plaantinga M., Deswarte K. et al. Inflammatory dendritic cells-not basophils- are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *J Exp Med.* 2010;207:2097–2011.
53. Spergel J., Schneider L. Atopic dermatitis. *The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology.* 1999;1(1). URL: <http://ispub.com/IJAAI/1/1/3902>
54. Boguniewicz M., Leung D. Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;242:233–246.
55. Kubo A., Nagao K., Yokouchi M. et al. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med.* 2009;206:2937–2246.
56. Yoshida K., Kubo A., Fujita H. et al. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis. *J Allergy ClinImmunol.* 2014;134:856–864.
57. Tang T. S., Bieber T., Williams H. C. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy ClinImmunol.* 2014;133:1615–1625.
58. Reekers R., Bushe M., Wittmann M. et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy ClinImmunol.* 1999;104:466–472.
59. Werfel T., Ahlers G., Schmidt P. et al. Milk-responsive atopic dermatitis is associated with a casein-specific lymphocyte response in adolescent and adult patients. *J Allergy ClinImmunol.* 1997;99:124–133.
60. Yoo J., Omori M., Gyarmati D. et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med.* 2005;202:541–549.
61. Oyoshi M. K., Larson R. P., Ziegler S. F. et al. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy ClinImmunol.* 2010;126:976–984.
62. Suarez-Farinas M., Tintle S.J., Shemer A. et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:954–964.
63. Gittler J. K., Shemer A., Suarez-Farinas M. et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1344–1354.
64. Wang Y. H., Angkasekwinai P., Lu N. et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med.* 2007;204:1837–1847.
65. Hvid M., Vestergaard C., Kemp K. et al. IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? *J Invest Dermatol.* 2011; 131:150–157.
66. Nakajima S., Kiton A., Egawa G. et al. IL-17A as an inducer atopic dermatitis models. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2122–2130.
67. Otsuka A., Kabashima K. Mast cells are required for full expression of allergen/SEB-induced skin inflammation. *J Invest Dermatol.* 2013;70:131–140.
68. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K. B. et al. Staphylococcus d-toxin induces. *Nature.* 2013;503:397–401.
69. Novak N., Peng W. M., Bieber T. et al. FcεRI stimulation promotes the differentiation of histamine receptor 1-expressing inflammatory macrophages. *Allergy.* 2013;68:454–461.
70. Luger T., De Raeye L., Gelmetti C. et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: From medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol.* 2013;23(6):758–766.
71. Ревякина В. А. Современные подходы к наружной терапии atopического дерматита у детей. *Лечащий врач.* 2010;10(1):23–26. [Revyakina V. A. Sovremennyye podkhody k naruzhnoy terapii atopicheskogo dermatita u detei. *Lechashchii vrach.* 2010;10(1):23–26.]
72. Sidbury R., Davis D. M., Cohen D. E. et al; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):327–349.
73. Roekevich E., Spuls P. I., Kuester D. et al. Efficacy and safety of systemic treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systemic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133 (2):429–438.
74. Fernández-Antón Martínez M. C., Leis-Dosil V., Alfageme-Roldán F. et al. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(7):624–628.
75. Heil P. M., Maurer D., Klein B. et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(12):990–998.
76. Iyengar S. R., Hoyte E. G., Loza A. et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(1):89–93.
77. Krathen R. A., Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:338–340.
78. Hotze M., Baurecht H., Rodríguez E. et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy.* 2014;69(1):132–135.
79. Гильдеева Г. Н., Кудлай Д. А., Лукьянов С. В. Механизмы действия ритуксимаба. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015;78(12):51–56. [Gil'deeva G. N., Kudlaj D. A., Luk'yanov S. V. Mekhanizmy dejstviyarituksimaba. *EHksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2015;78(12):51–56]
80. Leandro M. J., Edwards J. C. W., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:883–888.
81. Edwards J. C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572–2581.

82. Lipsky P. E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nature Immunol.* 2001;2:764–766.
83. Silverman G. J. Anti-CD20 therapy and autoimmune disease: therapeutic opportunities and evolving insights. *Front Biosci.* 2007;12:2194–2206.
84. Jirapongsananuruk O., Hofer M. F., Trumble A. E. et al. Enhanced expression of B7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J Immunol.* 1998;160:4622–4627.
85. Takemura S., Klimiuk P. A., Braun A. et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol.* 2001;167:4710–4718.
86. Simon D., Hösl S., Kostylina G. et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):122–128.
87. Sedivá A., Kayserová J., Vernerová E. et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1515–1516;1516–1517 (author reply). DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.007
88. Montes-Torres A., Llamas-Velasco M., Pérez-Plaza A. et al. Biological Treatments in Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2015;4(4):593–613.
89. Bao L., Zhang H., Chan L. S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013;2(3):e24137.
90. Hamilton J. D., Ungar B., Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy.* 2015;7(10):1043–1058.
91. Sehra S., Yao Y., Howell M. D. et al. IL-4 regulates skin homeostasis and the predisposition toward allergic skin inflammation. *J Immunol.* 2010;184(6):3186–3190.
92. Hijnen D., De Bruin-Weller M., Oosting B. et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2):334–340.
93. Kakinuma T., Nakamura K., Wakugawa M. et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(3):535–541.
94. Hamilton J. D., Suárez-Fariñas M., Dhingra N. et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1293–1300.
95. Beck L. A., Thaçi D., Hamilton J. D. et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130–139.
96. Auriemma M., Vianale G., Amerio P., Reale M. Cytokines and T cells in atopic dermatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(1):37–44.
97. Grimstad O., Sawanobori Y., Vestergaard C. et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: A model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2009;18(1):35–43.
98. Nobbe S., Dziunycz P., Mühleisen B. et al. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):24–28.
99. Takaoka A., Arai I., Sugimoto M. et al. Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis. *Exp Dermatol.* 2006;15(3):161–167.
100. Nemoto O., Furue M., Nakagawa H. et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):296–304.
101. Dillon S. R., Sprecher C., Hammond A. et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;5(7):752–760.
102. Simon D., Aeberhard C., Erdemoglu Y., Simon H. U. Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis. *Allergy.* 2014;69(1):125–131.
103. Puya R., Alvarez-López M., Velez A. et al. Treatment of severe refractory adult atopic dermatitis with ustekinumab. *Int J Dermatol.* 2012;51(1):115–116.
104. Смольяникова В. А., Кубанова А. А., Чикин В. В., Карамова А. Э. Формирование воспаления и зуда у больных atopическим дерматитом и псориазом. Оценка экспрессии нейротрофинов и нейропептидов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;(6):77–85. [Smol'yannikova V. A., Kubanova A. A., Chikin V. V., Karamova A. E. Inflammation and itching in patients suffering from atopic dermatitis and psoriasis. Assessment of the expression of neurotrophins and neuropeptides. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014;(6):77–85.]
105. Batista D. I., Perez L., Orfali R. L. et al. Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1091–1095.
106. Koga C., Kabashima K., Shiraiishi N. et al. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(11):2625–2630.
107. Fathi R., Armstrong A. W. The Role of Biologic Therapies in Dermatology. *Med Clin North Am.* 2015;99(6):1183–1194.
108. Fernández-Antón Martínez M. C., Alfageme Roldán F., Ciudad Blanco C., Suárez Fernández R. Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: a preliminary report of our experience with 4 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(3):312–313.
109. Arden-Jones M. R., Black A. P., Ogg G. S. Anti-lymphocyte function associated antigen-1 inhibits T-helper 2 function of human allergen-specific CD4+ T cells. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):456–462.
110. Горячева Т. А., Самсонов В. А., Катунина О. Р. Клинико-иммуноморфологический анализ изменений содержания ключевых эффекторных клеток воспалительного инфильтрата кожи больных atopическим дерматитом под действием узкополосного (311 нм) спектра ультрафиолета. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;(6):52–58. [Goryacheva T. A., Samsonov V. A., Katunina O. R. Clinical, immune and morphologic analysis of changes in the key effector cells in the skin inflammatory infiltrate in patients with atopic dermatitis exposed to a narrow Wband (311 nm) uv spectrum. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2009;(6):52–58.]
111. Ohmura T., Konomi A., Satoh Y. et al. Suppression of atopic-like dermatitis by treatment with antibody to lymphocyte function-associated antigen-1 in NC/Nga mouse. *Eur J Pharmacol.* 2004;504(1–2):113–117.
112. Takiguchi R., Tofte S., Simpson B. et al. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):222–7.
113. Ibler K., Dam T. N., Gniadecki R. et al. Efalizumab for severe refractory atopic eczema: retrospective study on 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(7):837–839.
114. Kothary N., Diak I. L., Brinker A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):546–551.
115. Ibler K. S., Jemec G. B. Novel investigational therapies for atopic dermatitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(1):61–68.
116. Корсакова Ю. Л. Перспективы применения нового препарата устекинумаба в терапии псориаза и псориатического артрита. *Доктор.Ру.* 2013;(6):62–69. [Korsakova Yu. L. Perspektivy primeneniya novogo preparata ustekinumaba v terapii psoriaza i psoriaticheskogo artrita. *Doktor.Ru.* 2013;(6):62–69.]
117. Darsow U., Behrendt H., Ring J. (eds). *New Trends in Allergy and Atopic Eczema.* Karger Medical and Scientific Publishers, 2012.
118. Moul D. K., Routhouska S. B., Robinson M. R., Korman N. J. Alefacept for moderate to severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):984–989.
119. Simon D., Wittwer J., Kostylina G. et al. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):423–424.

120. Harskamp C. T., Armstrong A. W. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2013;32(3):132–139.
121. Lebas D., Staumont-Sallé D., Solau-Gervais E. et al. Cutaneous manifestations during treatment with TNF-alpha blockers: 11 cases (in French). *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134(4 Pt 1):337–342.
122. Mangge H., Gindl S., Kenzian H., Schauenstein K. Atopic dermatitis as a side effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2506–2507.
123. Rullan P., Murase J. Two cases of chronic atopic dermatitis treated with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(9):873–876.
124. Buka R. L., Resh B., Roberts B. et al. Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):358–359.
125. Jacobi A., Antoni C., Manger B. et al. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):522–526.
126. Farhangian M. E., Feldman S. R. Immunogenicity of biologic treatments for psoriasis: therapeutic consequences and the potential value of concomitant methotrexate. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(4):285–294.
127. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(12):1583–1590.
128. Gooderham M., Papp K. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on Apremilast. *Bio Drugs.* 2015;29(5):327–239.
129. Samrao A., Berry T. M., Goreski R., Simpson E. L. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol.* 2012;148(8):890–897.
130. Volf E. M., Au S. C., Dumont N. et al. A phase 2, open-label, investigator-initiated study to evaluate the safety and efficacy of apremilast in subjects with recalcitrant allergic contact or atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2012 Mar;11(3):341-346.
131. Bissonnette R., Papp K.A., Poulin Y., Gooderham M., Raman M., Mallbris L. et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):902–911.
132. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013;70(1):3–11.

Информация об авторах

А. А. Кубанова – д.м.н., профессор, академик РАН, директор, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

А. А. Кубанов – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора по научной работе, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России

А. Э. Карамова* – к.м.н., заведующая отделом дерматологии, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

Д. В. Прошутинская – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской дерматологии, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-47-51

Гнойный гидраденит. Часть I

Родионов А. Н.¹, Скрек С. В.^{1, 2}, Соболев А. В.³, Юновидова А. А.², Чернова Л. Р.², Волькенштейн П.⁴

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России 195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

² Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна 191123, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Рылеева, д. 24

³ Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава России 194291, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28

⁴ Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор 94000, Франция, Кретей, ул. du Maréchal de Lattre de Tassigny, д. 51

До недавнего времени патогенез гнойного гидраденита являлся малоизученной и нерешенной проблемой, что неизменно создавало трудности в терапии этого заболевания. Зачастую тяжелое рецидивирующее течение, высокая частота встречаемости и отсутствие эффективного лечения предопределили актуальность проблемы и обусловили научно-практический интерес ученых всего мира в этой области. Последние данные свидетельствуют о существенной роли в развитии заболевания воспалительных молекул DAMP и активации врожденного иммунитета, связанного с Th17-лимфоцитами. Немаловажную роль в развитии гнойного гидраденита также играет нарушение передачи клеточного сигнала Notch-пути.

Ключевые слова: **гнойный гидраденит, Notch-путь, Th17-клетки, γ -секретаза**

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

Для цитирования: Родионов А. Н., Скрек С. В., Соболев А. В., Юновидова А. А., Чернова Л. Р., Волькенштейн П. Гнойный гидраденит. Часть I. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):47–51. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-47-51

Purulent Hidradenitis. Part I

Anatolij N. Rodionov¹, Sergej V. Skrek^{1,2}, Aleksej V. Sobolev³, Anastasija A. Yunovidova², Lyudmila R. Chernova², Pier Wolkenstein⁴

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russian Federation
Piskarevsky prospect, 47, St. Petersburg, 195067, Russian Federation

² The Pierre Wolkenstein French Dermatological Clinic
Ryleeva str., 24, St. Petersburg, 191123, Russian Federation

³ Research Institute of Medical Mycology named after P. N. Kashkin, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russian Federation
Santiago de Cuba str., 1/28, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

⁴ Dermatological Service of the Henri Mondor University Hospital
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 51, Créteil, 94000, France

Until recently, the pathogenesis of purulent hidradenitis was a little- and sporadically studied issue, which invariably created difficulties in the therapeutic treatment of this disease. Its often severe recurrency rate, high incidence and the lack of effective treatment have predetermined the urgency of the problem and raised the scientific and practical interest in this field among the scientists worldwide. Recent data indicate a significant role of damage-associated molecular patterns (DAMP) and the activation of congenital immunity, associated with Th17 lymphocytes, in the development of inflammatory disease. Likewise, the violation of the transmission of the cellular Notch signaling pathway plays an important role in the development of purulent hidradenitis.

Keywords: purulent hidradenitis, Notch signaling pathway, Th17 cells, γ -secretase

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Rodionov A. N., Skrek S. V., Sobolev A. V., Yunovidova A. A., Chernova L. R., Pier Wolkenstein. Purulent Hidradenitis. Part I. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):47–51.
DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-47-51

Введение

Гнойный гидраденит (син.: инверсные акне, болезнь Вернея) – это хроническое рецидивирующее заболевание кожи, характеризующееся развитием аутоиммунного воспаления инфундибулярной части волосяного фолликула и апокриновых желез, локализованных в крупных складках (аксиллярная область, верхняя треть передней бедренной области, перинеальная область). Клинически заболевание проявляется образованием глубоких болезненных абсцедирующих узлов, свищей и гипертрофических рубцов. Частота встречаемости гнойного гидраденита составляет 4% в общей популяции с гендерным преобладанием у женщин [1, 2].

Ключевыми событиями в развитии гнойного гидраденита являются нарушение дифференцировки кератиноцитов терминальной части волосяного влагалища и выработка ими кератина, способствующего формированию эпидермальных кист. Менее значимыми в патогенезе заболевания являются ингибирование дифференцировки клеток сальных желез и подавление пролиферативной активности клеток волосяного матрикса. Обтурация волосяного фолликула кератиновыми массами впоследствии приводит к развитию аутоиммунного воспаления с участием Th17-лимфоцитов. Степень аутоиммунного воспаления определяется количеством этих клеток в очаге поражения. Дифференцировка и увеличение количества Th17-лимфоцитов в значительной степени зависят от выработки цитокинов IL-1, TGF-β, IL-23, IL-6, IL-21, TNF-α [3, 4]. В свою очередь, продукция этих цитокинов осуществляется инфламмасомами – специфичными органеллами, находящимися внутри макрофагов и активированными на их поверхности Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLR) (рис .1).

Конкретной причиной гиперпродукции кератина в инфундибулярной части волосяного аппарата и его окклюзии является нарушение каскада реакций клеточного вза-



Рис. 2. Альфред Луи Арманд Вельпо (1795–1867). Хирург, впервые описавший клинические признаки гнойного гидраденита

имодействия, ведущее значение в которых неоспоримо принадлежит пути сигнальной трансдукции Notch [5, 6].

Роль апокриновых желез в патогенезе гнойного гидраденита уже не вызывает сомнений, однако требует более детального изучения.

Лечение гнойного гидраденита является одной из актуальных задач в практике врача-дерматолога, а слабый клинический ответ на проводимую антибактериальную терапию объясняется недостаточной компетенцией в понимании патогенеза этой проблемы.

История

Первые упоминания о гнойном гидрадените принадлежат Альфреду Луи Арманду Вельпо (1795–1867) – французскому хирургу (рис. 2). В далеком 1839 г. он описал клинические признаки заболевания, характеризующегося появлением гнойных абсцессов в аксиллярной и перинеальной областях, а также в области инфрамаммарных складок [7]. В 1854 г. другому французскому хирургу Аристиду Вернею (1823–1895) (рис. 3) удалось объяснить феномен сочетания гнойного поражения крупных складок кожи и воспаления апокриновых желез, анатомические особенности которых были описаны лишь через 13 лет [8]. Уже позже, в 1955 г. американский дерматолог Шелли подтвердил эту теорию о патогенезе и доказал, что первичным событием в развитии заболевания являются не бактерии, а непосредственно закупорка апокриновых желез. Гипотеза о механизме развития заболевания была полностью обоснована и подтверждена Г. Клигманом и А. Плевигом. Именно они в 1975 г. объединили в одну группу несколько нозологий и анонсировали термин «синдром окклюзии волосяного фолликула» [9]. В последующем группа болезней, объединяющая кон-

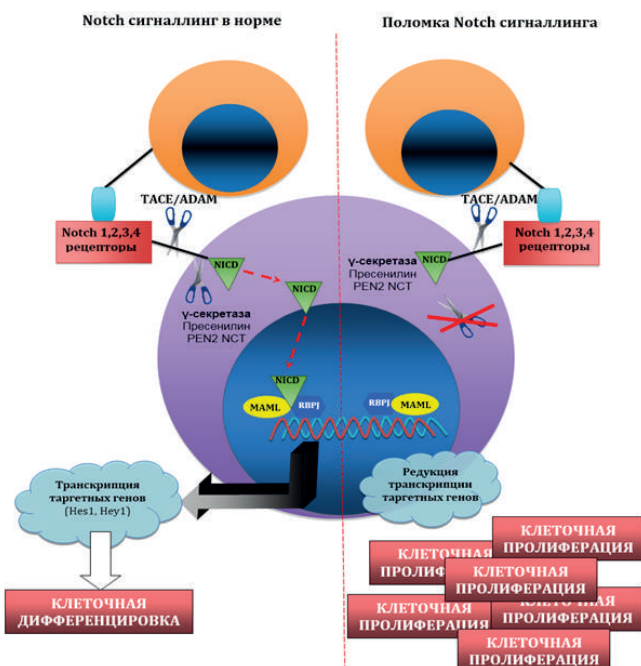


Рис. 1. Поломка γ-секретазы и Notch-пути передачи сигнала при гнойном гидрадените

глобальные акне, декартевирующий фолликулит, гнойный гидраденит и пилонидальную кисту, дополнилась еще несколькими заболеваниями, характеризующимися обтурацией волосяного аппарата. В современной дерматологии этот термин заменен на более точный «инверсные акне».

Патогенез

Инициация сигнала клеточного пути с участием четырех типов Notch-рецептора начинается его взаимодействием с пятью лигандами: Jagged 1, 2 и Delta-like proteins 1, 3, 4. Расщепление внеклеточной части (S2) рецептора Notch происходит при помощи металлопротеиназы ADAM 10 [10]. Внеклеточное расщепление дает начало следующему этапу – внутриклеточному (S3) расщеплению γ -секретазой рецептора Notch. Разрушение Notch-рецептора внутри клетки ведет к образованию его внутриклеточной части – NICD. Внутри ядра NICD вступает во взаимодействие с RBP-J, и их союз формирует транскрипционный комплекс [11]. Образованный комплекс активирует внутри ядра транскрипционные гены *HES* и *HEY*, которые угнетают клеточную пролиферацию. В случае поломки генов Notch-пути, кодирующих γ -секретазу, – никастрин (*NCSTN*) и пресенилины (*PSEN1*, *PSEN2*) – происходит нарушение расщепления Notch-рецептора трансмембранной протеазой, что в свою очередь приводит к редуцированию *HES* и *HEY*. Утрата транскрипционных генов приводит к неконтролируемой избыточной пролиферации клеток в верхних отделах волосяного аппарата и в дальнейшем к его закупорке богатыми кератином эпидермальными роговыми кистами [12, 13]. Последующая иммунная дисрегуляция вызывает сильное воспаление,

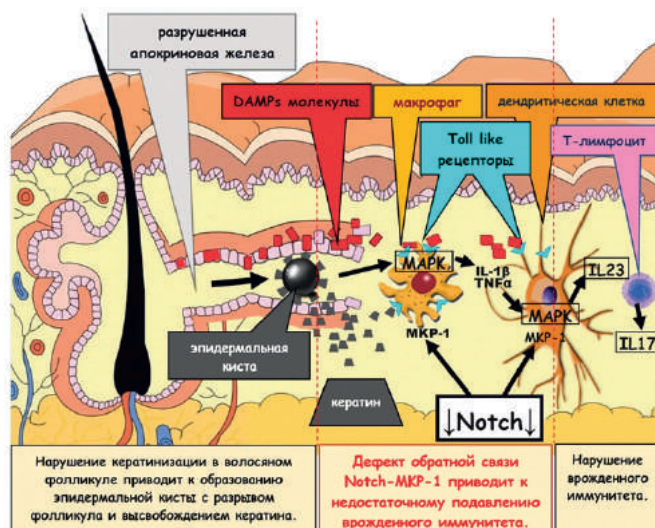


Рис. 4. Нарушения передачи сигнала в Notch-пути приводят к неконтролируемой дифференцировке клеток в стенках волосяных фолликулов и апокриновых желез, что неизменно ведет к разрушению наружного волосяного влагалища. Развивающееся в результате этих событий асептическое воспаление генерирует неконтролируемый иммунный ответ, который в свою очередь акцентируется активацией DAMP-молекул, активизирующих TLR на поверхности макрофагов и дендритических клеток. Кроме этого, мембраны иммунокомпетентных клеток чувствительны также к воздействию кератиновых волокон, сформированных разрушенными эпидермальными кистами

которое лишь дополняется бактериальными агентами и развитием мощного септического воспаления (рис. 4).

Кроме этого, установлено, что Notch-путь играет роль регулятора в поддержании гомеостаза кожи, формируя перекрестные помехи передачи внутриклеточного сигнала с Sonic Hedgehog, β -катенином, p63 [14, 15]. Известно также, что Notch-путь контролирует эпителиальную дифференцировку клеток волосяного фолликула и иммунокомпетентных клеток в очаге поражения [5, 16]. Повреждение в Notch-пути деблокирует клеточный контроль, что ведет к развитию аутоиммунного воспаления и значительному увеличению эпителиальных кератиноцитов.

В норме Notch1 индуцирует протеин p21, ограничивающий численность популяции кератиноцитов и стволовых клеток, подавляя их дифференцировку. Нарушение передачи сигнала в Notch-пути мешает взаимодействию Notch и p21, оставляя последний интактным. Исключение влияния p21 на процесс дифференцировки стволовых клеток и кератиноцитов [17] неизменно приводит к увеличению числа клеток и развитию воспаления.

Нормальная передача сигнала в Notch-пути имеет решающее значение в инактивации TLR, инициирующих воспаление. Поломка γ -секретазы и дестабилизация Notch-пути способствуют постоянной активации TLR, внутриклеточному появлению инфламмасом, а также увеличению гистиоцитов в клеточном инфильтрате у больных гнойным гидраденитом [3]. Стимуляция TLR вызывает продукцию значительного количества IL-23 – провоспалительного медиатора, продуцируемого макрофагами и участвующего в дифференцировке наивных T клеток в Th17-лимфоциты [18], обнаруживаемые в реакционном инфильтрате кожного биоптата больных гнойным гидраденитом. Увеличение популяции Th17-лимфоцитов приводит к гиперпродукции IL-17, мобилизирующего нейтрофилы в периферических



Рис. 3. Аристид Верней (1823–1895). Впервые объяснил ключевые звенья патогенеза гнойного гидраденита

тканях и повышающего их выживаемость [19]. Таким образом, ключевую роль в TLR-опосредованном пути играют макрофаги, моноциты, дендритические клетки, усиливая дифференциацию Th17-лимфоцитов [20].

И наконец, еще один каскад реакций, в котором Notch-путь играет ключевую роль. В норме Notch блокирует активацию клеточного пути MAPK (Ras–Raf–MEK–ERK), основными участниками которого являются JNK и ERK 1, 2 [21]. Именно они участвуют в биосинтезе провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α . Блокатором MAPK-пути посредством специфического дефосфорилирования является MKP-1. Взаимодействие MKP-1 и Notch-пути индуцирует блокаду MAPK-пути, в то время как поломка γ -секретазы и недостаточность Notch-пути

приводят к безудержному росту клеток из-за постоянной трансдукции импульса от мембраны клетки к ядру.

Выводы

1. Гнойный гидраденит является частью группы синдромов с участием Th17-лимфоцитов и аутоиммунного воспаления.

2. Notch-путь оказывает непосредственное влияние на адгезию, эпидермальную дифференцировку, эпидермальный барьер, коммунцирование иммунных реакций и дисбаланс эпителия, который приводит к аутоиммунному воспалению с участием Th17-клеток.

3. Поломка в генах никастрина (NCSTN) и пресенилинов (PSEN1, PSEN2) ведет к утрате функции γ -секретазы и поломке Notch-пути. ■

Литература/References

1. Dufour D. N., Emtestam L., Jemec G. B. Hidradenitis Suppurativa: a Common and Burdensome, Yet Under-recognised, Inflammatory Skin Disease. *Postgrad. Med. J.* 2014;90(1062):216–221.
2. Jemec G. Hidradenitis Suppurativa. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(2):158–164.
3. Schlapbach C., Haenni T., Yawalkar N., Hunger R. E. Expression of the IL-23/Th17 Pathway in Lesions of Hidradenitis Suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011;65(4):790–798.
4. van der Zee H. H., de Ruyter L., van den Broecke D. G. et al. Elevated Levels of Tumour Necrosis Factor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β and IL-10 in Hidradenitis Suppurativa Skin: a Rationale for Targeting TNF- α and IL-1 β . *Br. J. Dermatol.* 2011;164(6):1292–1298.
5. Rangarajan A., Talora C., Okuyama R. et al. Notch Signaling is a Direct Determinant of Keratinocyte Growth Arrest and Entry into Differentiation. *EMBO J.* 2001;20(13):3427–3436.
6. Pan Y., Lin M. H., Tian X. et al. Gamma-Secretase Functions through Notch Signaling to Maintain Skin Appendages but is not Required for Their Patterning or Initial Morphogenesis. *Dev. Cell.* 2004;7(5):731–743.
7. Velpeau A. Dictionnaire de Médecine, un Répertoire Général des Sciences Médicales. 2nd éd. Paris: Bechet jeune, 1839–1845. Vol. 2. P. 91; Vol. 3. P. 304; Vol. 19. P. 1.
8. Verneuil A. Études sur les Tumeurs de la Peau et Quelques Maladies des Glandes Sudoripares. *Arch. Gen. Med.* 1854;4:447–468, 693–704.
9. Plewig G., Kligman A. M. Acne: Morphogenesis and Treatment. Berlin: Springer-Verlag, 1975. P. 192–193.
10. Selkoe D., Kopan R. Notch and Presenilin: Regulated Intramembrane Proteolysis Links Development and Degeneration. *Annu. Rev. Neurosci.* 2003;26:565–597.
11. Kwon S. M., Alev C., Lee S. H., Asahara T. The Molecular Basis of Notch Signaling: a Brief Overview. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012;727:1–14.
12. von Laffert M., Helmbold P., Wohlrab J. et al. Hidradenitis Suppurativa (Acne Inversa): Early Inflammatory Events at Terminal Follicles and at Interfollicular Epidermis. *Exp. Dermatol.* 2010;19(6):533–537.
13. Fisman S., Ingvarsson G., Moseng D. et al. A Clinical-Pathological Review of Hidradenitis Suppurativa: Using Immunohistochemistry One Disease Becomes Two. *APMIS.* 2012;120(6):433–440.
14. Okuyama R., Tagami H., Aiba S. Notch Signaling: Its Role in Epidermal Homeostasis and in the Pathogenesis of Skin Diseases. *J. Dermatol. Sci.* 2008;49(3):187–194.
15. Yuan J. S., Kousis P. C., Suliman S. et al. Functions of Notch Signaling in the Immune System: Consensus and Controversies. *Annu. Rev. Immunol.* 2010;28:343–365.
16. Auderset F., Coutaz M., Tacchini-Cottier F. The Role of Notch in the Differentiation of CD4⁺ T Helper Cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2012;360:115–134.
17. Zhang Q., Wang C., Liu Z. et al. Notch Signal Suppresses Toll-like Receptor-triggered Inflammatory Responses in Macrophages by Inhibiting Extracellular Signal-regulated Kinase 1/2-mediated Nuclear Factor κ B Activation. *J. Biol. Chem.* 2012;287(9):6208–6217.
18. Melnik B. C., Plewig G. Impaired Notch Signaling: the Unifying Mechanism Explaining the Pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa (Acne Inversa). *Br. J. Dermatol.* 2013;168(4):876–878.
19. Wakura Y., Ishigame H., Saijo S., Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity.* 2011;34(2):149–162.
20. Hunger R. E., Surovy A. M., Hassan A. S. et al. Toll-Like Receptor 2 Is Highly Expressed in Lesions of Acne Inversa and Colocalizes With C-Type Lectin Receptor. *Br. J. Dermatol.* 2008;158(4):691–697.
21. Wang X., Liu Y. Regulation of Innate Immune Response by MAP Kinase Phosphatase-1. *Cell. Signal.* 2007;19(7):1372–1382.

Информация об авторах

Анатолий Николаевич Родионов – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России

Сергей Владиславович Скрек – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России

Алексей Владимирович Соболев – д.м.н., профессор кафедры, Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава России

Анастасия Александровна Юновидова – врач-дерматовенеролог, Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна

Пьер Волькенштейн – заведующий кафедрой, Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63

Эффективность и безопасность препарата VCD-085 – оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования

Самцов А. В.¹, Хайрутдинов В. Р.¹, Бакулев А. Л.², Кубанов А. А.³, Карамова А. Э.³, Артемьева А. В.⁴, Коротаева Т. В.⁵

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

² Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России
410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

³ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

⁴ ЗАО «БИОКАД»
198515, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

⁵ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой
115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Исследования последних лет подтверждают важную роль интерлейкина-17 (ИЛ-17) в развитии псориаза. Ингибирование данного цитокина приводит к значимому улучшению в течении заболевания. Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» был разработан инновационный препарат VCD-085 – моноклональное антитело против ИЛ-17. В настоящей статье изложены ключевые результаты II фазы клинического испытания этого лекарственного средства у больных псориазом.

Материалы и методы

Проведено международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата VCD-085 больным среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в 4 группы: группа 1 получала препарат VCD-085 в дозе 40 мг, группа 2 – в дозе 80 мг, группа 3 – в дозе 120 мг и группа 4 получала плацебо. Введение VCD-085/плацебо проводилось подкожно в день 1 на неделях 0, 1, 2, а затем в день 1 на неделях 4, 6, 8, 10.

Результаты

Все исследуемые дозы препарата VCD-085 продемонстрировали достоверное превосходство над плацебо и высокую эффективность препарата в терапии вульгарного псориаза. PASI 75 на 12-й неделе лечения достигли 92,68% пациентов в группе 3 (120 мг VCD-085), 83,33% в группе 2 (80 мг VCD-085), 80,0% в группе 1 (40 мг VCD-085) и 23,08% в группе 4 (плацебо) ($p < 0,0001$). В ходе исследования был продемонстрирован дозозависимый эффект препарата. VCD-085 показал благоприятный профиль безопасности (ни одного случая серьезных нежелательных явлений, досрочного выбывания по причине нежелательного явления, отсутствие нежелательных явлений 4-й степени по СТСАЕ 4.03). По результатам оценки фармакокинетики препарат характеризуется линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови, достигающей своего максимума к концу 1-й недели наблюдения, а также медленной элиминацией.

Заключение

Препарат VCD-085 имеет высокую эффективность (более 90% пациентов достигли PASI 75 к 12-й неделе лечения), а также благоприятный профиль безопасности. По результатам исследования оптимальной терапевтической дозой была выбрана доза 120 мг.

Ключевые слова: псориаз, моноклональное антитело против интерлейкина-17, биологическая терапия, PASI 75, VCD-085

Конфликт интересов: авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов.

А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов, А. Л. Бакулев, А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, Коротаева Т. В. являлись главными исследователями/соисследователями в рамках данного клинического исследования и получали фиксированную оплату за его проведение. А. В. Артемьева – сотрудник компании ЗАО «БИОКАД».

Для цитирования: Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Бакулев А. Л., Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артемьева А. В., Коротаева Т. В. Эффективность и безопасность препарата VCD-085 – оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):52–63. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63

Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis

Alexey V. Samtsov¹, Vladislav R. Khairutdinov¹, Andrey L. Bakulev², Alexey A. Kubanov³, Arfenya E. Karamova³, Antonina V. Artem'eva⁴, Tat'yana. V. Korotaeva⁵

¹ Military Medical Academy of S. M. Kirov of the Ministry of Defence of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, lit. Ж, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation
Bol'shaya Kazach'ya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

³ State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

⁴ Closed Joint-stock Company BIOCAD
Svyazi str., 34, lit. A, Strel'na, St. Petersburg, 198515, Russian Federation

⁵ Research Institute of Rheumatology named after V. A. Nasonova
Kashirskoe shosse, 34A, Moscow, 115522, Russian Federation

Recent studies on psoriasis confirmed that interleukin-17 (IL-17) plays a crucial role in the progression of the disease. Inhibition of this cytokine leads to significant improvement in the course of the disease. Russian biotechnology company BIOCAD have developed an innovative drug, a monoclonal antibody against IL-17, BCD-085. The main objective of the phase II study was to determine the optimal therapeutic dose of BCD-085 in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. The efficacy, safety, and pharmacokinetics of the drug have also been investigated.

Materials and methods

The study was an international multicenter, comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy and safety of multiple subcutaneous administration of various doses of BCD-085 to patients with moderate to severe plaque psoriasis. Patients were randomized into 4 groups in 1:1:1:1 ratio: group 1 received BCD-085 at a dose of 40 mg, group 2 – 80 mg, group 3 – 120 mg, and group 4 received placebo. Administration of BCD-085/placebo was performed subcutaneously on day 1 at weeks 0, 1, 2, and then on day 1 at weeks 4, 6, 8, 10.

Results

All studied doses of BCD-085 demonstrated significant superiority over placebo and high efficacy in the treatment of plaque psoriasis. PASI 75 at week 12 was reached by 92.68% of patients in group 3 (120 mg of BCD-085), 83.33% in group 2 (80 mg of BCD-085), 80.0% in group 1 (40 mg of BCD-085), and 23.08% in group 4 (placebo) ($p < 0.0001$). In the course of the study, the dose-dependent effect of the drug was demonstrated. The drug showed favorable safety profile (no cases of serious adverse events or early withdrawal due to adverse events, no cases of adverse events with 4 grade of severity according to CTCAE 4.03). According to the results of pharmacokinetics study, the drug is characterized by a linear increase in serum BCD-085 concentration, reaching its maximum by the end of the first week of observation, and by slow elimination.

Conclusion

BCD-085 showed high efficiency, more than 90% of patients reached PASI 75 by the 12th week of treatment, and a favorable safety profile. Based on the results of the phase II study, the optimal therapeutic dose was 120 mg.

Keywords: psoriasis, monoclonal antibody against interleukin-17, biological therapy, PASI 75, BCD-085

Conflict of interest: the authors declare that they have a potential conflict of interest. A. V. Samtsov, V. R. Khairutdinov, A. L. Bakulev, A. A. Kubanov, A. E. Karamova, A. V. Artem'eva, T. V. Korotaeva were the main researchers/co-researchers under this clinical research and received fixed payment. A. V. Artem'eva is an employee of Closed Joint-stock Company BIOCAD.

For citation: Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Bakulev A. L., Kubanov A. A., Karamova A. E., Artem'eva A. V., Korotaeva T. V. Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):52–63.

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63

Введение

Несмотря на то, что псориаз не является классическим аутоиммунным заболеванием, на сегодняшний день очевидно, что процессы гиперпролиферации эпидермальных клеток, нарушение кератинизации и хронический воспалительный процесс в дерме в данном случае обусловлены четкими иммунными механизмами [1, 2].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило существенно повысить эффективность терапии псориаза. Первыми одобренными за рубежом ГИБП для лечения псориаза были алефацепт (анти-CD2; одобрен в США) и эфализумаб (анти-CD11; одобрен в США и Европе) [3]. Несмотря на существенный терапевтический эффект, в 2009 г. эфализумаб был отозван с рынка в связи с развитием нескольких случаев мультифокальной лейкоэнцефалопатии после длительного применения препарата [4].

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α) заняли прочное место в терапии псориаза и представляются хорошо изученными (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб). Однако использование иФНО- α в отдельных случаях может сопровождаться медленным ответом на проводимую терапию, потерей эффективности лечения с течением времени, а также имеет риски присоединения тяжелых инфекций на фоне лечения, в том числе туберкулеза, что в совокупности может ограничивать использование данного класса ГИБП [5].

В последнее десятилетие прорыв в лечении псориаза был связан с внедрением в клиническую практику биологических препаратов, действие которых направлено на интерлейкин-17 (ИЛ-17)/ИЛ-23-зависимый этап патогенеза данного заболевания [6, 7]. Так, более благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью, в том числе превосходящей иФНО- α [8], обладает препарат устекинумаб, моноклональное антитело против субъединицы p40, общей для сигналинга ИЛ-12 и ИЛ-23 [9].

В течение последних 3–5 лет медицинское сообщество активно анализирует результаты использования новых антицитокиновых препаратов, ингибирующих ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб) или его рецептор (бродалумаб), высокая эффективность которых доказана у больных псориазом, псориатическим артритом и рефрактерным к лечению анкилозирующим спондилитом [10–14].

С точки зрения иммунопатогенеза псориаза ИЛ-17 имеет ключевое значение в развитии и поддержании заболевания. Начало изучения данного цитокина связано с открытием отдельной субпопуляции Т-хелперов (Th), так называемых Th17-клеток [15], синтезирующих широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22 [16]. Сдвиг иммунного ответа в сторону Th17-клеток способствует повышенной продукции ИЛ-17 и может приводить к развитию широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая псориаз и псориатический артрит [17]. ИЛ-17 был впервые описан E. Rouvier и соавт. в 1993 г. и первоначально был назван CTLA8, поскольку был обнаружен на мембране цитотоксических лимфоцитов мышей [18].

Семейство ИЛ-17 включает 6 лигандов (ИЛ-17A, ИЛ-17B, ИЛ-17C, ИЛ-17D, ИЛ-17E (ИЛ-25) и ИЛ-17F). ИЛ-17 является гомодимерным гликопротеином, состоящим из 155 аминокислот, молекулярная масса его составляет 17,5 кДа [19]. В крови пациентов с псориазом выявляется преимущественно ИЛ-17A, который обладает наиболее мощным провоспалительным действием, также он явля-

ется самым изученным представителем данного семейства [20]. В кровяном русле ИЛ-17A циркулирует в виде гомодимера, состоящего из 2 цепей ИЛ-17A, или гетеродимера ИЛ-17A/ИЛ-17F [19]. Физиологическая роль ИЛ-17 заключается в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций, однако повышение уровня данного цитокина приводит к гиперэкспрессии хемокинов на поверхности кератиноцитов, эндотелиальных клеток, хондроцитов, фибробластов и моноцитов, способствует привлечению нейтрофилов (а также ингибирует их апоптоз), ингибирует экспрессию молекул клеточной адгезии. Вовлеченные нейтрофилы по механизму положительной обратной связи поддерживают повышенную продукцию ИЛ-17A. Это приводит к гиперпролиферации кератиноцитов, развитию акантоза, папилломатоза эпидермиса, появлению таких признаков псориаза, как эритема, инфильтрация и шелушение кожи [19].

Сам по себе ИЛ-17 обладает относительно слабой активностью, но проявляет мощное синергическое действие с другими цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-22, интерферон- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) в отношении как индукции синтеза других провоспалительных цитокинов, так и последствий хронического воспаления в целом. Особое значение может иметь синергизм между ИЛ-17 и ФНО- α [16]. Имеются данные о том, что ИЛ-17 стабилизирует информационную РНК ФНО- α , тем самым усиливая его синтез, индуцирует экспрессию ФНО- α -рецепторов II типа на различных клетках, участвующих в ФНО- α -зависимом воспалении [21]. С открытием ключевой роли ИЛ-17A в формировании аутовоспаления стартовало огромное количество исследований по изучению блокады данного цитокина и связанного с этим терапевтического эффекта. Проведено значительное число исследований на животных моделях [22, 23], а затем и клинических исследований у людей [10–14].

В 2016 г. в России был зарегистрирован первый биологический препарат, направленный на блокаду ИЛ-17, – секукинумаб производства компании Новартис Фарма АГ (Швейцария), который представляет собой полностью человеческое антитело (IgG1), селективно связывающее и нейтрализующее ИЛ-17A [12, 16]. По результатам регистрационных исследований III фазы секукинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом порядка 80% пациентов достигли PASI 75 (первичной конечной точки) к 12-й неделе лечения, также препарат продемонстрировал превосходство над этанерцептом и устекинумабом [12, 24].

С 2011 г. в российской биотехнологической компании «БИОКАД» велась разработка собственного оригинального моноклонального антитела против ИЛ-17. Основанием для нее стали имевшиеся в то время в научной литературе ограниченные результаты доклинических исследований ингибиторов ИЛ-17 на модельных заболеваниях у животных, а также первые сведения об использовании препаратов против этой мишени у человека, позволявшие предположить, что блокада ИЛ-17 у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани и псориазом может сопровождаться значимым терапевтическим эффектом, существенно превосходящим имеющиеся методы лечения [25–27]. Кроме очевидного научного интереса, разработка отечественных оригинальных препаратов для направленной, или таргетной, терапии является задачей государственного значения,

так как не только позволяет освоить новые экспериментальные и производственные методики, но и создает почву для так называемого «технологического отрыва», что способствует накоплению компетенций внутри страны и дает возможность России войти в число ведущих биотехнологических производителей, способных выпускать на фармацевтический рынок высокотехнологичные лекарственные средства в соответствии с наиболее современным взглядом на патогенез социально значимых заболеваний человека.

Помимо создания уникального по структуре моноклонального антитела, перед разработчиками отечественного препарата стояла задача по его усовершенствованию по сравнению с зарубежными ингибиторами ИЛ-17, поскольку их исследования существенно по меркам фармацевтической разработки (на 3–4 года) опережали по времени российский препарат. С целью создания конкурентных преимуществ методами генной инженерии российский препарат гуманизированных моноклональных антител против ИЛ-17, BCD-085, претерпел ряд модификаций: в частности, благодаря изменению средства Fc-фрагмента к Fc-рецепторам иммунокомпетентных клеток препарат должен иметь более продолжительное время нахождения в организме по сравнению с «диким» типом IgG1, а направленный мутагенез в области CDR-регионов – минимизировать риск формирования антилекарственных антител. Константа диссоциации (KD) препарата BCD-085 составляет от $1,4 \times 10^{-11}$ до $6,0 \times 10^{-11}$ M, что значительно меньше KD секукиумаба ($\sim 20 \times 10^{-11}$ M [28]), это свидетельствует о лучшем связывании BCD-085 с ИЛ-17. В клеточных тестах концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) препарата BCD-085 составила ~ 8 нг/мл в сравнении с IC_{50} секукиумаба – ~ 37 нг/мл [29]. Это позволяет предположить, что терапевтическая доза препарата BCD-085 может быть ниже, чем у зарубежного препарата.

В соответствии с российскими и международными правилами по разработке лекарственных препаратов [30–32] до начала клинических испытаний был проведен полный цикл физико-химических испытаний и исследований активности в условиях *in vitro* и *in vivo* у релевантного к действию препарата вида животных, что в совокупности позволило получить исчерпывающие данные о структуре, свойствах и биологической активности разработанного препарата, подтверждающие наличие у него специфического действия как в отношении прямого ингибирования ИЛ-17, так и подавления воспалительного ответа на *in vivo* модели заболевания у животных в условиях доказанной малой токсичности [33]. Фармакокинетика, переносимость и безопасность препарата BCD-085 были изучены в рамках клинического исследования I фазы у здоровых добровольцев [34]. Были показаны благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость препарата и линейный характер фармакокинетики. Основной целью исследования II фазы, результаты которого подробно изложены в данной статье, было определение оптимальной терапевтической дозы у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, также исследовались эффективность, безопасность и фармакокинетика препарата.

Материалы и методы

Проведено международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плаце-

бо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата BCD-085 большим среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. После подписания информированного согласия и прохождения всех процедур скринингового обследования в случае соответствия всем критериям включения в исследование пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в 4 группы. Препарат BCD-085 использовался у пациентов в 3 группах из 4, в дозе 40, 80 или 120 мг в виде подкожных инъекций по следующему алгоритму: 1 раз в неделю в течение первых 3 нед лечения (период индукции) и затем 1 раз в 2 нед (период поддерживающего лечения). Таким образом, введение препарата осуществлялось в день 1 недель 0, 1, 2 (индукционный этап), затем в день 1 недель 4, 6, 8, 10 (этап поддерживающей терапии). С целью заслепления в группах доз BCD-085 40 и 80 мг одновременно с введением исследуемого препарата больному выполнялись 2 или 1 подкожная инъекция (соответственно) плацебо в объеме 1,0 мл каждая. В группе контроля использовалось плацебо, вводимое в виде 3 подкожных инъекций в объеме 1,0 мл каждая. По своему составу плацебо во всех 3 группах не отличалось и было представлено комплексом вспомогательных веществ готовой лекарственной формы препарата BCD-085.

Эффективность терапии оценивалась путем определения доли пациентов, достигших PASI 75 к 12-й неделе исследования. Достижение PASI 75 определялось при как минимум 75% улучшении общего значения индекса PASI на неделе 12 по сравнению с исходными значениями. Подтверждение предустановленной Протоколом гипотезы о превосходстве эффективности BCD-085 в сравнении с плацебо осуществлялось путем расчета 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы частот достижения PASI 75 в группах (проводилось сравнение группы плацебо с каждой из групп препарата BCD-085 в отдельности). Гипотеза считалась подтвержденной в случае, если нижняя граница рассчитанного 95% ДИ для отношения числа пациентов, достигших PASI 75, превышала предустановленный предел клинически незначимых различий («марджин», или δ), равный 10% (0,10). В качестве вторичных конечных точек для оценки эффективности изучались: доля больных, достигших PASI 75 к 4-й и 8-й неделям лечения; доля больных, достигших PASI 50/90 на неделях 4, 8 и 12; относительное изменение индекса PASI и площади поверхности тела, пораженной псориазом (BSA), на неделях 4, 8 и 12; относительное изменение индекса тяжести псориаза ногтевых пластин (NAPSI) в каждой из групп на неделе 12; среднее изменение оценки выраженности зуда по визуальной аналоговой шкале (0–100 мм) в каждой из групп на неделях 1, 4, 8 и 12; доля больных в группах с оценкой 0–1 балл по шкале sPGA на неделях 4, 8 и 12; среднее изменение балла оценки качества жизни больных в каждой группе согласно дерматологическому индексу качества жизни (DLQI) на неделях 4, 8 и 12.

Безопасность оценивалась путем определения в каждой группе доли больных, у которых отмечалось развитие нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СНЯ), местных реакций, НЯ и СНЯ 3–4-й степени токсичности, а также досрочно выбывших по причине НЯ/СНЯ. Оценка иммуногенности проводилась путем выявления связывающих и нейтрализующих антител к препарату BCD-085.

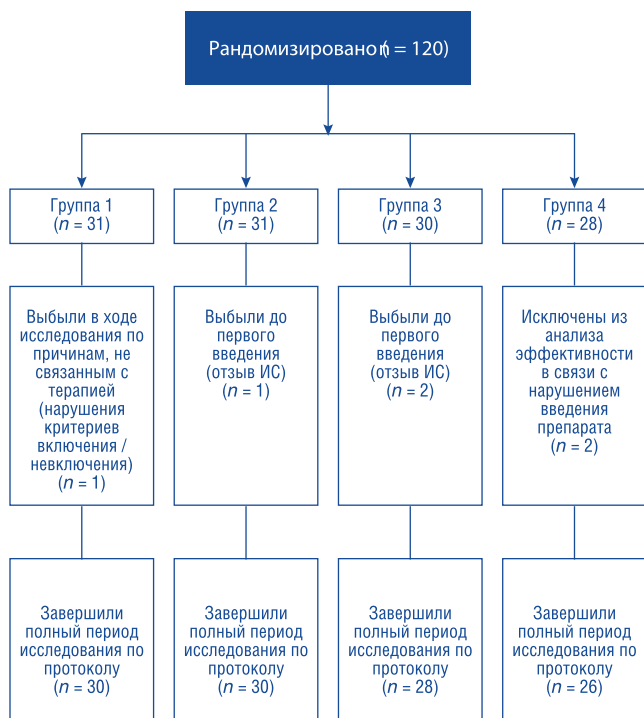


Рис. 1. Общая схема включения пациентов и их распределения по группам. ИС – информированное согласие

Фармакокинетика изучена после однократного и многократного введения в соответствии со стандартными конечными точками: изучались максимальная концентрация препарата в сыворотке крови (C_{max}) после однократного введения, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) после однократного введения, общий

клиренс (CL) после однократного введения, площадь под кривой «концентрация–время» (AUC – от англ. area under curve) от момента приема препарата до 168 ч ($AUC_{(0-168)}$) и минимальная концентрация при многократном введении препарата (C_{min}).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 и языка программирования для статистической обработки данных R. Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных и видом распределения. Для данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовались следующие критерии: двухвыборочный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, применялись следующие критерии: критерий Манна–Уитни и дисперсионный анализ. Для проверки на нормальность использовался критерий Шапиро–Уилка. Обработка категориальных данных проводилась с применением точного критерия Фишера (для таблиц размерности больше чем 2x2 использовался критерий Фишера с расширением Фримана–Холтона), критерия равенства частот, критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и теста Кохрана–Мантеля–Хайнцеля.

Результаты

В соответствии с утвержденным протоколом в исследование было включено 120 взрослых больных средне-тяжелым и тяжелым вульгарным псориазом: 31 пациент в группе 1 (40 мг BCD-085), 31 пациент в группе 2 (80 мг BCD-085), 30 пациентов в группе 3 (120 мг BCD-085) и 28 пациентов в группе 4 (плацебо) (рис. 1).

Досрочно завершили участие в исследовании 4 пациента. Из них 3 пациента прекратили участие по причине отзыва информированного согласия до первого введения препарата (1 пациент группы BCD-085 80 мг, 2 пациента группы BCD-085 120 мг), 1 пациент группы BCD-085 40 мг был исключен в связи с выявленным несоответствием

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметр	BCD-085, 40 мг (n = 30)	BCD-085, 80 мг (n = 30)	BCD-085, 120 мг (n = 28)	Плацебо (n = 26)
Возраст (годы), медиана [IQR]	41,50 [32,00–50,00]	35,00 [29,00–45,00]	45,00 [35,00–54,00]	41,50 [32,00–48,00]
Индекс массы тела (кг/м ²), медиана [IQR]	25,81 [23,7–28,09]	26,85 [23,62–29,59]	29,72 [24,15–31,94]	24,95 [22,95–30,12]
Пол (мужчины), n (%)	23 (76,67)	19 (63,33)	22 (78,57)	15 (57,69)
Длительность заболевания (мес), медиана [IQR]	178 [76,00–224,00]	137 [73,00–187,00]	137 [46,00–191,00]	112 [69,00–211,00]
PASI (баллы), медиана [IQR]	25,7 [17,4–30,7]	21,9 [17,4–28,2]	23,55 [16,4–30,6]	26,4 [17,8–31,1]
BSA (%), медиана [IQR]	31 [18–39]	23,05 [17,5–36,0]	31,8 [21,9–40,0]	31 [16–38]
sPGA (баллы), медиана [IQR]	4 [3–4]	4 [3–4]	4 [3–4]	4 [3–4]
Предшествующее использование системных глюкокортикостероидов, n (%)	6 (20,0)	4 (14,33)	4 (14,29)	3 (11,54)
Предшествующее использование фототерапии, n (%)	21 (70)	19 (63)	19 (67,86)	20 (76,92)
Предшествующее использование ГИБП, n (%)	1 (3,33)	1 (3,33)	1 (3,57)	0 (0)

Примечание: IQR – интерквартильный размах.

Таблица 2. Доверительные интервалы для разницы частот достижения PASI 75

Разница в частоте достижения PASI 75		95% ДИ	p*
Сравнение групп 1 (40 мг BCD-085) и 4 (плацебо)	56,92%	[31,72%; 82,13%]	< 0,0001
Сравнение групп 2 (80 мг BCD-085) и 4 (плацебо)	60,25%	[35,69%; 84,83%]	< 0,0001
Сравнение групп 3 (120 мг BCD-085) и 4 (плацебо)	69,78%	[47,28%; 92,28%]	< 0,0001

Примечание: *двусторонний критерий χ^2 с поправкой Йетса.

критериям включения/невключения. Всего 116 пациентов завершили участие в исследовании. Однако анализ концентраций препарата в крови выявил наличие препарата в 2 образцах крови у 2 пациентов из группы, получавшей плацебо, в связи с этим данные этих пациентов были включены только в анализ безопасности и исключены из других видов анализа. Таким образом, в анализ эффективности вошли данные 114 пациентов, в анализ безопасности – 117 пациентов (получивших хотя бы 1 введение препарата), фармакокинетика оценивалась у ограниченного числа больных ($n = 78$). Общая схема распределения пациентов по группам представлена на рис. 1.

Характеристика исследуемой популяции

В исследование были включены пациенты (мужчины и женщины) 18–65 лет с установленным диагнозом вульгарного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени со стабильным течением на протяжении 6 мес или более до включения в исследование. Главным критерием необходимости назначения BCD-085 в популяции включаемых в исследование больных служило наличие у пациента на момент скрининга BSA $\geq 10\%$, оценки распространенности и тяжести псориаза по индексу PASI ≥ 12 баллов и общей оценки тяжести псориаза врачом по шкале sPGA ≥ 3 баллов. Все включенные в исследование пациенты подписали форму информированного согласия с обязательством придерживаться всех необходимых правил для данного клинического исследования. Включение в исследование проводилось по результатам скринингового об-

следования, включавшего физикальный осмотр, оценку по индексам PASI, BSA, sPGA, NAPSI, оценку зуда, клинический и биохимический анализы крови, обследование на туберкулез и инфекционные заболевания. Все включенные пациенты соответствовали критериям включения и не имели критериев не включения. Группы были уравновешены по основным демографическим показателям, в частности возрасту, полу, весо-ростовым показателям и характеристикам вульгарного псориаза (табл. 1).

В качестве предшествующей терапии в большинстве случаев использовалась фототерапия (см. табл. 1). Также у больных ранее применялись такие препараты, как метотрексат, системные глюкокортикостероиды. Предшествующее использование ГИБП имело место у 3 пациентов (по одному пациенту из групп 1, 2, 3) (см. табл. 1).

Эффективность

Проведенный анализ показал, что использование препарата BCD-085 во всех исследуемых дозах обладает статистически достоверным превосходством над использованием плацебо у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом для всех исследуемых дозовых уровней (40, 80 и 120 мг) (табл. 2).

На 12-й неделе лечения PASI 75 достигли 92,68% пациентов в группе 3 (120 мг BCD-085), 83,33% в группе 2 (80 мг BCD-085), 80,0% в группе 1 (40 мг BCD-085) и 23,08% в группе 4 (плацебо) ($p < 0,0001$) (рис. 2).

При оценке относительного изменения PASI все группы исследуемого препарата характеризовались нарастающим медиан показателем во времени, т.е. относительное изменение PASI увеличивалось на протяжении исследования (рис. 3). Данные изменения характеризовались статистической достоверностью во всех 3 группах BCD-

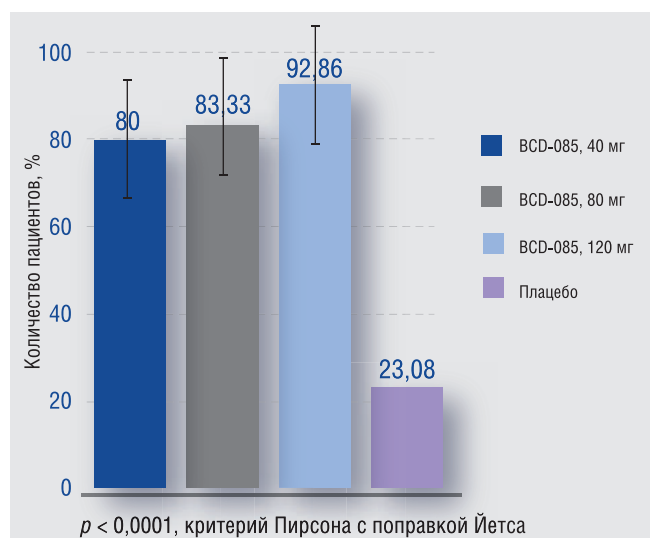


Рис. 2. Доля пациентов, достигших PASI 75, на 12-й неделе лечения в каждой группе

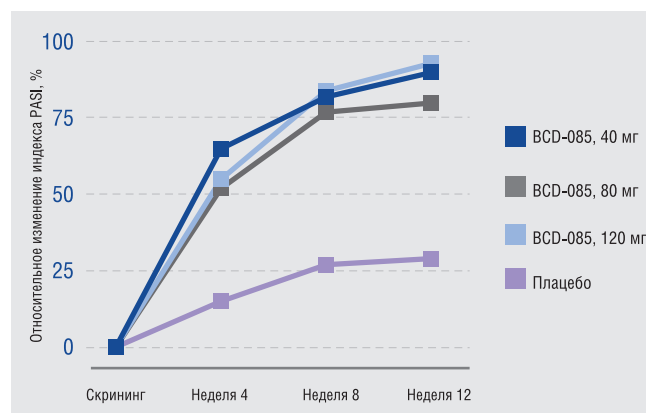
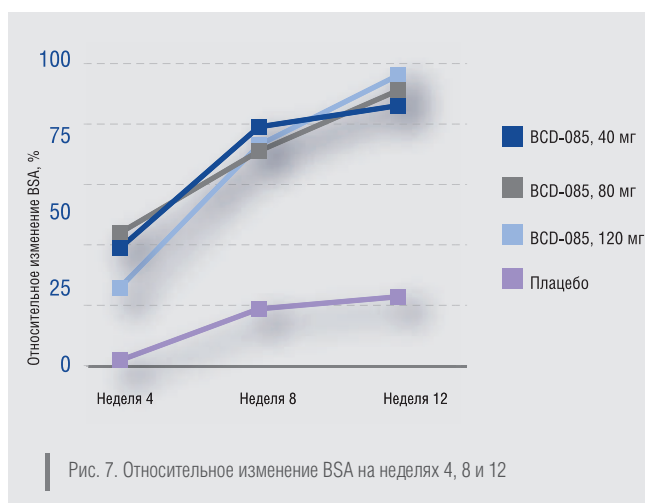
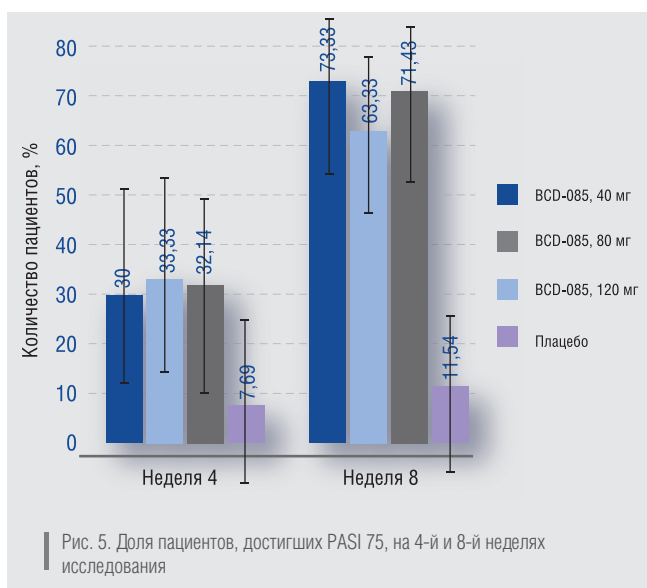
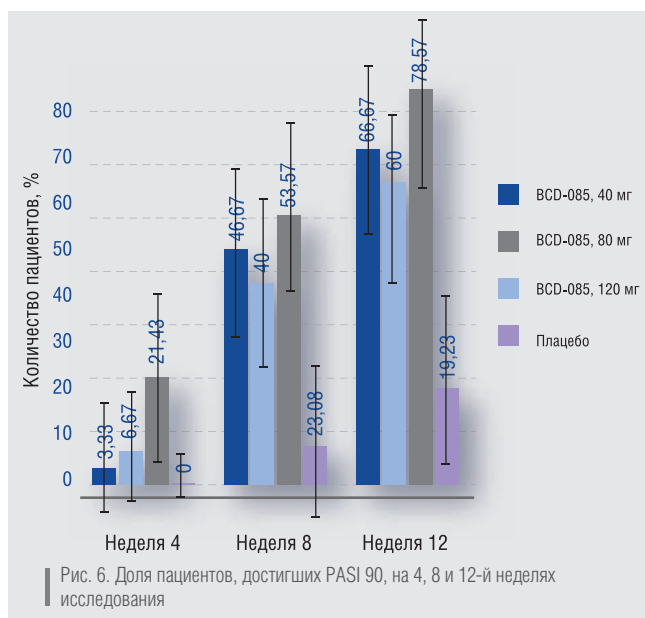
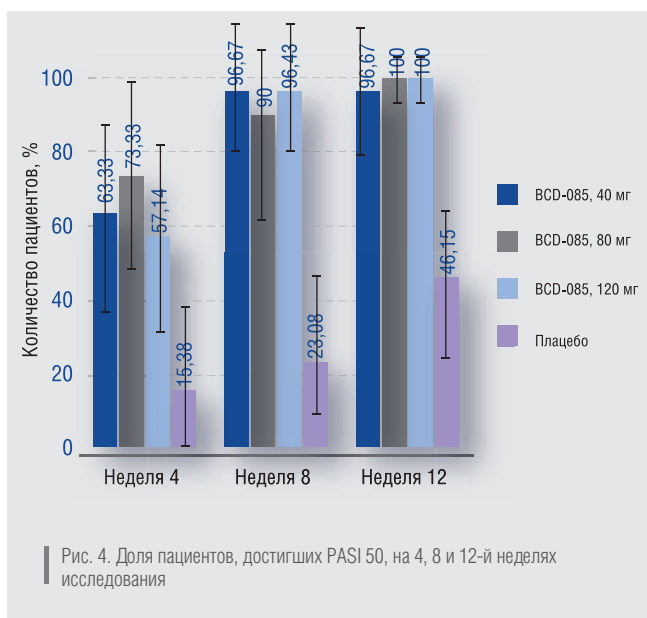


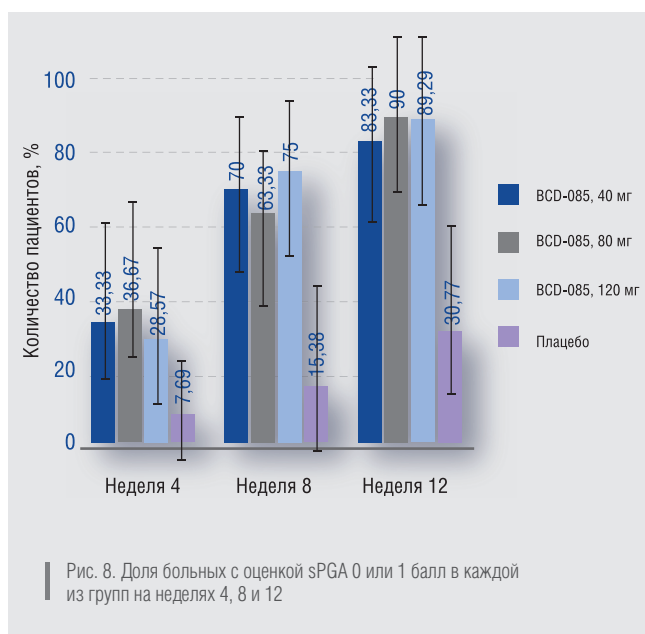
Рис. 3. Относительное изменение индекса PASI на неделях 4, 8 и 12 исследования



085 ($p < 0,0001$, критерий Фридмана) и не обнаруживались в группе плацебо.

Оценка PASI 50, PASI 75, PASI 90 (рис. 4–6) показала, что группы исследуемого препарата характеризовались достоверным снижением PASI на протяжении исследования. PASI 90 достигли 66,67% пациентов из группы 1, 60% из группы 2, 78,57% из группы 3 в сравнении с 19,23% пациентов из группы 4. Между группами 1, 2 и 3 отсутствовали статистически достоверные различия. Несмотря на то, абсолютные значения анализируемых показателей демонстрировали дозозависимость: доли пациентов, достигших ответа на терапию при оценке PASI 75 и PASI 90 на неделе 12, были максимальны в группе пациентов, получавших 120 мг BCD-085 (см. рис. 5, 6), PASI 50 достигли 100% пациентов в группах 2 и 3 (см. рис. 4).

Отдельная оценка относительного изменения BSA показала значимое сокращение площади поражения псориазом во всех группах, изменения нарастали на протяжении всего исследования. Медианы и средние значения относи-



тельного изменения BSA были достоверно выше в группах, получающих препарат BCD-085, в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Йекутили) (рис. 7).

При анализе изменения BSA и оценки доли пациентов с баллом sPGA 0–1 (рис. 8) группы 1, 2 и 3 характеризовались большими долями пациентов с оценкой sPGA 0 или 1 на неделе 12 (89,29% пациентов в группе 120 мг, 90% в группе 80 мг, 83,33% в группе 40 мг BCD-085 в сравнении с 30,77% пациентов в группе плацебо), что было подтверждено как при одномоментном сравнении всех 4 групп, так и при попарном сравнении группы плацебо с каждой из групп исследуемого препарата ($p < 0,05$, двусторонний точный критерий Фишера).

Для среднего изменения оценки выраженности кожного зуда (рис. 9) установлено наиболее выраженное влияние препарата BCD-085 в дозе 120 мг. На протяжении исследования отмечалось достоверное изменение выраженности кожного зуда в группах 1, 2 и 3 ($p < 0,0001$, критерий Фридмана). Динамика была представлена увеличением среднего изменения во времени, что указывает на снижение интенсивности зуда на фоне проводимой терапии. Для группы плацебо подобных изменений не выявлено. Наибольшим изменением показателя NAPSI (рис. 10) характеризовались пациенты, получавшие исследуемый препарат в дозах 80 и 120 мг. В группе 1 (BCD-085 40 мг) отмечалась положительная динамика балла NAPSI, по величине превышающая аналогичный показатель в группе плацебо (группа 4), тем не менее статистическая достоверность данных различий не была подтверждена.

Оценка качества жизни с применением опросника DLQI продемонстрировала выраженное, прогрессирующее во времени снижение балла (что соответствует улучшению качества жизни) в группах исследуемого препарата и отсутствие изменений в группе плацебо.

Безопасность

Препарат BCD-085 во всех исследуемых дозах показал благоприятный профиль безопасности, по спектру НЯ достоверно не отличающийся от применения плацебо. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая СНЯ и НЯ 4-й степени токсичности по СТCAE 4.03. За весь период исследования ни у одного участника не была отменена терапия вследствие НЯ/СНЯ (табл. 3). В большинстве случаев НЯ имели легкую степень тяжести. НЯ 3-й степени были зарегистрированы у 3,23% пациентов в группе 1, у 3,33% в группе 2, у 3,57% в группе 3

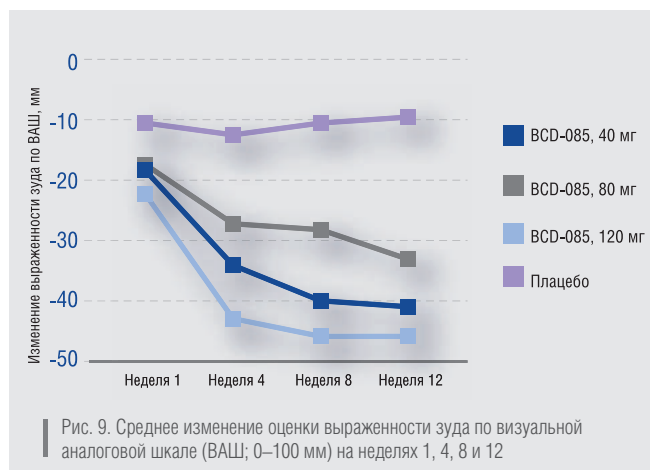


Рис. 9. Среднее изменение оценки выраженности зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; 0–100 мм) на неделях 1, 4, 8 и 12

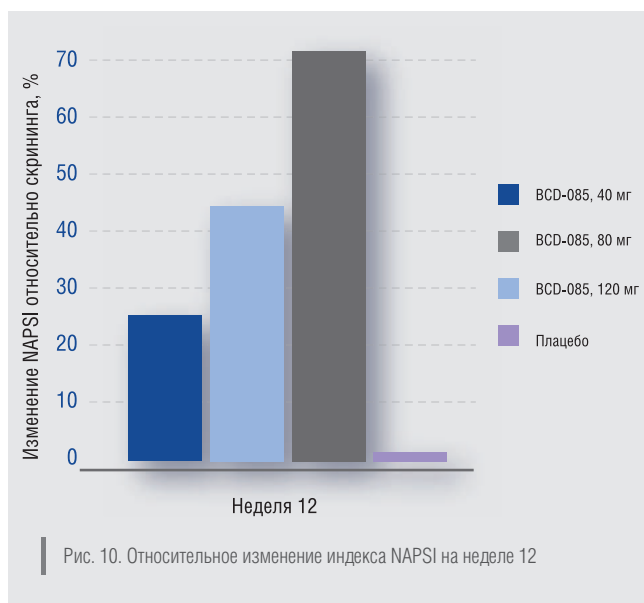


Рис. 10. Относительное изменение индекса NAPSI на неделе 12

и у 7,14% в группе 4 ($p = 0,872$, двусторонний точный критерий Фишера). Наиболее частыми НЯ (побочными эффектами) были нейтропения, острые респираторные заболевания и повышение активности печеночных ферментов, в подавляющем большинстве легкой степени тяжести (см. табл. 3). При оценке местных реакций был выявлен всего 1 случай местной реакции 1-й степени тяжести в группе 1, проявлявшейся припухлостью в месте введения. Это составило 3,23% от числа пациентов в группе 1 ($p = 1,000$, двусторонний точный критерий Фишера).

Анализ иммуногенности не выявил формирования связывающих антител к препарату BCD-085 ни у одного пациента. Таким образом, была показана низкая иммуногенность исследуемого препарата.

Анализ фармакокинетики показал, что при однократном подкожном введении препарата BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг препарат обнаруживается в сыворотке крови пациентов в течение 0,5–4 ч от момента введения, его концентрация в сыворотке крови изменяется аналогичным для всех исследованных доз образом. Динамика изменений концентрации является дозопропорциональной и характеризуется медленной абсорбцией с постепенным линейным нарастанием концентрации BCD-085 в сыворотке крови, достигающей своего максимума к концу 1-й недели наблюдения. При многократном подкожном введении препарата BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг минимальная концентрация имеет высокие значения (более 60% от C_{max}) и достигается перед 2-м введением препарата. При повторных введениях происходит накопление препарата в сыворотке крови с ростом концентрации в 1,8–3,6 раза. При этом дозы 80 и 120 мг характеризуются большим индукционным потенциалом (рис. 11, 12).

Обсуждение

Более 90% пациентов в группе максимальной дозы и порядка 80% в группах минимальной и средней доз достигли ответа на терапию на 12-й неделе лечения. Оценка вторичных конечных точек, таких как PASI 50, PASI 90 и относительное изменение PASI, также показала, что группы, получавшие исследуемый препарат, характеризовались достоверным снижением PASI на протяжении исследования, по своей интенсивности значимо превосходящим плацебо. Чистой (0 баллов) и почти чистой

Таблица 3. Общие данные о безопасности BCD-085

Параметр	BCD-085, 40 мг (n = 31)	BCD-085, 80 мг (n = 30)	BCD-085, 120 мг (n = 28)	Плацебо (n = 28)	p
Любые НЯ/СНЯ	14 (45,16%)	11 (36,67%)	7 (25,00%)	11 (39,29%)	0,443*
Любые СНЯ	НЕТ				
Связанные с терапией НЯ/СНЯ	6 (19,35%)	3 (10,00%)	2 (7,14%)	3 (10,71%)	0,534**
НЯ 3-й степени токсичности	1 (3,23%)	1 (3,33%)	1 (3,47%)	2 (7,14%)	0,872**
НЯ 4-й степени токсичности	НЕТ				
Местные реакции	1 (3,23%)	0	0	0	1,000**
Отмена лечения вследствие НЯ/СНЯ	НЕТ				
Наиболее частые НЯ					
Нейтропения	4 (12,90%)	2 (6,67%)	1 (3,57%)	1 (3,57%)	0,539**
Инфекции верхних дыхательных путей	3 (9,68%)	1 (3,33%)	1 (3,57%)	1 (3,57%)	0,721**
Повышение активности γ -глутамил-транспептидазы	0	3 (10,00%)	1 (3,57%)	2 (7,14%)	0,291**
Повышение активности аспартатами-нотрансферазы	0	1 (3,33%)	0	3 (10,71%)	0,065**
Повышение активности аланинаминотрансферазы	0	1 (3,33%)	0	3 (10,71%)	0,065**

Примечание: *критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса; **двусторонний точный критерий Фишера.

(1 балл) кожи по шкале sPGA на 12-й неделе достигли 89% пациентов из группы 3, 90% из группы 2, 83% из группы 1 в сравнении с 31% из группы 4 (плацебо) ($p < 0,0001$). Снижение выраженности зуда и улучшение состояния ногтевых пластин (по индексу NAPSI) нарастали на протяжении исследования в группах 1, 2 и 3 и были максимально выражены в группе 3.

Если рассматривать литературные данные по эффективности наиболее близких по структуре ингибиторов ИЛ-17 (секукинумаба и иксекизумаба), то полученные в рамках обсуждаемого исследования препарата BCD-085 результаты близки к эффективности зарубежных препаратов, при этом есть основания полагать, что российский препарат может стать лучшим в классе. После 12 нед лечения секукинумабом PASI 75 достигли 82% (22 из 27) пациентов, получавших препарат в максимальной

дозе 150 мг, и 57% (12 из 21) пациентов из группы, получавшей препарат в дозе 75 мг, в сравнении с 9% (2 из 22) пациентов из группы плацебо ($p < 0,001$) [35]. По результатам II фазы исследований иксекизумаба у пациентов с вульгарным псориазом на 12-й неделе лечения PASI 75 достигли 77% (23 из 30) пациентов в группе, получавшей препарат в дозе 25 мг, 83% (24 из 29) пациентов в группе, получавшей 75 мг иксекизумаба, и 82% (23 из 28) пациентов в группе максимальной дозы (150 мг) в сравнении с 8% (2 из 26) пациентов в группе, получавшей плацебо ($p < 0,001$) [36].

Так же как и исследования секукинумаба и иксекизумаба, исследование II фазы BCD-085 продемонстрирова-

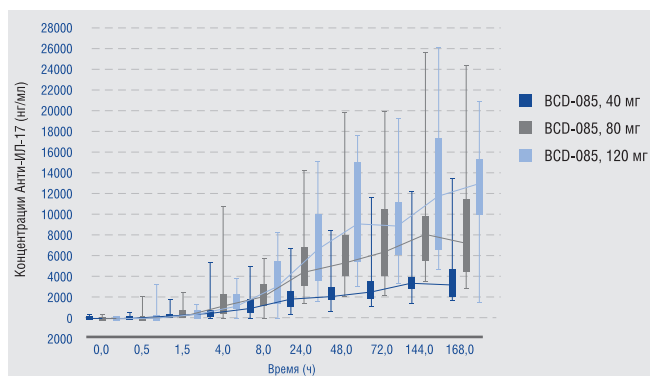


Рис. 11. Динамика концентрации препарата BCD-085 после 1-го введения в сыворотке крови пациентов, получавших BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг (на графике приведены медианы с интерквартильными размахами, минимумы и максимумы) (нг/мл, нормальная шкала)

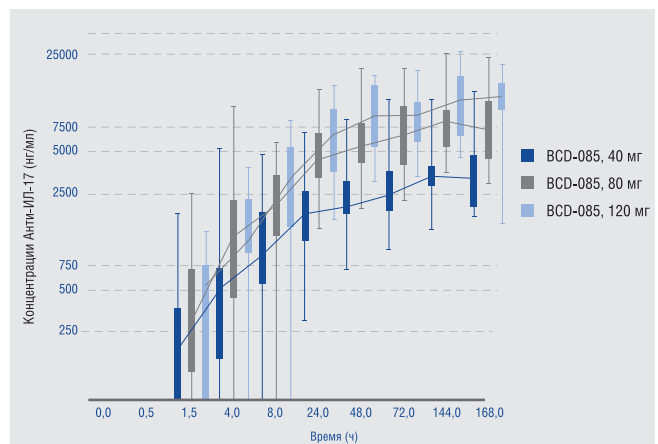


Рис. 12. Динамика концентрации препарата BCD-085 после 1-го введения в сыворотке крови пациентов, получавших BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг (на графике приведены медианы с интерквартильными размахами, минимумы и максимумы) (нг/мл, логарифмическая шкала)

ло дозозависимый эффект препарата. Несмотря на то, что статистически достоверных различий между группами, получавшими 40, 80 и 120 мг BCD-085, выявлено не было, для большинства конечных точек наилучший ответ на терапию был показан в группе, получавшей 120 мг препарата. Это также подтвердила динамика изменений концентраций препарата при исследовании фармакокинетики.

По результатам исследования фармакокинетики BCD-085 характеризуется линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови, достигающей своего максимума к концу 1-й недели наблюдения, а также медленной элиминацией.

Препарат показал благоприятный профиль безопасности, не было выявлено достоверных различий между группами ($p = 0,443$), в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая СНЯ и НЯ 4-й степени тяжести, а также случаев досрочного выбывания по причине НЯ. Большинство НЯ были легкой степени тяжести, наиболее часто регистрировались нейтропения, острые респираторные заболевания, повышение артериального давления и увеличение активности печеночных ферментов.

Анализ безопасности BCD-085 в данном исследовании показал более благоприятный профиль в сравнении с результатами II фазы исследования секукиномаба. В исследовании секукиномаба наиболее высокий процент НЯ (89%) был в группе максимальной дозы (150 мг) в сравнении с группами других доз (73–76%) и группой плацебо (73%). Большинство НЯ были легкой (41,6%) и умеренной (26,4%) степени тяжести, тяжелая степень регистрировалась у 9,6% пациентов. Наиболее частыми НЯ при лечении секукиномабом были ухудшение течения псориаза (16,8%), назофарингит (12,0%) и инфекции верхних дыхательных путей (6,4%). Два пациента досрочно прекратили участие в исследовании по причине развития НЯ в группах, получавших 25 и 150 мг препарата соответственно. В ходе исследования в группе, получавшей 150 мг, регистрировались транзиторные повышения печеночных трансаминаз у 7,4% (2 из 27) пациентов и та-

кое же количество нейтропений. СНЯ на фоне терапии секукиномабом были отмечены у 4% пациентов [35].

Если рассматривать результаты II фазы исследования иксекизумаба, то BCD-085 показал схожий профиль безопасности. В исследовании иксекизумаба минимальное количество НЯ было зарегистрировано в группе, получавшей 150 мг препарата (у 35% пациентов), у 42–52% пациентов в группах, получавших меньшие дозы, и у 40% пациентов в группе плацебо, достоверных различий по частоте НЯ между группами не было. Также не было зарегистрировано ни одного случая СНЯ. Наиболее частыми НЯ были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, местные реакции и головная боль. По причине НЯ завершили участие в исследовании 4 пациента. Было зарегистрировано 6 случаев местных реакций, все были легкой степени тяжести. Нейтропения отмечена в 2 случаях (группы 75 и 150 мг) [36].

Заключение

По результатам исследования II фазы российского инновационного препарата BCD-085 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом были показаны достоверное превосходство всех изучаемых доз над плацебо, высокая эффективность и быстрый ответ на терапию, профиль безопасности препарата не отличался от применения плацебо. Анализ иммуногенности не выявил формирования связывающих антител к препарату BCD-085 ни у одного пациента. Оптимальной терапевтической дозой была определена доза 120 мг, так как в группе, получавшей эту дозу, был показан наилучший ответ на терапию по большинству конечных точек. Эту дозу планируется использовать в рамках исследования III фазы.

Благодарности

Коллектив авторов и исследователей выражает глубокую благодарность руководителям лечебных учреждений, на базе которых было выполнено настоящее исследование, и всем сотрудникам исследовательских команд за неоценимый вклад в проведение данной научной работы. ■

Литература/References

1. Кубанов А. А., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю. Клинико-экономический анализ эффективности применения биологических препаратов для лечения псориаза. Качественная клиническая практика. 2015;(3):34–42. [Kubanov A. A., Zyryanov S. K., Belousov D. Yu. Kliniko-ehkonomicheskij analiz ehffektivnosti primeneniya biologicheskikh preparatov dlya lecheniya psoriaza. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2015;(3):34–42.]
2. Lowes M. A., Suárez-Fariñas M., Krueger J. G. Immunology of Psoriasis. Annu. Rev. Immunol. 2014;32:227–255.
3. Krueger J. G. The Immunologic Basis for the Treatment of Psoriasis with New Biologic Agents. J. Am. Acad. Dermatol. 2002;46(1):1–23.
4. Weger W. Current Status and New Developments in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis with Biological Agents. Br. J. Pharmacol. 2010;160(4):810–820.
5. FDA. Information for Healthcare Professionals: Cimzia (Certolizumab Pegol), Enbrel (Etanercept), Humira (Adalimumab), and Remicade (Infliximab). September 4, 2008.
6. Gaffen S. L., Jain R., Garg A. V., Cua D. J. The IL-23–IL-17 Immune Axis: from Mechanisms to Therapeutic Testing. Nat. Rev. Immunol. 2014;14(9):585–600.
7. Lowes M. A., Russell C. B., Martin D. A. et al. The IL-23/T17 Pathogenic Axis in Psoriasis is Amplified by Keratinocyte Responses. Trends Immunol. 2013;34(4):174–181.
8. Griffiths C. E., Strober B. E., van de Kerkhof P. et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. N. Engl. J. Med. 2010;362(2):118–128.

9. Reich K., Puig L., Paul C. et al. One-Year Safety and Efficacy of Ustekinumab and Results of Dose Adjustment after Switching from Inadequate Methotrexate Treatment: the TRANSIT Randomized Trial in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014;170(2):435–444.
10. Fellner C. More Biologic Therapies Expected to Treat Advanced Plaque Psoriasis. *P. T.* 2016;41(6):388–390.
11. Miossec P. Update on Interleukin-17: a Role in the Pathogenesis of Inflammatory Arthritis and Implication for Clinical Practice. *RMD Open.* 2017;3(1):e000284.
12. Langley R. G., Elewski B. E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(4):326–338.
13. Griffiths C. E., Reich K., Lebwohl M. et al. Comparison of Ixekizumab with Etanercept or Placebo in Moderate-to-Severe Psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from Two Phase 3 Randomised Trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541–551.
14. Farahnik B., Beroukhi K., Abrouk M. et al. Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)* 2016;6(2):111–124.
15. Malakouti M., Brown G. E., Wang E. et al. The Role of IL-17 in Psoriasis. *J. Dermatolog. Treat.* 2015;26(1):41–44.
16. Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(1):68–86. [Nasonov E. L. Novye vozmozhnosti farmakoterapii immunovospalitel'nyh revmaticheskikh zabolevanij: fokus na inhibitory interlejkina 17. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2017;55(1):68–86.]
17. Zhu S., Qian Y. IL-17/IL-17 Receptor System in Autoimmune Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Clin. Sci.* 2012;122(11):487–511. Martin D. A., Towne J. E., Kricorian G. 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.
18. Rouvier E., Luciani M. F., Mattéi M. G. et al. CTLA-8, Cloned from an Activated T Cell, Bearing AU-Rich Messenger RNA Instability Sequences, and Homologous to a Herpesvirus Saimiri Gene. *J. Immunol.* 1993;150(12):5445–5456.
19. Elloso M. M., Gomez-Angelats M., Fourie A. M. Targeting the Th17 Pathway in Psoriasis. *J. Leukoc. Biol.* 2012;92(6):1187–1197.
20. Yilmaz S. B., Cicek N., Coskun M. et al. Serum and Tissue Levels of IL-17 in Different Clinical Subtypes of Psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2012;304(6):465–469. Yan K. X., Fang X., Han L. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells and Related Cytokines Differentially Expressed in Plaque vs. Guttate Psoriasis Vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2010;163(1):48–56.
21. Miossec P., Kolls J. K. Targeting IL-17 and Th17 Cells in Chronic Inflammation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012;11(10):763–776.
22. Burchill M. A., Nardelli D. T., England D. M. et al. Inhibition of Interleukin-17 Prevents the Development of Arthritis in Vaccinated Mice Challenged with *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.* 2003;71(6):3437–3442.
23. Mangan P. R., Su L. J., Jenny V. et al. Dual Inhibition of Interleukin-23 and Interleukin-17 Offers Superior Efficacy in Mouse Models of Autoimmunity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015;354(2):152–165.
24. Reszke R., Szepletowski J. C. Secukinumab in the Treatment of Psoriasis: an Update. *Immunotherapy.* 2017;9(3):229–238.
25. Hofstetter H. H., Ibrahim S. M., Koczan D. et al. Therapeutic Efficacy of IL-17 Neutralization in Murine Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Cell Immunol.* 2005;237(2):123–130.
26. Genovese M. C., Van den Bosch F., Roberson S. A. et al. LY2439821, a Humanized Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody, in the Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):929–939.
27. Waite J. C., Skokos D. Th17 Response and Inflammatory Autoimmune Diseases. *Int. J. Inflam.* 2012;2012:819467.
28. FDA. Pharmacology Review(s). Application Number: 125504Orig1s000. 2013.
29. Ekimova V., Ulitin A., Evdokimov S. et al. High Affinity Anti-IL-17A Monoclonal Antibody. Poster presentation. PEGS 2015. Unpublished data.
30. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Federal'nyj zakon "Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv" ot 12.04.2010 N 61-FZ.]
31. FDA, Guidance for Industry S6 Addendum to Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (May 2012) as adopted by FDA at 77 Fed. Reg. 29665, 29666 (May 18, 2012).
32. Guidelines on the Quality, Safety, and Efficacy of Biotherapeutic Protein Products Prepared by Recombinant DNA Technology.
33. Patent WO2016048188 Publication Date 2016-03-3 High Affinity and Aggregatively Stable Antibodies on the Basis of Variable Domains VI and a Derivative VHH. Ulitin A., Evdokimov S., Solovyev V. et al.
34. Chernyaeva E., Ereemeeva A., Galustyan A. et al. Pharmacokinetics, Safety and Tolerance of BCD-085, a Novel IL-17 Inhibitor, Based on the Results of Phase 1 Clinical Study in Healthy Volunteers. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75:429.
35. Papp K. A., Langley R. G., Sigurgeirsson B. et al. Efficacy and Safety of Secukinumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Dose-Ranging Study. *Br. J. Dermatol.* 2013;168(2):412–421.
36. Leonardi C., Matheson R., Zachariae C. et al. Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(13):1190–1199.

Информация об авторах

Алексей Викторович Самцов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России

Владислав Ренатович Хайрутдинов – д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России

Андрей Леонидович Бакулев – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

Алексей Алексеевич Кубанов – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

Арфеня Эдуардовна Карамова – к.м.н., заведующая отделом дерматологии, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

Антонина Васильевна Артемьева – медицинский эксперт, ЗАО «БИОКАД»; e-mail: artemevaav@biocad.ru

Татьяна Викторовна Коротаева – д.м.н., руководитель лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

Рабочая группа

Сонин Д. Б.¹, Сухарев А. В.², Дубенский В. В.³, Зиганшин О. Р.⁴, Вылегжанина О. А.⁵, Юновидова А. А.⁶, Халилов Б. В.⁷, Зыкова О. С.⁸, Чумаченко И.В.⁹, Янко Н. Б.¹⁰, Иванов Р. А.¹¹, Черняева Е. В.¹¹

¹ Областной клинический кожно-венерологический диспансер

390046, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Спортивная, д. 9

² Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии

194021, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, проспект Пархоменко, д. 29, лит. А

³ Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁴ Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер

454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Яблочкина, д. 24

⁵ Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства

630007, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Каинская, д. 13

⁶ ООО «Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна»

191123, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Рылеева, д. 24, лит. А, пом. 1Н

⁷ Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

⁸ Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии

210015, Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Богдана Хмельницкого, д. 9

⁹ Могилевский областной кожно-венерологический диспансер

212018, Республика Беларусь, г. Могилев, ул. Сосновая, д. 4

¹⁰ Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер

246144, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Медицинская, д. 10

¹¹ ЗАО «БИОКАД»

198515, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-64-69

Нарушения психоэмоционального статуса у пациентов с эксфолированными акне

Ильчевская Е. А.¹, Криницына Ю. М.^{1, 2}, Сергеева И. Г.¹

¹ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

² Институт молекулярной патологии и патоморфологии
630117, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

В статье приводится анализ психопатологических особенностей пациентов с эксфолированными акне. Среди 43 пациентов (средний возраст $24,7 \pm 7,1$ года) интегративный тест тревожности показал пограничные значения и высокий уровень личностной тревоги в 46,5% случаев; оценка по шкале депрессии Бека – субдепрессию у 25,6% пациентов и депрессию – у 13,9%; общий индекс тяжести (GSI) симптоматического опросника SCL-90-R был в зоне повышенных и высоких значений у 31,1%. Наибольшие отклонения от нормы были в сферах межличностной сенситивности – у 34,9% пациентов, фобической тревожности – у 30,2%, паранойяльности – у 30,2%, соматизации жалоб – у 27,9%. Субшкала obsessions-compulsions была выше нормативных значений у 21% больных.

Ключевые слова: **эксфолированные акне, тревожность, депрессия, изотретиноин**

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

Для цитирования: Ильчевская Е. А., Криницына Ю. М., Сергеева И. Г. Нарушения психоэмоционального статуса у пациентов с эксфолированными акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):64–69.
DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-64-69

Abnormalities of Psycho-Emotional State among Patients with Excoriated Acne

Elena A. Il'chevskaya¹, Yuliya M. Krinitsyna^{1,2}, Irina G. Sergeeva¹

¹ Novosibirsk State University

Pirogova str., 1, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology

Timakova str., 2, Novosibirsk, 630117, Russian Federation

The psychopathological features of patients with excoriated acne are analysed. An integrative anxiety test among 43 patients (mean age 24.7 ± 7.1 years) demonstrated borderline values and a high level of personal anxiety in 46.5% of cases; assessment according to the Beck Depression Inventory revealed subdepression among 25.6% and depression among 13.9% of patients; the Global Severity Index (GSI) of the Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) was in the zone of elevated and high values among 31.1% of patients. The greatest deviations from the norm were observed in the areas of interpersonal sensitivity among 34.9% of patients; dev phobic anxiety – 30.2%; paranoia – 30.2%; while somatisation of complaints was observed among 27.9% of patients. The obsessive-compulsive subscale exceeded normative values among 21% of patients.

Keywords: **excoriated acne, anxiety, depression, isotretinoin**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Il'chevskaya E. A., Krinitsyna Yu. M., Sergeeva I. G. Abnormalities of Psycho-Emotional State among Patients with Excoriated Acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(5):64–69.

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-64-69

Введение

Психиатрические и психосоциальные факторы имеют значение не менее чем в 25–33% случаях дерматологических заболеваний [1]. Акне, одно из наиболее распространенных кожных заболеваний, часто обостряется на фоне стресса, и в то же время стресс еще более усугубляется при обострении акне [2]. В дальнейшем на первый план выступают социофобия, переживания о внешней непривлекательности, приводящие к социальной самоизоляции [3]. При наличии многочисленных эскориаций, геморрагических корок на фоне легкого течения заболевания необходимо проводить дифференциальную диагностику вульгарных и эскориированных акне (рубрика L70.5 Международной классификации болезней 10-го пересмотра) [4]. Для характеристики этого варианта самоповреждающего поведения у больных акне также используют другие термины: невротические эскориации, психогенные эскориации, патологическая или компульсивная дерматилломания [5, 6].

Целью настоящего исследования было изучение психопатологических особенностей пациентов с эскориированными акне.

Материалы и методы

Методом случайной последовательной выборки было отобрано 43 пациента с акне легкой или средней степени тяжести и склонностью к эскориированию, в возрасте от 12 до 42 лет (средний возраст $24,7 \pm 7,1$ года), женщин было 36 (83,7%), мужчин – 7 (16,3%). Средний возраст дебюта акне составил $14 \pm 2,5$ года, средняя продолжительность заболевания – $10,6 \pm 6,6$ года. У 31 (72%) пациента наблюдали легкую степень тяжести акне, у 12 (18%) – среднюю степень тяжести. Для 27 (62,8%) пациентов это было первое обращение к врачу по поводу акне, 13 (30,2%) ранее обращались к дерматологу и 3 (7%) – к врачам других специальностей (гинеколог, эндокринолог, гастроэнтеролог).

Раз в несколько месяцев эскориировали кожу 8 (18,6%) пациентов, не реже 1 раза в месяц – 16 (37,2%), постоянно (при каждом новом высыпании) – 18 (44,2%). Пять человек признались, что им доставляет удовольствие эскориировать кожу (выдавливает угри) у других людей, чаще всего партнеров или близких родственников. У 2 пациенток были выявлены последствия других аутодеструктивных действий: у одной в форме самопорезов на предплечьях и у второй – в форме трихотилломании в области бровей и ресниц.

При оценке количества эскориаций у пациентов с акне на момент осмотра на коже лица было менее 4 эскориаций у 17 (39,6%) пациентов, 4–9 эскориаций – у 18 (41,9%), 10 и более эскориаций – у 8 (18,6%).

Психозмоциональное состояние и уровень дистресса пациентов оценивали с помощью интегративного теста тревожности (ИТТ), шкалы депрессии Бека и симптоматического опросника SCL-90-R. Инструменты использовали в перечисленном порядке в спокойной окружающей обстановке, после инструкции врача.

ИТТ предполагает проведение экспресс-диагностики тревоги и тревожности, имеет 2 шкалы (СТ-С, измеряющую ситуационную тревогу или транзиторное эмоциональное состояние, и СТ-Л, измеряющую личностную тревогу, склонность реагировать на ситуации), а также 5 субшкал для измерения структуры тревоги. Для облегчения процедуры сравнения полученных результатов был

осуществлен математический перевод баллов в нормативные – станайны.

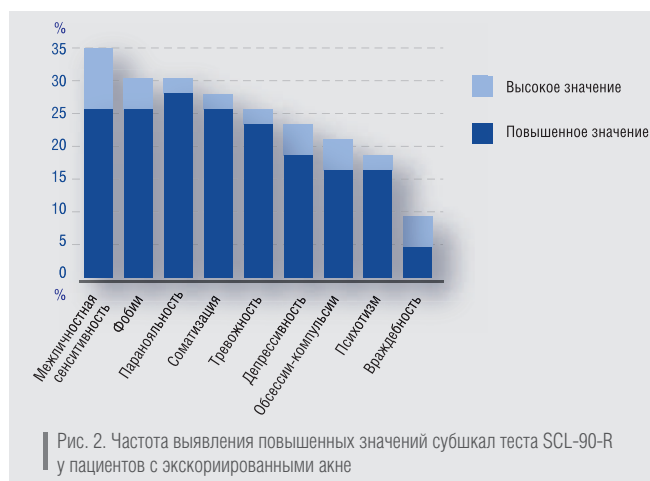
Шкала депрессии Бека – опросник, включающий 21 категорию симптомов и жалоб. В соответствии со степенью выраженности симптома каждому пункту присваиваются значения от 0 (симптом отсутствует или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Суммарный балл составляет от 0 до 62.

Симптоматический опросник SCL-90-R – клиническая тестовая и скрининговая методика для оценки паттернов психологических признаков у психиатрических пациентов и здоровых лиц. Содержит шкалы: соматизации, обсессивно-компульсивных расстройств (навязчивости), интерперсональной чувствительности, депрессии, тревожности, враждебности, навязчивых страхов (фобии), параноидности (паранойальности), психотизма. Существует 3 обобщенных индекса дистресса: общий индекс тяжести (GSI), индекс наличного симптоматического дистресса (PSDI) и общее число утвердительных ответов (PST). Индекс GSI является наиболее информативным показателем, отражающим уровень психических дистресса, вычисляется путем деления суммы всех баллов на количество пунктов опросника (норма $GSI \leq 0,8$ балла, повышенные значения – 0,8–1,8 балла, высокие значения индекса – $> 1,8$ балла).

Результаты

Ситуативная тревожность согласно данным ИТТ была в пределах нормы у 41 (95,3%) пациента, у 2 пациенток незначительно отличалась от нормы. Исследование уровня личностной тревожности при помощи ИТТ выявило у 9 (21%) пациентов высокий уровень тревоги (8 станайнов и выше), у 11 (25,5%) – пограничные значения тревоги (7 станайнов) и у 23 (53,5%) – норму. Анализ структуры личностной тревожности (рис. 1) показывает, что у пациентов с эскориированными акне были наиболее выражены отклонения по 3 субшкалам: эмоциональный дискомфорт (наличие эмоциональных расстройств, сниженный эмоциональный фон и неудовлетворенность жизненной ситуацией, эмоциональная напряженность с элементами ажитации) – у 23 (53,5%) пациентов, астенический компонент тревоги (преобладание усталости, расстройств сна, вялости и пассивности, быстрая утомляемость) – у 17 (39,5%) пациентов и оценка перспектив (проекция страхов не на текущее положение дел, а в перспективу, общая озабоченность будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности) – у 17 (39,5%) пациентов.





Уровень депрессивности, оцененный по шкале Бека, распределился следующим образом: у 26 (60,5%) пациентов значения соответствовали норме, у 11 (25,6%) – субдепрессии, не достигающей до степени клинических проявлений, у 4 (9,3%) – легкой депрессии невротического характера и у 2 (4,6%) – выраженной депрессии.

По уровню индекса GSI опросника SCL-90-R большинство пациентов – 30 (67,8%) – были в интервале нормы, 11 (25,6%) – в зоне повышенных значений и 2 (5,5%) – в зоне высоких значений. Анализ субшкал опросника SCL-90-R показал наибольшие отклонения от нормы в следующих сферах: межличностная чувствительность (чувство личностной неполноценности, в особенности когда человек сравнивает себя с другими, самоосуждение, чувство беспокойства и заметный дискомфорт в процессе межличностного взаимодействия) – у 15 (34,9%) пациентов; фобическая тревожность (стойкая реакция страха на определенных людей, места, объекты или ситуации, ведущая к избегающему поведению) – у 13 (30,2%); паранойальность (проективные мысли, враждебность, подозрительность, напыщенность, страх потери независимости, иллюзии) – у 13 (30,2%); соматизация (жалобы, фиксированные на кардиоваскулярной, гастроинтестинальной, респираторной и других системах, головные боли, другие боли и дискомфорт общей мускулатуры) – у 12 (27,9%) (рис. 2). Субшкала обсессии-компульсии (мысли, импульсы и действия, которые переживаются индивидом как непрерывные, непреодолимые и чуждые «Я») имела значения выше нормативных у 9 (21%) человек.

Для лечения пациентов с эксфолированными акне может быть рекомендована терапия изотретиноином [7], так как особенностью данного заболевания, в отличие от патомимии, является обязательное наличие элементов акне на коже. В связи с этим необходимо создать условия для прекращения появления высыпаний. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов по терапии акне изотретиноин рекомендуется для терапии форм акне, сопровождающихся выраженными психоэмоциональными расстройствами [8]. Также положительный эффект изотретиноина на кожу приводит к улучшению в таких показателях, как депрессия, тревожность, обсессивно-компульсивные симптомы [9].

Клинический случай

Приводим клиническое наблюдение пациентки Т., 27 лет, страдающей акне с 15-летнего возраста. Пациент-

ка профессионально занимается плаванием, связывала ухудшение состояния кожи с длительным пребыванием в воде. В период применения оральных контрацептивов по поводу гиперандрогении было улучшение состояния кожи, после окончания курса терапии – рецидив заболевания. Пациентка отмечала, что непрерывно эксфолирует элементы акне, так как они очень заметны на коже.

Из анамнеза: пациентка работает инструктором по плаванию, после контакта с водой периодически появляются зуд и уртикарные элементы. Несколько месяцев назад делала татуировки, через 12 ч после нанесения второй татуировки были отмечены отек нижней губы и распространенные уртикарные высыпания. Менструации с 13 лет, цикл 28 дней, беременность – 1 (роды в 24 года), до беременности было повышение уровня тестостерона, после беременности – уровень тестостерона в пределах нормальных значений.

При осмотре на коже лица, плеч, надплечий папулезные элементы, эрозии на месте эксфолиаций, корки, рубцы на месте предшествующих высыпаний (рис. 3). Пациентке был поставлен диагноз: акне эксфолированные средней степени тяжести.

Анализ ИТТ показал пограничные значения тревоги (7 станайнов), оценка депрессии по шкале Бека – легкую депрессию невротического характера.

Был назначен изотретиноин в форме LIDOSE (Акнекутан®) по 0,4 мг/кг в сутки на срок 8 мес с достижением курсовой дозы в 100 мг/кг массы тела. Выбор препарата изотретиноина обусловлен меньшей суточной и курсовой дозой изотретиноина при приеме Акнекутана в связи с большей биодоступностью изотретиноина в препарате (технология LIDOSE) и потенциальным снижением выраженности побочных эффектов относительно препаратов изотретиноина в обычной форме выпуска. На фоне терапии прекратили появляться новые высыпания, поэтому пациентка перестала их эксфолировать, и через 2 мес терапии определялись только рубцы на месте предшествующих высыпаний (свежих эксфолиаций не было) (рис. 4). После окончания курса терапии на фоне полного клинического выздоровления наблюдался полный регресс



Рис. 3. Состояние кожи спины пациентки Т., 27 лет, до начала терапии



Рис. 4. Состояние кожи спины пациентки Т., 27 лет, через 2 мес от начала терапии изотретиноином LIDOSE в дозе 0,4 мг/кг

склонности к эксфолированию кожи (рис. 5). За время длительного курса терапии (8 мес) на фоне раннего достижения хорошего клинического эффекта отмечалась нормализация психологического состояния, и после окончания курса показатель ИТТ и уровень депрессии по шкале Бека не отличались от нормальных значений.

Обсуждение

Экскорируемые акне обычно возникают в рамках различных психопатологических феноменов. Нередко пациенты осознают свое деструктивное поведение, вызываемое состоянием напряжения или просто концентрации на чем-то, при этом «атакуется каждый бугорок, дефект, неровность, закрытая пора», привычка ковырять кожу и выдавливать угри осознается как что-то непреодолимое, вызывающее постоянные дерматологические проблемы на протяжении десятилетий [10].

Существуют половые различия в частоте эксфолированных акне, соотношение женщин и мужчин для психогенных эксфолиаций составляет 8:1 [11]. Среди наших пациентов преобладали женщины (83,7%) в возрасте 20–29 лет (53,49%). Чаще встречали легкие формы акне (72%), нередко на прием приходили пациенты без первичных элементов, так как все элементы сыпи были эксфолированы (при комедональной форме акне). Оценивая склонность к аутодеструктивным действиям, важно отметить, что подавляющее большинство пациентов (81,4%) часто или постоянно прибегали к эксфолированию. Нанесение самопорезов на предплечья и выдергивание волос на бровях и ресницах у 2 пациенток в сочетании с эксфолиациями на лице согласуется с диагностическими критериями трихотилломании и аутодеструктивных кожных заболеваний [12].

Исследование тревожности показало, что ситуативная тревожность (состояние эмоциональной напряженности, обусловленное конкретной ситуацией) имела малый процент отклонений от нормы (4,7%), тогда как личностная тревожность (постоянная черта характера, проявляющаяся в склонности индивида испытывать тревогу) у 46,5% пациентов была выше нормы. Исследование депрессивности выявило 13,9% случаев с клинически выраженной депрессивной симптоматикой, а у 39,5% пациентов – отклонения от нормы, включая уровень субдепрессии. Полученные данные близки к указанным в литературе: тревожные расстройства встречаются у 41–65% пациентов, расстройства настроения – у 48–68% пациентов [13]. Однако в нашем исследовании тревожные проявления преобладали над расстройствами настроения.

Анализ данных, полученных при помощи симптоматического опросника SCL-90-R, показал значительные отклонения по шкалам межличностной чувствительности, фобий и паранойальности, что может объясняться стрессом пациента при пребывании его в социуме в сочетании со сверхценным отношением к своему кожному «дефекту». Описаны обостренная стеснительность, избегающее поведение, чувствительные идеи отношения: в общественных местах, в транспорте, на работе пациенты замечают обращенные на них «особые» взгляды, видят, как люди посмеиваются над ними, обсуждают их внешний вид, поведение, убеждены в том, что окружающие догадываются об их заболевании [3]. Важно отметить, что количество эксфолиаций на лице и частота эксфолирования не зависели от степени выраженности психопатологических симптомов. У женщин были более выражены отклонения от нормы всех показателей: тревожности, депрессивности и общего индекса тяжести симптомов.

Заключение

Таким образом, при диагностике и лечении акне более важно оценить степень аутодеструктивных действий пациента, чем частоту и количество эксфоли-



Рис. 5. Состояние кожи спины пациентки Т., 27 лет, после окончания курса терапии (курсовая доза изотретиноина LIDOSE 100 мг/кг)

аций. Дополнительная психологическая или психиатрическая консультация может помочь в выявлении скрытого психического расстройства, предотвратить симптомы и минимизировать неблагоприятное влияние заболевания на жизнь пациента. Применение системного изотретиноина при терапии пациентов с экскори-

рованными формами акне приводит к клинической ремиссии заболевания, за счет чего при своевременном назначении данного вида терапии можно ожидать снижения показателей личностной тревожности и вероятности развития депрессии у данной категории больных. ■

Литература/References

1. Gupta M. A., Gupta A. K. The Use of Antidepressant Drugs in Dermatology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001;6(15):512–518.
2. Shenefelt P. D. Psychodermatological Disorders: Recognition and Treatment. *Int. J. Dermatol.* 2011;50(11):1309–1322.
3. Терентьева М. А., Львов А. Н. Клиника и терапия невротических эксkoriаций. *Психиатрия.* 2007;1(25):14–26. [Terent'eva M. A., L'vov A. N. Klinika i terapiya nevroticheskikh ekskoriacij. *Psihiatriya.* 2007;1(25):14–26.]
4. Игнатенко И. Е. Аутодеструктивные заболевания кожи: диагностика и принципы ведения больных. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2013;26(8):41–48. [Ignatenko I. E. Autodestruktivnye zabolevaniya kozhi: diagnostika i principy vedeniya bol'nyh. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii.* 2013;26(8):41–48.]
5. Millsop J. W., Koo J. Acne Excoriée. In: *Acneiform Eruptions in Dermatology: A Differential Diagnosis.* New York: Springer-Verlag, 2014. P. 111–116.
6. Craig-Müller S. A., Reichenberg J. S. The Other Itch That Rashes: a Clinical and Therapeutic Approach to Pruritus and Skin Picking Disorders. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015;15(6):31.
7. Львов А. Н., Кирилюк А. В. Роаккутан в терапии угревой болезни: стандартные режимы терапии и новая схема низких доз. *Русский медицинский журнал.* 2008;16(23):1541–1546. [L'vov A. N., Kirilyuk A. V. Roakkutan v terapii ugrevoj bolezni: standartnye rezhimy terapii i novaya skhema nizkih doz. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2008;16(23):1541–1546.]
8. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. М.: РОДVK, 2015. 23 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh akne. М.: RODVK, 2015. 23 s.]
9. Yesilova Y., Bez Y., Ari M. et al. Effects of Isotretinoin on Obsessive Compulsive Symptoms, Depression, and Anxiety in Patients with Acne Vulgaris. *J. Dermatolog. Treat.* 2012;23(4):268–271.
10. Acne Excoriée – a Patient's View. *J. Cosmet. Dermatol.* 2004;3(3):176.
11. Arnold L. M., Auchenbach M. B., McElroy S. L. Psychogenic Excoriation: Clinical Features, Proposed Diagnostic Criteria, Epidemiology and Approaches to Treatment. *CNS Drugs.* 2001;15(5):351–9.
12. Grant J. E., Stein D. J. Body-focused Repetitive Behavior Disorders in ICD-11. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2014;36(Suppl 1):59–64.
13. Wilhelm S., Keuthen N. J., Deckersbach T. et al. Self-injurious Skin Picking: Clinical Characteristics and Comorbidity. *J. Clin. Psychiatry.* 1999;60(7):454–459.

Информация об авторах

Елена Александровна Ильчевская – интерн, Центр постдипломного медицинского образования Института медицины и психологии Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Юлия Михайловна Криницына – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Институт молекулярной патологии и патоморфологии; профессор кафедры фундаментальной медицины, Институт медицины и психологии Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Ирина Геннадьевна Сергеева – д.м.н., доцент, профессор кафедры фундаментальной медицины, Институт медицины и психологии Новосибирского национального исследовательского государственного университета; директор, Центр постдипломного медицинского образования; e-mail: i_g_sergeeva@mail.ru

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81

Гидраденит суппуративный: современные представления о патогенезе, терапии и успешный опыт лечения адалимумабом

Хобейш М. М., Шустов Д. В., Соколовский Е. В.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 4

Гидраденит суппуративный (ГС) – хроническое воспалительное кожное заболевание, поражающее преимущественно участки расположения апокриновых желез; характеризующееся рецидивирующими болезненными узлами, абсцессами, приводящими к образованию свищей и рубцеванию. Современные представления о патогенезе ГС позволяют рассматривать его как разновидность инверсных акне, так как механизм развития ГС и инверсных акне не различается. Детальные исследования пациентов с ГС, проведенные в последние годы, дали возможность ряду авторов предположить, что ГС является системным хроническим иммуноопосредованным прогрессирующим заболеванием. Определена ключевая роль провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в развитии воспалительного процесса при ГС. Повышенные уровни ФНО- α обнаружены в крови и в очагах поражения ГС, причем определяется положительная корреляция уровня ФНО- α с тяжестью болезни. В настоящее время в качестве терапии 1-й линии при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию в случае активного ГС средней или тяжелой степени тяжести рекомендовано лечение блокатором ФНО- α – адалимумабом, единственным на сегодняшний день генно-инженерным биологическим препаратом, одобренным для лечения ГС/инверсных акне в мире и в России. Представленный клинический случай подтверждает тот факт, что для пациентов с ГС очень важно максимально быстрое определение правильного диагноза и назначение рационального лечения в соответствии с разработанными рекомендациями. Ошибочные диагнозы, неадекватная терапия (хирургическое лечение, короткие курсы приема антибиотиков и т.д.) способствуют прогрессированию заболевания, появлению общих симптомов за счет присоединения вторичной инфекции и повышению общей интоксикации, ограничению работоспособности, возникновению стойких и грубых рубцов, деформаций пораженных участков кожи. Наш клинический случай применения адалимумаба (Хумиры®) у пациента с крайне тяжелой формой ГС показал, что лечение этим препаратом может быть эффективным и хорошо переносимым.

Ключевые слова: **суппуративный гидраденит, инверсные акне, патогенез, системная терапия, адалимумаб**

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

Для цитирования: Хобейш М. М., Шустов Д. В., Соколовский Е. В. Гидраденит суппуративный: современные представления о патогенезе, терапии и успешный опыт лечения адалимумабом. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):70–81. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81

Hidradenitis Suppurativa: Modern Concepts of Pathogenesis and Therapy; Successful Experience of Adalimumab Therapy

Marianna M. Khobeish, Denis V. Shustov, Evgeny V. Sokolovsky

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation
L'va Tolstogo str., 6/8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory skin disease that mainly affects the sites of the apocrine glands; HS is characterised by relapsing painful knots and abscesses, leading to the formation of fistulas and scarring. Modern ideas about the pathogenesis of HS allow us to consider it as a kind of inverse acne, since the mechanism of development of HS and inverse acne does not differ. Detailed studies of patients with HS in recent years have provided the basis for several authors to suggest that HS is a systemic, chronic, immune-mediated progressive disease. The key role of the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor α (TNF- α) in the development of the inflammatory process during HS was determined. Elevated TNF- α levels are found in the blood and HS lesions, having a positive correlation of the TNF- α level with the severity of the disease. At the present time, the treatment with a TNF- α blocker, adalimumab (the only one genetically engineered biological preparation approved for treatment of HS/inverse acne in the world and in Russia), is recommended as a first-line therapy in the absence of an adequate response to standard systemic therapy in the case of active HS of moderate or utmost severity. The presented clinical case confirms the fact that for HS patients it is very important to determine the correct diagnosis as quickly as possible and to prescribe the appropriate treatment according to the developed recommendations. Erroneous diagnoses, inadequate therapy (surgical treatment, short courses of antibiotics, etc.) contribute to the progression of the disease, to the appearance of common symptoms due to the attachment of secondary infection and increase in general intoxication, to limited working capacity, to the emergence of persistent and gross scars, as well as to the deformations of affected skin. Our clinical case of adalimumab (Humira) treatment of a patient with an extremely severe HS form demonstrated that the application of this medication can be effective and well tolerated.

Keywords: **suppurative hidradenitis, inverse acne, pathogenesis, systemic therapy, adalimumab**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Khobeish M. M., Shustov D. V., Sokolovsky E. V. Hidradenitis Suppurativa: Modern Concepts of Pathogenesis and Therapy; Successful Experience of Adalimumab Therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):70–81. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81

■ Гидраденит суппуративный (ГС) (*hidradenitis suppurativa*, по международной классификации болезней 10-го пересмотра – L73.2, гидраденит гнойный) – хроническое воспалительное кожное заболевание, поражающее преимущественно участки расположения апокриновых желез; характеризующееся рецидивирующими болезненными узлами, абсцессами, приводящими к образованию свищей и рубцеванию [1, 2]. Очаги кожного поражения обычно локализуются в подмышечных, пахово-бедренных, ягодичных областях, в области молочных желез и наружных половых органов.

Современные представления о патогенезе ГС позволяют рассматривать его как разновидность инверсных акне (*acne inversa*), так как механизм развития ГС и инверсных акне не различается. Воспалительный процесс при ГС исходит не из апокриновых потовых желез, а из расположенных также перифолликулярно сальных желез и является следствием первичного гиперкератоза в терминальных волосяных фолликулах с их окклюзией при гиперсекреции сальных желез [3]. В последующем присоединяется бактериальное инфицирование резидентной микробной флорой, развивается иммунный ответ (перифолликулярное лимфогистиоцитарное воспаление), что в итоге приводит к развитию клинических проявлений ГС.

Детальные исследования пациентов с ГС, проведенные в последние годы, дали возможность ряду авторов предположить, что ГС является системным хроническим иммуноопосредованным прогрессирующим заболеванием [1, 4–6]. Известно, что в посевах при ГС обнаруживаются в основном непатогенные бактерии, и вероятно, данное заболевание развивается в результате неадекватного иммунного ответа ввиду дисрегуляции как врожденного, так и приобретенного иммунитета у пациентов с ГС на бактерии-комменсалы [7]. Бактерии принимают участие в инициации иммунного ответа при ГС, но они не являются его причиной. Фолликулярная окклюзия – провоцирующий фактор развития вторичной инфекции. Подобный механизм развития наблюдается при болезни Крона [8]. Для обоих заболеваний в очагах характерна инфильтрация иммунными клетками, в частности Th1- и Th17-лимфоцитами. При ГС в процесс дополнительно вовлекаются цитокины интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-23. Провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли α (ФНО- α) играет ключевую роль в развитии воспалительного процесса при ГС [9]. Повышенные уровни ФНО- α обнаружены в крови и в очагах поражения ГС [5], причем определяется положительная корреляция уровня ФНО- α с тяжестью болезни [10]. ФНО- α увеличивает число молекул адгезии, что ведет к миграции лейкоцитов [11] и способствует пролиферации эпителия, приводя к окклюзии фолликулов и риску их разрывов [1, 12]. Доказана роль ФНО- α в развитии хронического воспаления: поврежденные клетки сальной железы инициируют формирование абсцесса; ФНО- α и другие провоспалительные цитокины провоцируют изменения, вызывающие образование и пролиферацию эпителизированных свищевых ходов [1, 12]; «биопленка» из бактерий, находящихся в поврежденных клетках и свищевых ходах, обеспечивает хронизацию воспаления [1, 12], риск распространения воспаления и развития обострений заболевания [13].

Таким образом, окончательно этиология ГС еще не доказана. ГС представляет собой многофакториальное заболевание, при котором генетические, иммунные, эндокринные и поведенческие факторы играют ключевую

роль. Исследования показали, что 30–40% пациентов с ГС имели семейный анамнез [14, 15]. Курение сигарет, ожирение и избыточный вес являются триггерами в развитии ГС [16]. Он обычно развивается после полового созревания, чаще во 2-й или 3-й декаде жизни, с большей частотой у женщин. Распространенность ГС остается невыясненной. По данным некоторых исследований, это заболевание наблюдается примерно у 1% жителей Европы [16, 17], у 4% среди молодых женщин [18]. Данные американских исследователей свидетельствуют о распространенности ГС от 0,05 до 0,20% в общей популяции [19, 20].

Среднетяжелый и тяжелый ГС значительно снижает качество жизни пациентов. Такие проявления болезни, как выраженная боль, ограничение подвижности, свищевые ходы с отделяемым, имеющим неприятный запах, приводят к снижению самооценки, работоспособности, развитию депрессии и, как следствие, социальной изоляции больных [21–23].

Поскольку не существует специального патогномичного теста для диагностики ГС, заболевание определяется по характерным клиническим проявлениям, типичным локализациям и рецидивирующему, хроническому течению. Поражение разных частей тела и неспецифические симптомы заставляют пациентов обращаться к врачам различных специальностей (хирургам, инфекционистам, гинекологам, урологам, иммунологам и т.д.), которые в большинстве случаев принимают кожные поражения ГС за обычные абсцессы, в связи с чем постановка правильной диагноза ГС отсрочена. По данным одного из исследований, у 164 пациентов время до постановки диагноза ГС в среднем составило 7 лет [4, 24].

Традиционно считается, что ГС следует диагностировать на основании следующих клинических признаков:

- типичный характер поражения (глубоколежащий воспалительный узел и/или рубцы);
- типичная локализация (подмышечные и пахово-бедренные области), симметричность поражения;
- течение заболевания (хроническое, склонное к рецидивированию).

Подтверждают диагноз ГС положительные ответы на следующие вопросы [4]:

- «Имеются ли такие же симптомы в семье?»
- «Фурункулы появляются в одних и тех же местах?»
- «Курите ли Вы?»
- «Наблюдаются ли обострения перед менструацией?»

Также диагноз ГС подтверждают отрицательные ответы на следующие вопросы [4]:

- «Помогло ли лечение у терапевта?»
- «Фурункулы на коже хаотичные?»
- «Есть ли какая-либо инфекция?»
- «Сопровождаются ли фурункулы повышением температуры?»

Согласно Европейским рекомендациям по лечению гидраденита суппуративного/инверсных акне 2015 г. [25], диагноз ГС можно предположить при наличии характерной клинической картины: рецидивирующее воспаление (более 2 рецидивов в течение 6 мес); кожное поражение, представленное узлами, абсцессами, свищами и/или рубцами. Для постановки диагноза ГС важно наличие основных и дополнительных диагностических критериев заболевания [25]. К основным диагностическим критериям ГС относят следующие признаки [25]: вовлечение подмышечной, пахово-бедренной, ягодичной областей и молочных желез (у женщин); наличие узлов (с признаками вос-

Таблица 1. Клиническая классификация ГС по Hurley (1989 г.)

Стадия	Клинические проявления
I	Формирование одиночного или множественных абсцессов без свищей и рубцов
II	Рецидивирующие абсцессы с формированием свищей или рубцов, одиночные или множественные поражения на расстоянии друг от друга
III	Диффузное или близкое к диффузному распространение воспаления или множественные сообщающиеся свищевые ходы и абсцессы на всей области

паления или без них), свищей (с признаками воспаления или без них), абсцессов, рубцов (атрофических, петлевидных, гипертрофических или линейных). Дополнительными критериями являются [25] наличие ГС в семейном анамнезе и данные микробиологического исследования (отсутствие патогенной флоры, присутствие нормальной микрофлоры кожи).

Дифференциальную диагностику, согласно Европейским рекомендациям по лечению гидраденита суппуративного/инверсных акне 2015 г., следует проводить со стафилококковой инфекцией; кожными проявлениями болезни Крона на фоне активной манифестации заболевания; простым абсцессом (обычно одиночным образованием); новообразованием, первичным или метастатическим (по клиническим или гистологическим признакам новообразования); венерической лимфогранулемой; актинომикозом кожи; скрофулодермой [25].

Для оценки степени тяжести ГС в настоящее время применяется несколько оценочных систем. Одной из самых простых и широко применяемых является клиническая классификация ГС по Hurley [2, 12, 25–27] (табл. 1). В ряде случаев используется шкала оценки тяжести ГС по Sartorius [4, 28] (табл. 2). Существует также оценка степени тяжести заболевания по индексу PGA (Physician's Global Assessment – глобальная оценка врача) [29] (рис. 1).

Для оценки эффективности терапии рекомендуется использовать шкалу клинического ответа на лечение гнойного гидраденита (HiSCR) [26, 29]. Шкала HiSCR дает возможность сравнить клиническую картину заболевания до начала терапии, в процессе ее проведения и по ее окончании. По данной шкале терапия считается эффективной при соблюдении нескольких минимальных условий: количество абсцессов и воспалительных узлов уменьшилось не менее чем на 50% и количество свищей с отделяемым и абсцессов как минимум не увеличилось (рис. 2).

К сожалению, существующие в настоящее время подходы к лечению не основаны на достаточной доказательной клинической базе [25]. Широко используются антибиотики: топические препараты применяются на ограниченных участках при более легких формах заболевания, системные антибиотики – при наличии более тяжелых или распространенных поражений. Однако антибиотики при ГС направлены на борьбу со вторичной бактериальной инфекцией, и такая терапия носит симптоматический характер [25]. Терапия ретиноидами, глюкокортикостероидами, дапсоном, циклоспорином не всегда бывает достаточной при среднетяжелых и тяжелых формах ГС. Хирургическое лечение, лазерная терапия являются стандартными методами лечения ГС, однако они предполагают только локальное вмешательство,

Таблица 2. Шкала оценки тяжести ГС по Sartorius

Параметр	Оценка
Локализация процесса	3 балла за 1 локализацию: <ul style="list-style-type: none"> • аксиллярная область • паховые складки • гениталии • ягодицы другие локализации
Количество очагов	Узлы – 2 балла за каждый Свищи – 4 балла за каждый Рубцы – 1 балл за каждый Другие – 1 балл за каждый
Расстояние между очагами	Менее 5 см – 2 балла Менее 10 см – 4 балла Более 10 см – 8 баллов
Участки непораженной кожи между очагами	Да – 0 баллов Нет – 6 баллов

Рис. 1. Шкала оценки тяжести ГС по индексу PGA

PGA Значение активности	Описание
Чисто	0 — абсцессы, 0 — свищи с отделяемым, 0 — узлы с признаками воспаления, 0 — узлы без признаков воспаления
Минимальная	0 — абсцессы, 0 — свищи с отделяемым и 0 — узлы с признаками воспаления
Легкая	1 — абсцессы, 0 — свищи с отделяемым и <5 — узлы с признаками воспаления или 2 — абсцесс или свищ с отделяемым и 0 — узлы с признаками воспаления
Умеренная	1 — абсцессы, 0 — свищи с отделяемым и ≥5 — узлы с признаками воспаления или 2 — абсцесс или свищ с отделяемым и ≥1 — узлы с признаками воспаления или 2-5 — абсцессы или свищи с отделяемым или <10 — узлы с признаками воспаления
Тяжелая	2-5 — абсцессы или свищи с отделяемым и ≥10 — узлы с признаками воспаления
Крайне тяжелая	>5 — абсцессы или свищи с отделяемым

Рис. 2. Оценка эффективности терапии по шкале HiSCR

Морфологический элемент	Описание		Пример 2 HiSCR «Успех»	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
АБСЦЕССЫ	20 {	10 {	20 {	10 {
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ УЗЛЫ				
	15		15	5
СВИЩИ	4	2	2	2

не устраняющее первопричину этого системного заболевания воспалительной этиологии [24, 30–32]. Несмотря на проведенное хирургическое или лазерное лечение, ГС может вновь рецидивировать, прогрессировать, захватывая новые области тела, особенно при тяжелом течении заболевания [24, 30].

Ввиду того, что существующие методы лечения ГС ограничены и часто недостаточно эффективны, в последние годы для лечения умеренной и тяжелой форм ГС при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию применяются препараты из группы генно-инженерных биологических средств – моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α (ФНО-α) и ингибиторы других интерлейкинов.

В 2016 г. был опубликован модифицированный алгоритм лечения ГС/инверсных акне, основанный на Европейском руководстве по лечению гидраденита суппуративного/инверсных акне 2015 г. [33] (рис. 3). Согласно этому алгоритму, для решения вопроса о тактике лечения необходимо учитывать стадию заболевания по Hurley, степень активности заболевания по Sartorius и индексу PGA, качество жизни пациента. Эффективность про-

водимой терапии следует объективно оценивать по индексу HiSCR.

Лекарственные препараты 1-й линии включают клиндамицин (местно), клиндамицин и рифампицин (перорально), адалимумаб (подкожно), тетрациклин (перорально). В рамках медикаментозной терапии 2-й линии рекомендовано применять цинка глюконат, резорцинол, глюкокортикостероиды (для введения в очаги поражения, системно), инфликсимаб (в настоящее время не зарегистрирован по показанию ГС), ацитретин. При неэффективности препаратов первых 2 линий назначаются препараты 3-й линии: колхицин, ботулотоксин, изотретиноин, дапсон и циклоспорин; а также терапия, корректирующая гормональный статус (антиандрогены). Аджьювантная терапия и мероприятия при ГС предполагают купирование болевого синдрома, лечение вторичной инфекции, а также коррекцию веса и отказ от курения [33] (см. рис. 3).

В качестве терапии 1-й линии в случае активного ГС средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию рекомендуется лечение блокатором ФНО-α – адалимумабом, единственным на сегодняшний

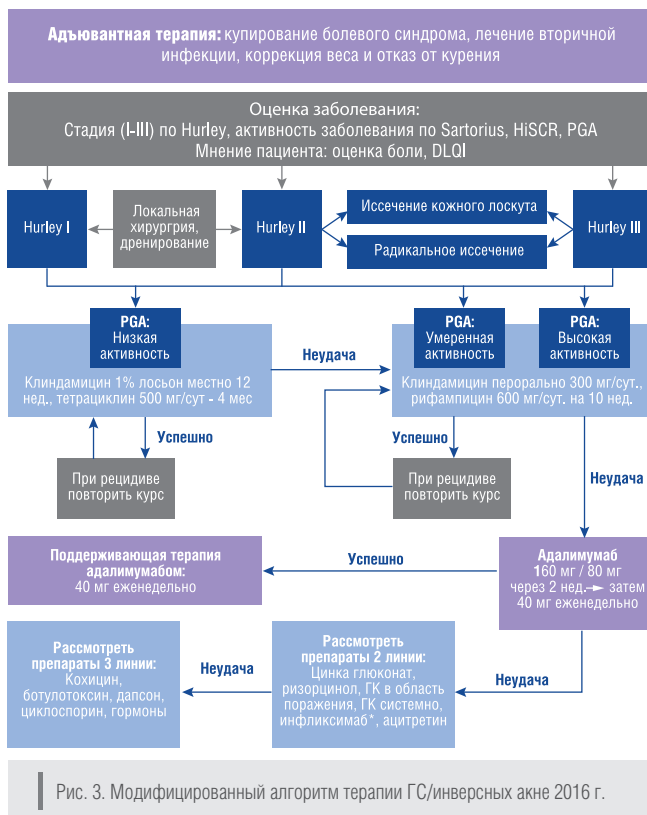


Рис. 3. Модифицированный алгоритм терапии ГС/инверсных акне 2016 г.

день генно-инженерным биологическим препаратом, одобренным FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для лечения ГС. В настоящее время накоплен убедительный позитивный международный опыт применения адалимумаба для лечения ГС средней или тяжелой степени тяжести [34–36].

В Российской Федерации адалимумаб (Хумира®) одобрен в 2016 г. для лечения активного гнойного гидраденита средней или тяжелой степени тяжести при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию у пациентов с 12 лет [37]. Рекомендованная схема назначения адалимумаба (Хумира®) для лечения среднетяжелого и тяжелого ГС заключается в следующем. Начальная доза адалимумаба 160 мг: по 40 мг 4 раза в день в течение 1-х суток или по 40 мг 2 раза в день в течение первых 2 сут. Продолжение терапии осуществляется на 15-й день лечения адалимумабом: вводится 80 мг (по 40 мг 2 раза в день). Следующее введение адалимумаба на 29-й день от начала терапии – 40 мг 1 раз в день. Далее, в качестве поддерживающей терапии, вводят по 40 мг адалимумаба 1 раз в неделю [33].

Клинический случай

Больной К., 38 лет, житель Красноярского края, инвалид II группы, неоднократно находился на стационарном лечении в клинике дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова начиная с сентября 2012 г. Из анамнеза обращает на себя внимание, что больной курил в течение 15 лет по 2 пачки сигарет в день, последние 5 лет – по 1 пачке в день. До начала болезни имел повышенную массу тела. За 8 лет болезни похудел на 25 кг. Более 10 лет работал водителем большегрузных машин и часто бывал в длительных командировках. Семейный анамнез не отягощен.

Считает себя больным с 2008 г., когда впервые заметил болезненные высыпания на коже ягодичной области. К врачу по данному поводу не обращался, лечился самостоятельно. Через месяц количество высыпных элементов увеличилось, в связи с чем самостоятельно принимал антибактериальный препарат (группа макролидов) с временным положительным эффектом. Через 6 мес от начала заболевания впервые обратился к дерматологу в кожно-венерологический диспансер по месту жительства в г. Минусинске, где был поставлен диагноз «фурункулез». Была рекомендована наружная терапия, эффект от которой был временным. Кожные поражения рецидивировали, отмечалось появление новых элементов (абсцессов, свищей). В марте 2009 г. больному был поставлен диагноз: «актиномикоз с поражением подмышечных областей, ягодиц, свищевая форма». В период с марта по сентябрь 2009 г. неоднократно получал антибактериальную терапию (полусинтетический пенициллин, комбинированный с ингибитором бета-лактамаз; антибиотик цефалоспоринового ряда), но заболевание прогрессировало.

В период с апреля по май 2009 г. находился на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии Краевого гнойно-септического центра г. Красноярск с диагнозом: «актиномикоз с поражением подмышечных областей, правой ягодицы, свищевая форма». Поступил с наличием множества (около 30) свищей с гнойным отделяемым в обеих подмышечных областях и в области правой ягодицы. На фоне проводимой терапии (антибактериальный препарат (полусинтетический пенициллин, комбинированный с ингибитором бета-лактамаз), перевязки, физиотерапевтическое лечение) состояние больного несколько улучшилось. Свищи в левой подмышечной области закрылись, в области правой ягодицы количество свищей уменьшилось до 4, в правой подмышечной области свищевой ход сохранился.

В сентябре 2009 г. находился на стационарном лечении в кожной клинике СибГМУ (г. Томск), где был поставлен диагноз: «глубокая пиодермия, осложненная флегмоной правой ягодицы». В октябре 2009 г. – повторная госпитализация в госпитальную хирургическую клинику СибГМУ (г. Томск) с диагнозом: «Глубокая пиодермия обеих ягодиц и медиальной поверхности бедра, промежности, осложненная глубокой флегмоной. Сопутствующий диагноз: двусторонний гидроцеле». По данным проведенного бактериологического исследования от 12.10.2009 в отделяемом свищевых ходов патогенной микрофлоры не обнаружено. Дважды в период с февраля по март 2011 г. находился на стационарном лечении в госпитальной хирургической клинике СибГМУ с диагнозом: «Глубокое гнойное поражение кожи неуточненной этиологии поясничной области, ягодичной, подмышечных областей, промежности. Метициллин-резистентный золотистый стафилококк?». Проведенное трижды исследование крови на стерильность в 2011 г. показало отсутствие микрофлоры. По заключению фистулографического исследования от 2011 г.: сложноразветвленные свищи крестцово-копчиковой области с переходом на левое бедро, ягодицы справа; свищевые ходы поднимаются до III крестцового позвонка; сообщений с прямой кишкой не выявлено; выявляются небольшие дефекты наполнения в просвете свищевых ходов, обусловленные грануляционно-рубцовыми тканями. В клинике СибГМУ в 2011 г. получал антибактериальную терапию (препарат группы



Рис. 4. Пациент К. Проявления ГС в подмышечной области (воспалительные узлы, гипертрофические и келоидные рубцы)

оксазолидинонов) курсом 14 дней. Через 6 мес – повторный курс приема этого же антибактериального препарата с положительным эффектом (ремиссия 1,5 мес).

В сентябре 2012 г. больной поступил в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, где впервые был поставлен диагноз: «Инверсные акне. Гнойный (суппуративный) гидраденит» (рис. 4–8). В кли-



Рис. 5. Пациент К. Проявления ГС на коже поясничной и ягодичной областей (воспалительные узлы, абсцессы, выходные отверстия свищевых ходов, из которых выделяется жидкое гнойно-кровянистое содержимое, келоидные рубцы)

нике проводилась активная антибактериальная терапия (последовательно: фторхинолон; трициклический гликопептид; полусинтетический пенициллин, комбинированный с ингибитором бета-лактамаз), начата терапия системными ретиноидами – производными изотретиноина (роаккутан 40 мг/сут). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: уменьшение количества узлов и абсцессов, гиперемии и болезненности в области воспалительных инфильтратов поясничной, ягодичной областей и промежности; уменьшение количества отделяемого из свищевых ходов, улучшение общего самочувствия, снижение температуры, нормализация лабораторных параметров (снижение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)).

В июне 2013 г. в связи с обострением основного заболевания пациент был повторно госпитализирован в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, где получал антибактериальную тера-

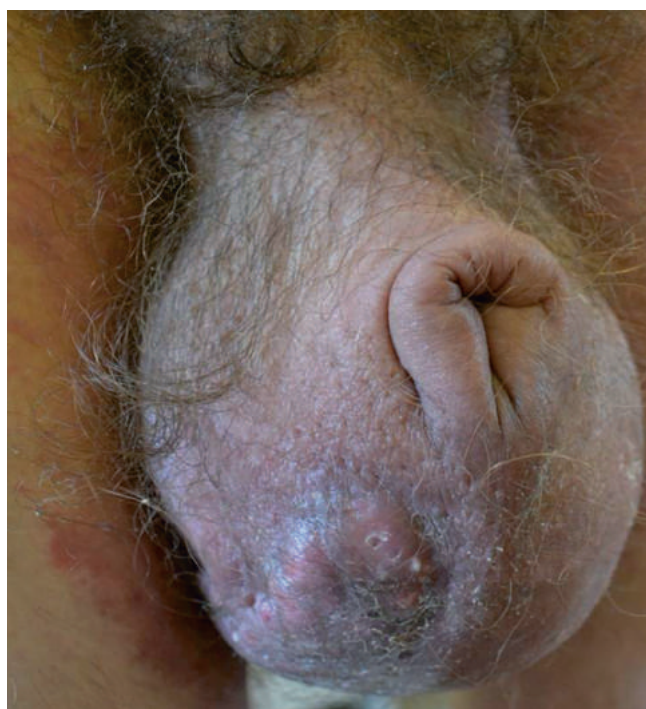


Рис. 6. Пациент К. Проявления ГС в пахово-мошоночной области (воспалительные узлы, абсцессы, гипертрофические рубцы). Двусторонний гидроцеле осумкованный

пию (антибиотик цефалоспоринового ряда внутривенно капельно в течение 10 дней), продолжал назначенную в 2012 г. терапию системными ретиноидами (доза была увеличена до 50 мг/сут). Был выписан с положительной динамикой в течении основного заболевания. Однако с сентября 2013 г. в связи с повышением температуры тела в вечернее время до 38 °С и увеличением количества узлов, абсцессов, отделяемого из свищевых ходов был вновь госпитализирован в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, где на фоне терапии системными ретиноидами, антибактериальной терапии (антибиотик цефалоспоринового ряда внутривенно капельно, 10 дней) осуществлялось внутриочаговое введение бетаметазона. Был выписан с улучшением общего состояния, нормализацией температуры тела и положительной динамикой в течении кожного процесса в виде уменьшения количества абсцессов в поясничной,

ягодичной областях и промежности, уменьшения количества отделяемого из свищевых ходов.

В декабре 2013 г. развился рецидив заболевания, появились новые узлы, абсцедирующие элементы, свищи. В феврале 2014 г. в частной клинике г. Минусинска были выполнены инъекции триамцинолона ацетонида в очаги поражения, но положительный эффект был временным, отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания.

При повторных госпитализациях в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова продолжали антибактериальную терапию. Системные ретиноиды были отменены ввиду превышения курсовой дозы (более 250 мг/кг) и отсутствия эффекта, а также развития нежелательных явлений (дислипидемия). Была назначена терапия метотрексатом (методжектом) подкожно в дозе 20 мг в неделю. На фоне терапии метотрексатом отмечалась некоторая положительная динамика. Но, со слов пациента, через 3 мес от начала терапии в связи с недостаточностью эффекта и плохой переносимостью препарата (диспепсические расстройства) пациент самостоятельно прекратил применение метотрексата.

К апрелю 2016 г. у больного отмечалось прогрессирование заболевания (появление новых узлов, абсцессов, свищей), значительно ухудшилось общее состояние (боль в области пораженных участков кожи, учащающиеся периоды значительного подъема температуры, ознобы, нарастающая слабость; снижение массы тела (за 8 лет болезни пациент похудел на 25 кг)), снизилось качество жизни (выраженная болезненность в очагах кожного поражения, нарушение сна, повышенная тревожность, депрессия), отмечалось стойкое изменение лабораторных параметров (лейкоцитоз, анемия, значительное повышение острофазовых показателей (СОЭ выше 45 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) более 80 мг/л). В связи с этим в очередной раз был госпитализирован в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Объективно определялись признаки очень тяжелой формы ГС: воспалительные узлы (более 10), абсцессы (более 5) в ягодичной и поясничной областях; множественные сообщающиеся свищевые ходы (более 5), большое ко-

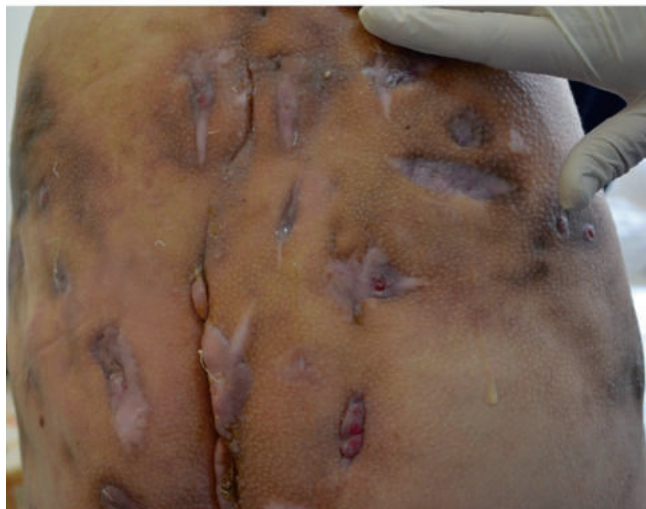


Рис. 7. Пациент К. Проявления ГС на коже ягодичной области (воспалительные узлы, при надавливании на которые выделяется жидкое гнойно-кровянистое содержимое; абсцессы, постоперационные, гипертрофические и келоидные рубцы)

личество гнойного и гнойно-кровянистого отделяемого с неприятным запахом из свищевых отверстий, многочисленные рубцы. По индексу PGA это оценивалось как крайне тяжелая форма, по клинической классификации Hurley – III стадия. Пациент получал антибактериальную терапию (антибиотик цефалоспоринового ряда внутривенно капельно в течение 14 дней) с непродолжительным положительным эффектом. По данным бактериологического исследования, проведенного в мае 2016 г., в отделяемом свищевых ходов патогенной микрофлоры не обнаружено. Проведенная в мае 2016 г. микробиологическая диагностика позволила исключить актиномикоз.

Учитывая крайне тяжелое течение основного заболевания – инверсные акне; гнойный (суппуративный)

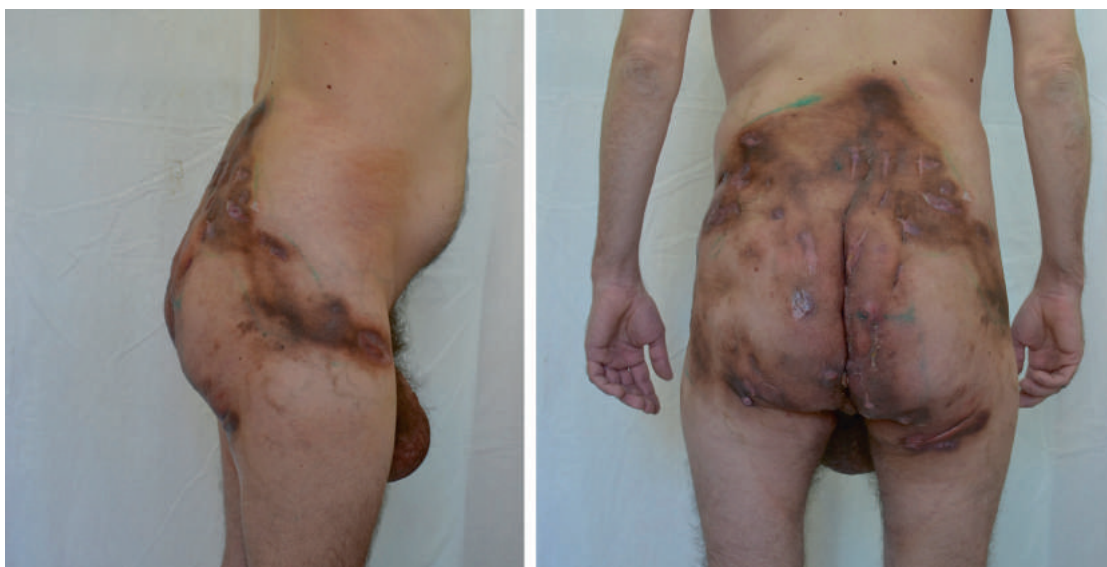


Рис. 8. Пациент К. Проявления ГС на коже поясничной и ягодичной областей. Двусторонний гидродцеле осумкованный



Рис. 9. Пациент К. Проявления ГС на коже ягодичной области (3 нед терапии адалимумабом)

гидраденит (сопутствующие заболевания: гидроцеле двусторонний осумкованный; железодефицитная анемия; поверхностный гастрит, вне обострения; хронический бронхит, вне обострения), отсутствие адекватного ответа на предшествующую стандартную системную терапию, отсутствие противопоказаний для терапии генно-инженерным биологическим препаратом, пациенту в мае 2016 г. был назначен генно-инженерный биологический препарат – адалимумаб (Хумира®) по рекомендованной для этого заболевания схеме. Через 2 нед от начала терапии адалимумабом на фоне улучшения общего состояния (снижение температуры тела, улучшение лабораторных параметров крови) стал возможным этапный перевод па-



Рис. 10. Пациент К. Проявления ГС на коже поясничной и ягодичной областей (3 мес терапии адалимумабом)

циента в хирургическое отделение, где он был оперирован по поводу гидроцеле двустороннего осумкованного (выполнена операция Бергмана). Послеоперационный период прошел без осложнений; ухудшения в течении основного заболевания не было (рис. 9).

С 29-го дня от начала применения адалимумаба осуществлялась поддерживающая терапия этим препаратом (по 40 мг 1 раз в неделю), которую пациент проводил по месту жительства. Со слов больного, на фоне терапии этим препаратом отмечалась выраженная положительная динамика: улучшалось общее состояние (уменьшились боли в области пораженных участков кожи, нормализовалась температура, уменьшилась слабость, отмечалось улучшение аппетита и увеличение массы тела), определялось разрешение существующих элементов кожного поражения, отсутствие появления новых (рис. 10). В июле 2016 г. в связи с эпизодическим подъемом температуры, увеличением гнойного отделяемого из 2 свищевых ходов была проведена, дополнительно к адалимумабу, 2-недельная антибактериальная терапия, которая купировала обострение.

В ноябре 2016 г. больной был вновь госпитализирован в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова для оценки состояния, определения эффективности и переносимости назначенной терапии. Объективно: поражение кожи носило ограниченный характер, было локализовано в ягодичной и поясничной областях; представлено воспалительными узлами (менее 3), абсцессами (менее 3). Из 2 свищевых отверстий выделялось небольшое количество жидкого гнойного и гнойно-кровянистого отделяемого. Определялись множественные гипертрофические рубцы, «закрытые» свищевые ходы. По шкале HiSCR терапию адалимумабом, проводимую в течение 6 мес, расценили как эффективную. Количество абсцессов, воспалительных узлов, свищей на фоне терапии адалимумабом уменьшилось более чем на 60% (рис. 11, 12). Значительно улучшилось общее состояние пациента, его качество жизни. Подобной положительной динамики не наблюдали ранее, на предшествующих ва-



Рис. 11. Пациент К. Проявления разрешающегося ГС на коже поясничной и ягодичной областей (6 мес терапии адалимумабом)

риантах терапии. При этом отмечалась нормализация лабораторных параметров (уменьшились лейкоцитоз, анемия, снизились острофазовые показатели (СОЭ, СРБ)). Результаты микроскопического исследования отделяемого свищевых ходов от ноября 2016 г.: эритроциты до 20 в поле зрения; клеток микроорганизмов не обнаружено. Результаты посева отделяемого свищевых ходов на флору и чувствительность к антибиотикам от ноября 2016 г.: роста флоры нет.

Переносимость терапии адалимумабом (Хумирой®) у пациента была хорошей, нежелательных явлений не наблюдали. Противопоказаний для продолжения терапии генно-инженерным биологическим препаратом не было. Пациенту было рекомендовано продолжить лечение адалимумабом по схеме поддерживающей терапии.

Заключение

Современные представления о патогенезе ГС позволяют рассматривать его как разновидность инверсных акне, так как патогенез этих заболеваний не различается. Воспалительный процесс при ГС исходит не из апокриновых потовых желез, как это было принято считать ранее, а из расположенных также перифолликулярно сальных желез и является следствием первичного гиперкератоза в терминальных волосяных фолликулах с их окклюзией при гиперсекреции сальных желез. В последующем присоединяется бактериальное инфицирование резидентной микробной флорой, развивается иммунный ответ, что в итоге приводит к развитию клинических проявлений ГС. Суппуративный гидраденит представляет собой многофакториальное заболевание, при котором генетические, иммунные, эндокринные и поведенческие факторы играют ключевую роль.

Детальные исследования пациентов с ГС, проведенные в последние годы, дали возможность предположить, что он является системным хроническим иммуноопосредованным прогрессирующим заболеванием. Доказано, что провоспалительный цитокин ФНО- α играет ключевую роль в развитии воспалительного процесса при ГС. Повышенные уровни ФНО- α обнаружены в крови и в очагах поражения ГС, определяется положительная корреляция уровня ФНО- α с тяжестью болезни. ФНО- α увеличивает число молекул адгезии, что ведет к миграции лейкоцитов и способствует пролиферации эпителия, приводя к окклюзии фолликулов и риску их разрывов. Доказана роль ФНО- α в развитии хронического воспаления: поврежденные клетки сальной железы инициируют формирование абсцесса; ФНО- α и другие провоспалительные цитокины провоцируют изменения, вызывающие образование и пролиферацию эпителизованных свищевых ходов; «био пленка» из бактерий, находящихся в поврежденных клетках и свищевых ходах, обеспечивает хронизацию воспаления, риск его распространения и развития обострений заболевания.

Поражение разных частей тела и неспецифические симптомы заставляют пациентов обращаться к врачам различных специальностей, которые в большинстве случаев принимают кожные поражения ГС за обычные абсцессы, в связи с чем постановка правильного диагноза ГС бывает значительно отсрочена. Представленный клинический случай подтверждает тот факт, что для пациентов с ГС очень важно максимально быстрое определение правильного диагноза и назначение рационального лечения в соответствии с разработанными рекомендациями. Ошибочные диагнозы, неадекватная

терапия (хирургическое лечение, короткие курсы приема антибиотиков и т.д.) способствуют прогрессированию заболевания (развитию новых узлов, абсцессов; сложноразветвленных свищевых ходов, в просвете которых часто формируются грануляционно-рубцовые ткани, препятствующие разрешению этих элементов в последующем), появлению общих симптомов за счет присоединения вторичной инфекции и повышению общей интоксикации, ограничению работоспособности, формированию стойких и грубых рубцов, деформаций пораженных участков кожи.

Согласно модифицированному алгоритму лечения ГС/инверсных акне, основанному на Европейском руководстве по лечению суппуративного гидраденита/инверсных акне 2015 г., при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию в случае активного ГС средней или тяжелой степени тяжести рекомендовано лечение блокатором ФНО- α – адалимумабом, единственным на сегодняшний день генно-инженерным био-



Рис. 12. Пациент К. Проявления разрешившегося ГС в пахово-мошоночной области (6 мес терапии адалимумабом, 5 мес после операции Бергмана по поводу двустороннего гидроцеле осумкованного)

логическим препаратом, одобренным для лечения ГС/инверсных акне в мире и в России. Накоплен позитивный международный опыт его применения по данному показанию. Наш клинический случай применения этого препарата у пациента с крайне тяжелой формой ГС показал, что лечение адалимумабом (Хумирой®) может быть эффективным и хорошо переносимым.

Безусловно, применение генно-инженерных биологических препаратов, в том числе адалимумаба, для лечения пациентов с ГС требует дальнейших исследований и наблюдений. Однако несомненно, что это новая перспективная возможность оптимизировать терапию самых тяжелых пациентов с этим заболеванием. ■

Литература/References

1. van der Zee H. H., Laman J. D., Boer J., Prens E. P. Hidradenitis Suppurativa: Viewpoint on Clinical Phenotyping, Pathogenesis and Novel Treatments. *Exp. Dermatol.* 2012;21(10):735–739.
2. Jemec G. B. Clinical Practice: Hidradenitis Suppurativa. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(2):158–164.
3. Михеев Г. Н., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Холодилова Н. А. Инверсные акне: современные представления о патогенезе, клинических проявлениях и терапии. *Пластическая хирургия и косметология.* 2010;(3):433–438. [Mikheev G. N., Araviiskaya E. R., Sokolovskiy E. V., Kholodilova N. A. Inverse Acne: Modern Concepts of Pathogenesis, Clinical Manifestations and Therapy. *Plastic Surgery and Cosmetology.* 2010;(3):433–438.]
4. Poli F., Jemec G. B., Revuz J. Clinical Presentation. In: *Hidradenitis Suppurativa.* Ed. by G. B. Jemec, J. Revuz, J. J. Leyden. Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. P. 11–24.
5. van der Zee H. H., de Ruiter L., van den Broecke D. G. et al. Elevated Levels of Tumour Necrosis Factor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β and IL-10 in Hidradenitis Suppurativa Skin: a Rationale for Targeting TNF- α and IL-1 β . *Br. J. Dermatol.* 2011;164(6):1292–1298.
6. Giamarellos-Bourboulis E. J., Antonopoulou A., Petropoulou C. et al. Altered Innate and Adaptive Immune Responses in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2007;156(1):51–56.
7. Napolitano M., Megna M., Timoshchuk E. A. et al. Hidradenitis Suppurativa: from Pathogenesis to Diagnosis and Treatment. *Clin., Cosmet. Investig. Dermatol.* 2017;10:105–115.
8. Collier F., Smith R. C., Morton C. A. Diagnosis and Management of Hidradenitis Suppurativa. *BMJ.* 2013;346:f2121.
9. Matusiak L., Bieniek A., Szebietowski J. C. Increased Serum Tumour Necrosis Factor-Alpha in Hidradenitis Suppurativa Patients: is There a Basis for Treatment with Anti-Tumour Necrosis Factor-Alpha Agents? *Acta Derm. Venereol.* 2009;89(6):601–603.
10. Mozeika E., Pilmane M., Nürnberg B. M., Jemec G. B. Tumour Necrosis Factor-Alpha and Matrix Metalloproteinase-2 are Expressed Strongly in Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm. Venereol.* 2013;93(3):301–304.
11. Humira (Summary of Product Characteristics). AbbVie Ltd., 2015.
12. Nazary M., van der Zee H. H., Prens E. P. et al. Pathogenesis and Pharmacotherapy of hidradenitis Suppurativa. *Eur. J. Pharmacol.* 2011;672(1–3):1–8.
13. Weller R., Hunter J., Savin J. et al. The Function and Structure of the Skin. In: *Clinical Dermatology.* Ed. by M. Sugden, R. Blundell. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Publishing, Inc., 2008. P. 10–33.
14. Fitzsimmons J. S., Guilbert P. R. A Family Study of Hidradenitis Suppurativa. *J. Med. Genet.* 1985;22(5):367–373.
15. Pink A. E., Simpson M. A., Desai N. et al. Mutations in the γ -Secretase Genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 Underlie Rare Forms of Hidradenitis Suppurativa (Acne Inversa). *J. Invest. Dermatol.* 2012;132(10):2459–2461.
16. Jemec G. B., Heidenheim M., Nielsen N. H. The Prevalence of Hidradenitis Suppurativa and Its Potential Precursor Lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996;35(2 Pt 1):191–194.
17. Revuz J. E., Canoui-Poitrine F., Pier Wolkenstein et al. Prevalence and Factors Associated with Hidradenitis Suppurativa: Results from Two Case-Control Studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;59(4):596–601.
18. Jemec G. B. The Symptomatology of Hidradenitis Suppurativa in Women. *Br. J. Dermatol.* 1988;119(3):345–350.
19. Vazquez B. G., Alikhan A., Weaver A. L. et al. Incidence of Hidradenitis Suppurativa and Associated Factors: a Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(1):97–103.
20. Cosmatos I., Matcho A., Weinstein R. et al. Analysis of Patient Claims Data to Determine the Prevalence of Hidradenitis Suppurativa in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;68(3):412–419.
21. Onderdijk A. J., van der Zee H. H., Esmann S. et al. Depression in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013;27(4):473–478.
22. Matuziak L., Bieniek A., Szipietowski J. C. Psychophysical Aspects of Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm. Venereol.* 2010;90(3):264–268.
23. Dufour D. N., Emtestam L., Jemec G. B. Hidradenitis Suppurativa: a Common and Burdensome, Yet Under Recognised Inflammatory Skin Disease. *Postgrad. Med. J.* 2014;90(1062):216–221.
24. Margesson L. J., Danby F. W. Hidradenitis Suppurativa. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014;28(7):1013–1027.
25. Zouboulis C. C., Desai N., Emtestam L. et al. European S1 Guideline for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015;29(4):619–644.
26. Kimball A., Jemec G. B., Gu Y. et al. A Novel Hidradenitis Suppurativa Efficacy Variable, HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response), is Responsive to Change with Adalimumab Therapy: Results of a Phase 2 Study. Paper presented at: 71st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 1–5, 2013; Miami Beach, FL.
27. Wortsman X., Jemec G. B. A 3D Ultrasound Study of Sinus Tract Formation in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol. Online J.* 2013;19(6):18564.
28. Jemec G. B., Revuz J. Treatment. In: *Hidradenitis Suppurativa.* Ed. by G. B. Jemec, J. Revuz, J. L. Leyden. Germany: Springer, 2006. P. 183–186.
29. Kimball A. B., Jemec G. B., Yang M. et al. Assessing the Validity, Responsiveness and Meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the Clinical Endpoint for Hidradenitis Suppurativa Treatment. *Br. J. Dermatol.* 2014;171(6):1434–1442.
30. Shah N. Hidradenitis Suppurativa: a Treatment Challenge. *Am. Fam. Physician.* 2005;72(8):1547–1552.
31. van der Zee H. H., Prens E. P., Boer J. Deroofing: a Tissue-Saving Surgical Technique for the Treatment of Mild to Moderate Hidradenitis Suppurativa Lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;63(3):475–480.
32. Alharbi Z., Kauczok J., Pallua N. A Review of Wide Surgical Excision of Hidradenitis Suppurativa. *BMC Dermatol.* 2012;12:9.
33. Gulliver W., Zouboulis C. C., Prens E. et al. Evidence-Based Approach to the Treatment of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa, Based on the European Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016;17(3):343–351.

34. Kimball A. B., Jemec G., Armstrong A. et al. Evaluating Optimal Medium-Term Dosing Strategy for Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa Based on Analysis of Integrated Results from the PIONEER I & II Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trials. Poster presented at: 23rd World Congress of Dermatology (WCD); June 8–13, 2014; Vancouver, Canada. Abstract 3079375.

35. Kimball A. B., Zouboulis C. C., Armstrong A. W. et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results from First 12 Weeks of PIONEER I, a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Paper presented at: 73rd Annual

Meeting of the American Academy of Dermatology; March 20–24, 2015; San Francisco, CA.

36. Jemec G. B., Gottlieb A., Forman S. et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results from PIONEER II, a Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial. Paper presented at: 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 20–24, 2015; San Francisco, CA.

37. Инструкция по применению препарата Хумира от 12.05.2016. 49 с. [Instructions for the Use of the Drug Humira from 05.12.2016. 49 p.]

Информация об авторах

Марианна Михайловна Хобейш – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России; **e-mail:** mkhobeysh@yandex.ru

Денис Вадимович Шустов – врач клиники дерматовенерологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Евгений Владиславович Соколовский – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-82-88

Туберозный склероз

Монахов К. Н., Романова О. Л., Амелина П. О., Молодых К. Ю., Астахов Ю. С., Нечипоренко П. А., Атласова Л. К.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Описаны этиология, патогенез, клинические и патоморфологические критерии диагностики туберозного склероза. Представлено клиническое наблюдение больного с длительно не диагностированным туберозным склерозом.

Ключевые слова: туберозный склероз, аденома сальных желез, диагностические критерии, гамартома, шагреновая бляшка

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

Для цитирования: Монахов К. Н., Романова О. Л., Амелина П. О., Молодых К. Ю., Астахов Ю. С., Нечипоренко П. А., Атласова Л. К. Туберозный склероз (описание клинического случая). Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):82–88. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-82-88

Tuberous Sclerosis

Konstantin N. Monahov, Oksana L. Romanova, Polina O. Amelina, Kristina Yu. Molodyh, Yury S. Astahov, Pavel A. Nechiporenko, Liya K. Atlasova

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation
L'va Tolstogo str., 6/8, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Aetiology, pathogenesis, clinical and patomorphological criteria for diagnosis of tuberous sclerosis diagnosis are described in this paper. Clinical case of long undiagnosed tuberous sclerosis is presented.

Keywords: tuberous sclerosis, adenoma sebaceum, diagnostic criteria, gamartoma, shagreen plaque

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Monahov K. N., Romanova O. L., Amelina P. O., Molodyh K. Yu., Astahov Yu. S., Nechiporenko P. A., Atlasova L. K. Clinical Case for a Long Time not Diagnosed Tuberous Sclerosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):82–88. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-82-88

■ Туберозный склероз (*tuberous sclerosis*) (ТС) (болезнь Бурневилля–Прингла (*morbus Bourneville–Pringle*), аденома сальных желез (*adenoma sebaceum*)) – наследственное заболевание, относящееся к группе нейроэктодермальных нарушений, характеризующееся системным поражением внутренних органов, костей, глаз, кожи, нервной системы с формированием доброкачественных опухолей (гамартом) [1, 2].

Впервые заболевание описал Frederich Daniel von Recklinghausen в 1862–1863 гг., диагностировавший множественные опухоли сердца и изменения в мозге при патологоанатомическом исследовании умершего младенца. В 1880 г. французский невролог Désiré-Magloire Bourneville представил подробное описание неврологической картины и патологических изменений в мозге у девочки с судорожными пароксизмами, умственной отсталостью и кожными проявлениями. В 1890 г. британский дерматолог John James Pringle впервые описал кожные проявления на лице у больных ТС, применив термин «congenital adenoma sebaceum» (*adenoma sebaceum*). С тех пор заболевание носит название «болезнь Бурневилля–Прингла». В последующем многими авторами отмечалась полисистемность поражений при ТС. В 1908 г. Н. Vogt выделил классическую клиническую триаду ТС (*tuberous sclerosis complex*): аденомы сальных желез, эпилептические приступы и задержка умственного развития. В 1920 г. офтальмолог Jan van der Hoeven описал характерные для ТС изменения на глазном дне – симптом «тутовой ягоды» (факомы) и предложил термин «факоматоз» [1–3].

Частота ТС составляет 1:30 000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10 000. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Примерно в 80% случаев болезнь является следствием мутации *de novo*. Развитие ТС определяется 2 генами, локализованными в участке 34 длинного плеча 9-й хромосомы (ТС 1-го типа – *TSC1*, кодирует белок гамартин) и в участке 13 короткого плеча 16-й хромосомы (ТС 2-го типа – *TSC2*, кодирует белок туберин). Болезнь отличается варьирующей экспрессивностью генов и их почти 100% пенетрантностью. Половой предрасположенности к заболеванию не отмечают [1, 4, 5].

В 1998 г. были предложены диагностические критерии ТС (таблица). Диагноз ТС устанавливается при наличии 2 первичных или 1 первичного и 2 вторичных призна-

ков. Возможный (вероятный) диагноз ТС – при наличии 1 первичного и 1 вторичного признаков. Предположительный (сомнительный) диагноз ТС – при наличии 1 первичного или 2 (и более) вторичных признаков [1, 2, 6–9].

Поражение кожи лица отмечается в 50–90% случаев уже в детском возрасте в виде множественных опухолеподобных образований до 0,5 см в диаметре, желтоватого или коричневатого цвета, с гладкой поверхностью и телеангиэктазиями. Подногтевые и околоногтевые фибромы встречаются у 17–52% больных, гипомеланотарные пятна – у 90%, пятна цвета кофе с молоком – у 15%, участки «шагреновой кожи» (*peau chagrin*) – в 20–68% случаев, редко наблюдаются депигментация волос и разрастания слизистой оболочки полости рта [2, 8–10].

Психоневрологические нарушения – эпилепсия (80–90%) и снижение интеллекта (48%) – отмечаются в результате разрастаний нейроглии структур головного мозга [2, 11–14].

Поражение органов зрения при ТС характеризуется появлением гамартом сетчатки и зрительного нерва [1–3]. Астроцитарные гамартомы сетчатки обычно протекают бессимптомно и не требуют лечения. В случае развития достаточно редких осложнений, таких как кровоизлияние в стекловидное тело или под сетчатку, распространение опухоли в стекловидное тело или отслойка сетчатки, проводится симптоматическая терапия. Пациентов и членов их семей необходимо обследовать для выявления признаков ТС.

Патология сердечно-сосудистой системы при ТС проявляется нарушениями проводимости и ритма, вплоть до остановки сердца, из-за развития рабдомиом (30–60%) [2, 15].

У 1% больных наблюдаются дыхательная недостаточность и рецидивирующий пневмоторакс [2, 16].

У 10% больных ТС в печени выявляются одиночные и множественные ангиомиолипомы и гамартомы, в 50–78% случаев – ректальные полипы в кишечнике, в почках обнаруживаются двусторонние ангиомиолипомы и множественные кисты в 47–85% случаев [2].

Представляем наблюдение больного с длительно протекающим, не диагностированным ТС на фоне ограниченного псориаза.

Пациент В., 35 лет, житель г. Кандалашки Мурманской области, поступил в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Таблица. Диагностические критерии ТС

Первичные признаки	Вторичные признаки
Ангиофибромы лица и фиброзные бляшки на лбу	Многочисленные углубления в эмали зубов
Нетравматические околоногтевые фибромы	Гамартоматозные ректальные полипы
Гипопигментные пятна (больше 3)	Костные кисты
Участок «шагреновой кожи»	Миграционные тракты в белом веществе головного мозга
Множественные гамартомы сетчатки	Фибромы десен
Корковые туберы	Гамартомы внутренних органов
Субэпидимальные узлы	Ахроматический участок сетчатки оболочки глаза
Гигантоклеточная астроцитомы	Гипопигментные пятна по типу «конфетти» на коже
Рабдомиомы сердца	Множественные кисты почек
Лимфангиомиоматоз легких	
Множественные ангиомиолипомы почек	

с жалобами на безболезненные и не зудящие высыпания на коже лица, туловища, пальцев кистей, а также на высыпания в области разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей.

Считает себя больным с раннего детского возраста, когда впервые в 2 года появились пятнистые высыпания на коже лица. При обращении в кожно-венерологический диспансер (КВД) по месту жительства поражения кожи в области щек были диагностированы как аллергическая реакция на лактозу. Лечение не проводилось, было рекомендовано исключить провоцирующий фактор. Впоследствии появились единичные мелкие бессимптомные узелковые высыпания на коже в области носогубных складок, пятнистые высыпания в области спины и нижних конечностей. В возрасте 5–10 лет отмечались эпилептические припадки, частоту которых пациент указать затруднялся. С 1990 г. приступы эпилепсии прекратились.

В 1995 г. пациент впервые заметил высыпания в области локтей, сопровождающиеся умеренным зудом. Врачом КВД по месту жительства был поставлен диагноз: псориаз. Отмечено относительно спокойное течение заболевания с редкими обострениями. В то же время на коже лица продолжали появляться новые мелкие узелковые высыпания.

В 2012 г. пациент обратился в КВД по месту жительства с жалобами на высыпания в области лица, шеи, спины, кистей, нижних конечностей, где также был диагностирован псориаз и назначено лечение. На фоне проводимой терапии пациент отмечал регресс псориазических высыпаний, а высыпания на лице были без положительной динамики. В 2015 г. обратился в КВД по месту жительства, был направлен на консультацию в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, где был заподозрен ТС в сочетании с ограниченным пси-



Рис. 2. «Шагреновая бляшка» на коже волосистой части головы

риазом и рекомендовано обследование с лечением в условиях стационара учреждения.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, однако отмечается некоторая заторможенность. Пациент нормостенического телосложения. Высыпания распространенные и располагаются на коже лица, шеи, волосистой части головы, левой брови, правого плечевого сустава, спины и околоногтевых валиков. Множественные, симметричные, плотные, сгруппированные, сливающиеся, невоспалительные папулезные элементы красного цвета диаметром 1–3 мм в области крыльев носа, носогубных складок, на щеках по типу «бабочки», подбородке. Папулы имеют полушаровидную форму, округлые очертания, четкие границы, плотную консистенцию, гладкую поверхность (рис. 1). На слизи-



Рис. 1. Множественные фибромы кожи лица



Рис. 3. «Шагреновые бляшки» и пятна по типу «конфетти» на коже туловища

стой оболочке десен имеются единичные слегка возвышающиеся папулезные элементы.

На коже волосистой части головы в затылочной области имеется единичная бляшка размером 3×4 см, розовато-красного цвета, выступающая над уровнем кожи, правильных очертаний, плотной консистенции («шагреновая бляшка»), в пределах которой отмечается рост волос (рис. 2).

В области левой брови имеется бляшка размером 1×1 см, кофейного цвета, выступающая над уровнем кожи, правильных очертаний, с четкими границами, плотная на ощупь. На коже в области правого плечевого сустава бляшка диаметром 1 см, бледно-коричневого цвета, выступающая над уровнем кожи, плотная при пальпации, с четкими границами, без кожного рисунка. На коже центральной части спины множественные папулы до 0,5 см, местами сгруппированные и сливающиеся в бляшки диаметром 2 см, коричневатого-красного цвета, выступающие над уровнем кожи, правильных очертаний, имеющие вид булыжной мостовой. На коже пояснично-крестцовой области имеются 4 гипомеланотических пятна размером



Рис. 4. Околоногтевые фибромы – опухоли Козна

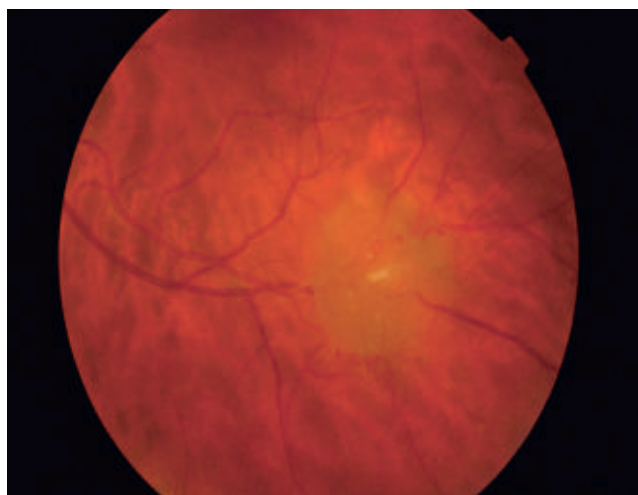


Рис. 5. Астроцитарная гамартома сетчатки левого глаза

4×5 см, овальной формы, с неровными краями в виде ясеневоего листа, располагающиеся поперечно по отношению к длиннику тела, на коже спины мелкие гипопигментные пятна по типу «конфетти» (рис. 3).

Ногтевые пластинки кистей и стоп деформированы, утолщены, желтого цвета по типу «масляного пятна». На ногтевых пластинках кистей отмечаются точечные вдавления по типу «наперстка». В области околоногтевых валиков II–IV пальцев левой руки и I–IV пальцев правой руки имеются очаги гиперкератоза, выступающие над уровнем кожи, диаметром 2 мм, без признаков травматизации, плотные на ощупь, с гладкой поверхностью (околоногтевые фибромы – опухоли Козна) (рис. 4).

На коже туловища отмечаются множественные папулы розово-красного цвета, плоские, эпидермо-дермальные, округлые, милиарные и лентикулярные, покрытые серебристо-белыми чешуйками. На разгибательных поверхностях локтевых суставов имеются бляшки красного



цвета до 3–4 см в диаметре. При поскабливании папулы определяется «псориатическая триада». Изоморфная реакция отрицательная.

При обследовании клинический и биохимический анализы крови в норме; показатели общего анализа мочи в норме; по данным ультразвукового исследования брюшной полости – диффузные изменения печени, поджелудочной железы, спленомегалия, кальцификат в проекции селезенки; почек – состояние после левосторонней нефрэктомии, увеличение ширины паренхимы правой почки, диффузные изменения паренхимы правой почки. Заключение уролога: хронический пиелонефрит в латентной фазе, киста правой почки.

Электрокардиограмма: частота сердечных сокращений 84 уд/мин, ритм синусовый, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга: признаки многоочагового поражения головного мозга.

Заключение невролога: неуточненное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с судорожным синдромом в анамнезе.

Данные офтальмологического обследования: на глазном дне левого глаза по ходу нижневисочной сосудистой аркады на 5 ч от макулярной зоны имеется крупный (диаметром около 2 диаметров диска зрительного нерва) проминирующий в стекловидное тело желтоватый очаг с достаточно четкими контурами (рис. 5). По данным ультразвукового В-сканирования в этой зоне имеется участок элевации внутренних оболочек с неоднородным контуром сетчатки. Заключение офтальмолога: астроцитарная гамартома сетчатки левого глаза на фоне ТС.

Патоморфологическое исследование папулезных элементов крыльев носа: разрастания сальных желез, коллагеновых волокон, расширение сосудов. Заключение: ангиофиброма с признаками воспаления.

На основании данных анамнеза (эпилептические приступы, высыпания на коже лица в раннем детском возрасте) и полученных результатов обследования был поставлен клинический диагноз: ТС. Сопутствующие заболевания: ограниченный псориаз; хронический пиелонефрит в латентной фазе; киста правой почки; неуточненное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с судорожным синдромом в анамнезе; туберозно-склеротические поражения глазного дна.

Больной получил общую детоксицирующую терапию (30% раствор тиосульфата натрия 10 мл + 0,9% раствор NaCl 200 мл внутривенно капельно, № 10), наружную

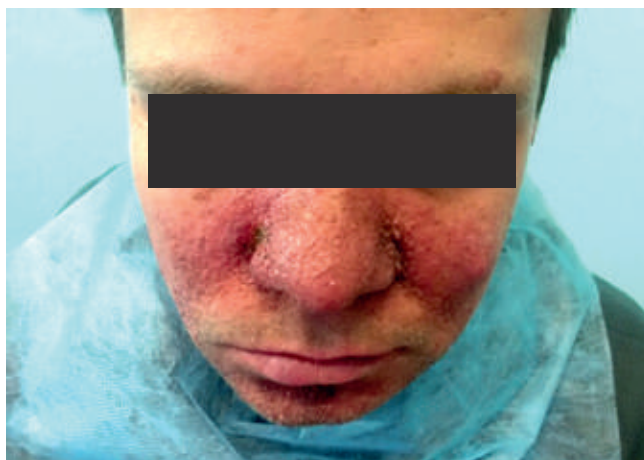


Рис. 6. Множественные фибромы кожи лица (состояние после лазерной деструкции справа)

терапию (метилурациловая мазь, ланолиновый крем 2 раза в день) по поводу псориаза. Выполнена лазерная деструкция множественных новообразований кожи крыльев носа с патоморфологическим исследованием (рис. 6). Рекомендовано наблюдение дерматолога, окулиста, уролога, невролога.

Особенности клинического случая:

- 1) длительно не диагностированное заболевание;
- 2) на основании полученных результатов клинико-лабораторного исследования у пациента выявлены 5 первичных признаков (ангиофибромы лица и фиброзные бляшки на лбу, нетравматические околоногтевые фибромы, гипопигментные пятна, участки «шагреновой кожи», множественные астроцитарные гамартумы сетчатки) и 3 вторичных признака (фибромы десен, гипопигментные пятна по типу «конфетти» на коже, киста правой почки), подтверждающие диагноз ТС;
- 3) необычное сочетание кожных клинических проявлений ТС и псориаза.

Представленный случай интересен тем, что практические врачи мало знакомы с проявлениями ТС. Большое количество клинических признаков ТС, манифестация их в различные возрастные периоды в сочетании с псориатическим поражением иллюстрируют трудности диагностики данного заболевания. Однако тщательно собранный анамнез и характерная клиническая картина дают возможность для своевременной диагностики ТС. ■

Литература/References

1. Страхова О.С., Катышева О.В., Дорофеева М.Ю. и др. Туберозный склероз. Российский медицинский журнал. 2004;(3):52–54. [Strahova O. S., Katysheva O. V., Dorofeeva M. Yu. et al. Tuberoznyj skleroz. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2004;(3):52–54.]
2. Дорофеева М. Ю. Туберозный склероз у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001;(4):33–41. [Dorofeeva M. Yu. Tuberoznyj skleroz u detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2001;(4):33–41.]
3. Мосин И. М., Дорофеева М. Ю., Балаян И. Г., Яркина О. С. Офтальмологические проявления туберозного склероза. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;(5):77–81. [Mosin I. M., Dorofeeva M. Yu., Balayan I. G., Yarkina O. S. Oftal'mologicheskie proyavleniya tuberoznogo skleroza. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012;(5):77–81.]
2. Osborne J. P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of Tuberos Sclerosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1991;615:125–128.
3. Kwiatkowski D. J., Reeve M. P., Cheadle J. P., Sampson J. R. Molecular Genetics. In: Nuberous Sclerosis Complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. by P. Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003. P. 228–263.
4. Bolton P. Intellectual and Cognitive Impairments. In: Tuberos Sclerosis Complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. by P. Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003. P. 77–90.
5. Curatolo P., Seri S. Seizures. In: Tuberos Sclerosis Complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. by P. Curatolo. London, England: Mac Keith Press, 2003. P. 46–77.
6. Northrup H., Krueger D. A. Tuberos Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr. Neurol. 2013;49(4):243–254.
7. Roach E. S., Di Mario F. J., Kandt R. S., Northrup H. Tuberos Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation. J. Child Neurol. 1999;14(6):401–407.
8. Rogers R. S., O'Connor W. J. Dermatologic Manifestations. In: Tuberos Sclerosis. Ed. by M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. P. 160–180.
9. Curatolo P., Cusmai R., Cortesi F. et al. Neuropsychiatric aspects of tuberos sclerosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1991;615:8–16.
10. Крапивкин А. И., Дорофеева М. Ю. Нарушения умственного развития и поведения у детей с туберозным склерозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011;(4):78–83. [Krapivkin A. I., Dorofeeva M. Yu. Narusheniya umstvennogo razvitiya i povedeniya u detej s tuberoznym sklerozom. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2011;(4):78–83.]
11. Hunt A. Psychiatric and Psychological Aspects. In: Tuberos Sclerosis. Ed. by M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. P. 47–62.
12. Ohtsuka Y., Ohmori I., Oka E. Long-Term Follow-Up of Childhood Epilepsy Associated with Tuberos Sclerosis. Epilepsia. 1998;39(11):1158–1163.
13. Jozwiak S. Cardiac and Vascular Involvement. In: Tuberos Sclerosis Complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed. by P. Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003. P. 26–45.
14. Lie J. T. Pulmonary Tuberos Sclerosis. In: Tuberos Sclerosis. Ed. by M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. P. 207–217.

Информация об авторах

Константин Николаевич Монахов – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Оксана Львовна Романова – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Полина Олеговна Амелина – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Кристина Юрьевна Молодых – клинический ординатор кафедры дерматовенерологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России; **e-mail:** molodyhkristina@mail.ru

Юрий Сергеевич Астахов – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Павел Андреевич Нечипоренко – к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Лия Касимовна Атласова – врач-офтальмолог клиники офтальмологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-89-96

Блокаторы сигнальных путей: механизм действия, эффективность, безопасность терапии у больных псориазом и псориатическим артритом

Бакулев А. Л.

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России
410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

В обзоре обсуждаются современные данные иммунопатогенеза псориаза и возникновения коморбидных состояний на фоне системного хронического воспаления в организме пациентов. На примере лекарственного препарата апремиласт приводятся сведения о новом классе терапевтических средств для лечения псориаза и псориатического артрита – «малых молекулах», в том числе их физико-химических свойствах и механизме действия, ключевых отличиях от других иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов. Представлены данные масштабных международных рандомизированных клинических исследований по эффективности и безопасности ингибитора ФДЭ4 апремиласта при лечении больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также псориатическим артритом. Обсуждаются опубликованные международные клинические рекомендации по применению апремиласта у больных псориазом, псориатическим артритом, критерии оценки ответа на терапию, а также потенциальный профиль пациентов для применения апремиласта в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, иммунная система, патогенез, коморбидные состояния, терапия, малые молекулы, апремиласт, эффективность, рекомендации по применению.

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

Для цитирования: Бакулев А. Л. Блокаторы сигнальных путей: механизм действия, эффективность, безопасность терапии у больных псориазом и псориатическим артритом. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):89–96. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-89-96

Signaling Pathway Blockers: Action Mechanism, Efficacy, Safety of Therapy for Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis

Andrey A. Bakulev

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russian Federation
Bolshaya Kazachia str, 112, Saratov, 410012, Russian Federation

In the literature review, contemporary data on immune pathogenesis of psoriasis and the emergence of comorbid states against the background of systemic chronic inflammation among patients is discussed. On the example of the apremilast medical preparation, the information on a new class of therapeutic agents for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis – “small molecules” is given, including their physico-chemical properties and action mechanism, as well as on the key differences from immune-suppressive and genetically engineered biological preparations. Data on large-scale international randomised clinical trials of the efficacy and safety of the PDE4 inhibitor of apremilast among patients with moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis is presented. The published international clinical recommendations on the use of apremilast among patients with psoriasis and psoriatic arthritis, the criteria for evaluating the response to therapy, as well as the potential profile of patients for the use of apremilast in real clinical practice are discussed.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, immune system, pathogenesis, comorbid states, therapy, small molecules, apremilast, efficiency, recommendations for use

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Bakulev A. L. Signaling Pathway Blockers: Action Mechanism, Efficacy, Safety of Therapy for Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):89–96.

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-89-96

В последнее десятилетие произошли серьезные изменения в наших представлениях о псориазе, который до недавнего времени считали исключительно заболеванием кожи. Данную патологию в настоящее время рассматривают как системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением генетических факторов в его развитии, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки, воспалительной инфильтрацией и избыточным неангиогенезом в коже, с частым вовлечением в патологический процесс суставов и периартикулярных структур.

В организме пациентов с этим заболеванием развивается системное воспаление, ассоциированное с Т-лимфоцитами [1]. Наследственная предрасположенность (PSORS1; HLA Cw6, B13, B17, B27), а также воздействие ряда внешних триггеров (стресс; бактериальные антигены; протоонкогены; алкогольная и никотиновая сенсбилизация; прием таких лекарственных препаратов, как β-блокаторы; пероральные контрацептивы, интерфероны; иммунодефицитные состояния; чрезмерные инсоляции), гуморальных и клеточных факторов – все это складывается в каскад патологических иммунных реакций, реализующийся развитием хронического воспалительного процесса в организме пациентов. С современных позиций такие патологические состояния, как избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистая патология (атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) и депрессия, специалисты рассматривают не просто в качестве сопутствующих заболеваний и состояний, а как виды коморбидности, патогенетически связанные с хроническим системным воспалительным процессом и псориазом [2-8]. В качестве маркеров системного иммунного воспаления при псориазе в настоящее время рассматривают следующие гуморальные и клеточные факторы: адипокины, лептин, хемокины, СРБ и другие острофазовые белки, TNF-α, IFN-γ, VCAM-1, ICAM-1, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-17 [1, 9].

С позиции сегодняшнего дня тема коморбидных состояний при псориазе перестала быть для специалистов абстрактным рассуждением о псориазической болезни и ее клинических проявлениях. Доказано, что у больных с данным дерматозом имеется повышенный риск смертности. Так, в трех независимых эпидемиологических исследованиях, проведенных в Великобритания в 1987–2002 гг., было установлено, что мужчины, страдающие тяжелым псориазом, умирают в среднем на 3,5 года раньше их одноклассников без данной патологии; лица женского пола – соответственно на 4,4 года [10]. С другой стороны, наличие коморбидных состояний имеет важный практический аспект для врачей-дерматологов, так как в большой степени оказывает влияние на выбор терапевтической стратегии ведения пациентов. Например, стойкая артериальная гипертензия является фактором, препятствующим назначению циклоспорина для лечения псориаза у конкретного пациента, или служит причиной отмены данного лекарственного средства; сахарный диабет является препятствием для проведения общей фототерапии с внутренним применением фотосенсибилизаторов; большая масса тела диктует необходимость применения больших дозировок терапевтических средств (метотрексат, циклоспорин, ароматические ре-

тиноиды, генно-инженерные биологические препараты) с потенциальным ухудшением профиля «польза/риск».

В последние годы существенно изменились представления о патогенезе псориаза. Основные достижения в этом плане связаны с установлением биологического значения и роли ключевых компонентов врожденного и адаптивного иммунитета в развитии и поддержании данного заболевания. В частности, было показано, что в развитии псориаза важную роль играют дендритные антигенпрезентирующие клетки, которые отвечают на действие триггеров секрецией двух провоспалительных цитокинов – ИЛ-12 и ИЛ-23, играющих важную роль в последующей пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов на Th1 и Th17. Последние в свою очередь выбрасывают целый ряд других провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, IFN-γ, TNF-α, ИЛ-17 и ИЛ-22) и хемокинов. В результате в резидентных клетках кожи и тканей суставов (кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки) возникает их гиперпролиферация, нарушаются процессы дифференцировки, происходит избыточная пролиферация эндотелия [11, 12]. Полученные данные легли в основу разработки и внедрения в практику нового направления терапии псориаза с использованием генно-инженерных биологических средств, основным отличительным признаком которых является таргетность воздействия путем блокирования конкретного провоспалительного цитокина. Однако опыт более чем двадцатилетнего использования данных препаратов показал, что ингибирование определенных цитокинов может иметь весьма серьезные негативные аспекты. Реактивация латентного туберкулеза, возникновение серьезных инфекций, повышенный риск развития злокачественных опухолей и лимфопролиферативных заболеваний, иммуногенность и связанные с ней проблемы (от инфузионных реакций до феномена «ускользания терапевтического эффекта») – это те нежелательные явления, с которыми могут столкнуться врач и пациент при проведении долгосрочной терапии некоторыми генно-инженерными биологическими агентами [13]. С другой стороны, накопленный опыт по использованию данной группы терапевтических средств продемонстрировал не только возможность добиться стойкого регресса псориазических эффоресценций и предотвратить прогрессирование псориазического артрита, но и впервые показал, что такие глобальные цели лечения пациентов с псориазом, как длительный контроль над заболеванием и весомое улучшение качества их жизни, вполне достижимы в условиях реальной клинической практики.

В этой связи разработка нового направления терапии больных псориазом и псориазическим артритом с использованием так называемых селективных ингибиторов сигнальных путей, также именуемых «малыми молекулами», представляется актуальной проблемой.

Терминология

Термин «селективные ингибиторы сигнальных путей» в полной мере отражает механизм действия терапевтических средств данной группы. В частности, лекарственный препарат апремиласт обладает способностью блокировать ключевой внутриклеточный фермент фосфодиэстеразу 4 типа (PDE4) в клетках воспаления [14]. Последнее обстоятельство особенно важно, так как селективность воздействия ограничена только очагом воспаления без глобальной супрессии многочисленных клеточных структур системы иммунитета в целом. Именно данное обстоя-

тельность отличает апремиласт от других лекарственных средств с иммуносупрессивным действием (например, от циклоспорина).

Название «*малые молекулы*» не только объективно отражает низкую молекулярную массу данного класса терапевтических средств, но и определяет целый ряд конкретных аспектов, важных с практической точки зрения. Так, физико-химические свойства молекулы апремиласта лежат в основе его способности проникать внутриклеточно и блокировать путь сигнальной трансдукции, ответственный за выработку и выброс ряда цитокинов и хемокинов. Кроме того, благодаря тому, что молекула апремиласта получена в результате химического синтеза и не является биологической по структуре, данный препарат не обладает свойством иммуногенности. Именно в этой связи длительное применение данного препарата в принципе не может сопровождаться феноменом «ускользания терапевтического эффекта» [15, 16].

В ревматологии апремиласт принято классифицировать в группу так называемых «таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов». Данный термин не только демонстрирует характер узконаправленного действия апремиласта в отношении PDE4, но также указывает на опосредованность его противовоспалительного эффекта за счет влияния на патогенетические факторы хронического иммунного воспаления в организме пациентов; целесообразность проведения долгосрочной терапии с возможностью предотвращения прогрессирования артритов и достижения стойкой клинико-рентгенологической ремиссии со стороны патологического процесса [17].

Механизм действия

В эпителиальных, дендритных клетках, Т-лимфоцитах, макрофагах и моноцитах внутриклеточная PDE4 является основным цАМФ-селективным ферментом. PDE4 также экспрессируют кератиноциты, синовиоциты, эндотелиоциты дермы и синовиальных оболочек, а также хондроциты. Действуя внутриклеточно, апремиласт ингибирует PDE4, что приводит к увеличению уровня цАМФ и активации протеинкиназы А, а следовательно, подавлению воспалительного процесса за счет воздействия на про- и противовоспалительные факторы [18-20].

Так, в кератиноцитах и синовиоцитах модулирующий эффект препарата вызывает изменение соотношения вырабатываемых про- и противовоспалительных цитокинов – происходит снижение продукции и выброса TNF-α, играющего ключевую роль в патогенезе псориаза и псориатического артрита. Кроме того, в вышеназванных клеточных структурах кожи и суставов, а также в NK-клетках снижается продукция ряда других провоспалительных факторов (IFN-α, IL-2, IL-17A, IL-12/23). Одновременно в очаге воспаления уменьшается продукция нейтрофилами хемоаттрактанта и IL-8. Биологический эффект такой иммунной модуляции реализуется в виде блокирования гиперпролиферации кератиноцитов и синовиоцитов, в уменьшении активности воспалительного процесса в очаге.

Кроме того, было показано, что апремиласт способен уменьшать колонизацию миелоидных дендритных клеток, Т-лимфоцитов, NK-клеток, инфильтрирующих эпидермис, дерму и соединительно-тканые структуры суставов и периартикулярных тканей. Последнее представляется особенно важным, так как позволяет блоки-

ровать презентацию антигенов и, соответственно, всю патогенетическую цепочку уже на ранних этапах, а также способствует регрессированию уже существующих псориатических эфлоресценций – со стороны кожи; синовитов, дактилитов и энтезитов – соответственно, со стороны структур опорно-двигательного аппарата. Определенную роль в этих процессах также играет вызываемое апремиластом ингибирование экспрессии протеина K-16, ответственного за выработку кератина в коже, содержание которого в зоне псориатических бляшек было избыточным.

Данный лекарственный препарат не обладает способностью к воздействию на процессы дифференцировки В-лимфоцитов, выработку последними иммуноглобулинов, соответственно, не может вмешиваться и подавлять процессы антителообразования в тканях, что имеет большое значение с точки зрения низких рисков развития серьезных инфекций (в том числе туберкулеза) и онкологических заболеваний [20-24] в процессе длительной терапии.

Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности

В двух независимых исследованиях ESTEEM1 и ESTEEM2, имевших сходный дизайн по сравнению апремиласта и препарата-плацебо, участвовало более 1200 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом [25, 26]. Дизайн исследований предполагал, что на 0 неделе участники рандомизировали на 2 группы: первая группа длительное время получала апремиласт по 30 мг 2 раза в сутки; вторая – соответственно, плацебо в течение 16 недель, затем апремиласт по 30 мг 2 раза в день. В первой группе на 32 неделе лечения в результате рерандомизации часть пациентов временно (в сроки от 4 до 12 недель) переводилась на плацебо с последующим возобновлением терапии апремиластом в стандартных дозах.

Среднее значение PASI в исследованиях ESTEEM1 и ESTEEM2 было сходным и составляло в абсолютных цифрах 19; средние значения BSA – соответственно 24% и 25%. Псориатические ониходистрофии были зарегистрированы у 65% и 64% наблюдавшихся лиц; поражения кожи волосистой части головы – в 66% и 64% случаев. Важной отличительной особенностью было то, что в обоих клинических исследованиях значительную долю составляли больные с тяжелым псориатическим процессом, ранее уже получавшие не только системные препараты с доказанной терапевтической эффективностью (метотрексат, циклоспорин, ароматические ретиноиды), но и генно-инженерные биологические препараты (28% и 39% соответственно).

Результаты вышеназванных клинических исследований оказались сходными и сопоставимыми между собой. Так, в исследовании ESTEEM2 на 16 неделе лечения апремиластом 28,8% пациентов достигли PASI 75; 55,5% – PASI50, что свидетельствует об эффективности терапии данным препаратом уже на иницирующем этапе лечения. При этом темпы снижения абсолютных величин данного индекса, отражающего уменьшение тяжести и распространенности псориаза, были наиболее отчетливыми уже в первые 8 недель лечения. В группе «плацебо – апремиласт» динамика снижения PASI оказалась сходной с основной группой пациентов и уже к 28-32 неделям лечения группы оказались сопоставимыми

по терапевтическому ответу по PASI. На 52 неделе терапии 80% лиц, получавших апремиласт, демонстрировали устойчивый ответ по индексу PASI50. Средний процент уменьшения PASI в течение 52 недель исследования был более чем на 70%. Феномена «ускользания терапевтического ответа» в результате временной отмены приема апремиласта с последующим его возобновлением зарегистрировано не было. Более того, в данной группе у 48% наблюдавшихся снижение абсолютных величин PASI в течение вторичного плацебо-контролируемого периода не сопровождалось увеличением распространенности и тяжести элементов сыпи более чем на 50%.

P. Rich и соавт. (2016) опубликовали результаты субанализа данных клинических исследований ESTEEM1 и ESTEEM2 по влиянию апремиласта на псориазные поражения кожи волосистой части головы и ногтевых пластинок [27]. Показано, что более 40% пациентов с умеренным или тяжелым поражением кожи головы на исходном уровне к 16 неделе лечения данным лекарственным препаратом уже достигли показателя ScPGA 0 или 1. Данное улучшение сохранялось в течение всего последующего периода терапии вплоть до 52 недели. Оценка терапевтической эффективности апремиласта в отношении псориазных ониходистрофий проводилась с помощью динамического подсчета индекса NAPS1. Было установлено, что снижение данного индекса на 16 неделе лечения в среднем составило 40%, на 32 неделе – соответственно 60%; на 52 – 60,2% (в группе лиц, получавших апремиласт в течение всего клинического исследования). В группе «плацебо/апремиласт» данный показатель на 52 неделе лечения составил 64,3%. Таким образом, апремиласт продемонстрировал отчетливый терапевтический эффект при псориазе таких «проблемных локализаций», как волосистая часть головы и ногтевые пластинки.

Результаты по долгосрочному непрерывному приему апремиласта в течение 3 лет были получены в ходе клинического исследования PALACE 1, в котором участвовало более 500 больных в возрасте от 18 лет и старше (средний возраст 51,4 года) [28]. Лица, отобранные для участия в данном протоколе, болели псориазом и псориазическим артритом в среднем более 16 и 8 лет соответственно; число болезненных суставов – 23,1; число припухших суставов – 12,8. Важно, что 22% пациентов ранее получали терапию генно-инженерными биологическими препаратами. Представленная выше краткая характеристика больных отражает тяжесть клинических проявлений и течения заболевания у участников данного клинического исследования.

В отношении псориазических эфлоресценций на коже было установлено, что на 52 неделе терапии с использованием стандартных доз апремиласта 54,7% пациентов достигли PASI50; 32,6% – соответственно PASI75. На 156 неделе лечения с использованием стандартных доз и схемы применения препарата снижение индекса PASI50 было зарегистрировано в 56,7% случаев; PASI 75 – в 35,8%. Таким образом, длительная непрерывная терапия препаратом ингибитора ФДЭ4 сопровождалась уменьшением тяжести и распространенности псориазической сыпи на коже и не приводила к «ускользанию терапевтического эффекта». Одновременно препарат продемонстрировал эффективность в отношении клинических проявлений псориазического артрита. В частности, через 52 недели терапии снижение по индексу ACR20 конста-

тировали у 53,2% пациентов; через 156 недель – у 65%. Уменьшение индекса ACR50 через 52 недели достигли 25,7% наблюдавшихся лиц; через 156 недель – 40,6%. Наконец, абсолютных величин ACR70 через год терапии апремиластом удалось достичь у 14,1% больных; через три года – у 23,2%. При оценке комплексного показателя активности псориазического артрита с помощью индекса DAS-28 уже на 52 неделе ответ на терапию апремиластом характеризовался как хороший – уменьшение DAS на 1,26 (в соответствии с критериями ответа на терапию EULAR). Уменьшение величины DAS через 156 недель лечения оказалось еще более впечатляющим, составляя в среднем – 1,9.

Важной особенностью апремиласта является его способность оказывать терапевтическое действие не только в отношении клинических проявлений периферического псориазического артрита, но и в отношении таких сложных и упорных с точки зрения лечения клинических ситуаций, как периартикулярные поражения, ассоциированные с артритом. В частности, D.Gladman и соавт. (2015) сообщают, что применение апремиласта по 30 мг 2 раза в день у больных псориазическим артритом сопровождается статистически достоверными изменениями медианы выраженности дактилитов (на 24 неделе – 79%; на 52 неделе – 100%; на 104 неделе – 100%). В отношении энтезитов также наблюдается уменьшение медианы показателя их выраженности: на 24 неделе – 50%; на 52 неделе – 66,7%; на 104 неделе – 100% соответственно [29].

Новые данные по эффективности апремиласта и этанерцепта при псориазе были опубликованы K.Reich и соавт. (2017) по результатам проведенного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования LIBERATE [30]. 250 участников исследования были рандомизированы на три группы, получавшие препарат-плацебо, апремиласт или этанерцепт в стандартных дозах в течение 15 недель. На 16 неделе в результате повторной рандомизации пациенты либо продолжали ранее начатый пероральный прием апремиласта, либо переключались на него вплоть до окончания клинического исследования. На 16 неделе число пациентов, достигших PASI75, оказалось выше при использовании апремиласта (39,8%) против плацебо (11,9%, $P < 0,0001$). 48,2% пациентов достигли PASI75 в группе этанерцепта ($P < 0,0001$ против плацебо). На 52 неделе лечения ответ PASI75 констатировали у 47,3% в группе «апремиласт/апремиласт»; у 49,4% – в группе «этанерцепт/апремиласт» и, соответственно, у 47,9% в группе «плацебо/апремиласт». Интересно отметить, что в данном исследовании было продемонстрировано, что качество жизни больных псориазом, получавших апремиласт непосредственно с 0 недели, улучшалось более быстрыми темпами, чем у лиц, получавших этанерцепт или плацебо. «Переключение» от этанерцепта к апремиласту не приводило к появлению каких-либо клинически значимых результатов с точки зрения безопасности. Таким образом, в клиническом исследовании LIBERATE апремиласт продемонстрировал свою эффективность в течение 52 недель как у биологически-наивных пациентов, так и у лиц, первоначально получавших генно-инженерный биологический препарат этанерцепт.

Во всех упомянутых в данном обзоре клинических исследованиях проводили оценку безопасности предпринятой терапии апремиластом. Среди нежелательных явлений наиболее часто регистрировали нару-

шения со стороны желудочно-кишечного тракта преимущественно легкой степени тяжести. Явления диареи или тошноты возникали у пациентов в первые 14 дней применения препарата, купировались в сроки до 30 дней с момента начала курсовой терапии препаратом, не требовали его отмены или проведения специальной терапии. Стоит отметить, что, согласно Инструкции по медицинскому применению препарата апремиласт оценку его эффективности рекомендуется проводить на 24-й неделе терапии.

Также регистрировали инфекции верхних дыхательных путей (часто), бронхит (часто), снижение аппетита (часто), бессонницу (часто), мигрень, головную боль (часто), утомляемость (часто).

В ряде случаев исследователи констатировали некоторое снижение массы тела у лиц, получавших апремиласт. В частности, из 1133 пациентов, получавших терапию препаратом при лечении псориаза и (или) псориатического артрита в сроки до 52 недель, постепенное снижение массы тела на 5% и более было констатировано в 213 (18,8%) случаях; в сроки до 182 недель – соответственно в 248 (21,9%) [31]. В инструкции по применению лекарственного препарата апремиласт также упоминается, что потеря 5-10% массы тела в ходе клинических исследований была отмечена у 14,3% пациентов. При этом ни у кого из пациентов снижение массы тела не сопровождалось какими-либо клинически значимыми последствиями [32]. До настоящего времени точные механизмы корректирующего действия апремиласта в отношении массы тела не установлены, однако возможно, что данный эффект связан с ингибированием PDE4 в адипоцитах. Последнее обстоятельство может играть позитивную роль в терапевтической стратегии в отношении лиц с псориазом и псориатическим артритом, часто ассоциируемых с такими коморбидными состояниями, как избыточная масса тела и метаболический синдром.

Во всех опубликованных результатах проведенных клинических исследований апремиласта не сообщается ни об одном случае туберкулезной инфекции или ее реактивации. Также не было случаев повышения частоты серьезных инфекций, онкологических новообразований, сердечно-сосудистых осложнений и признаков гепатотоксичности в процессе длительной терапии данным препаратом [27-30, 32].

Место апремиласта в терапии больных псориазом и псориатическим артритом; профили пациентов для назначения препарата

Несмотря на то, что «малые молекулы» являются новым классом терапевтических средств, в настоящее время разработан ряд международных клинических рекомендаций по их применению при псориазе и псориатическом артрите. В частности, NICE (Великобритания) выпустил в 2016 г. специальные клинические рекомендации по применению апремиласта у больных псориазом [33]. NICE рекомендует использовать препарат для лечения бляшечного псориаза у взрослых при отсутствии ответа на другие средства или методы лечения, включая циклоsporин, метотрексат и ПУВА-терапию. Авторы особо подчеркивают, что апремиласт также целесообразно назначать в тех случаях, когда к вышеперечисленным средствам (методам) лечения имеются противопоказания или они плохо переносятся пациентами. При этом критериями для

назначения апремиласта являются: величины индексов PASI ≥ 10 и (или) DLQI > 10 . Оценку степени адекватности ответа на лечение апремиластом целесообразно проводить через 16 недель непрерывной терапии данным препаратом. Под адекватным ответом понимают достижение PASI75 либо PASI50 в сочетании с уменьшением значений DLQI на 5 и более пунктов. Пациенты, не удовлетворяющие данным критериям, считаются «первичными неответчиками» на терапию апремиластом, что требует пересмотра терапевтической стратегии в отношении них. Как правило, при наличии адекватного ответа на проводимое лечение (оценка эффективности на 16 неделе лечения) препарат в последующем будет демонстрировать свою эффективность и вопрос о «вторичном неответе» на терапию не возникнет (последнее отличает апремиласт от генно-инженерных биологических препаратов). Проведение краткосрочных курсов лечения апремиластом нецелесообразно.

В последней версии клинических рекомендаций EULAR (2015) детально обсуждается возможность использования апремиласта при псориатическом артрите [34]. Группа GRAPPA (2015) рекомендует апремиласт в качестве терапевтического средства при следующих клинических формах псориатического артрита: периферический артрит, дактилит, энтезит [35]. NICE (2017) детализирует, что препарат может быть назначен в качестве монотерапии или в комбинации с другими противовоспалительными средствами модифицирующего действия при активном псориатическом артрите у взрослых [36]. Апремиласт показан при наличии периферического артрита трех и более болезненных суставов либо трех и более отечных суставов при отсутствии адекватного ответа со стороны заболевания на проведенную терапию по меньшей мере двумя другими стандартными болезнью-модифицирующими препаратами, которые применялись отдельно или в комбинации друг с другом. Специалистам следует оценивать ответ на терапию псориатического артрита у пациентов не ранее чем через 16 недель непрерывного лечения данным препаратом. Критерии адекватного ответа на лечение псориатического артрита PsARC включают в себя: подсчет числа болезненных суставов; подсчет числа припухших суставов; общую оценку активности процесса врачом по 5-балльной шкале Likert; общую оценку активности псориатического артрита по 5-балльной шкале Likert. Терапию считают успешной при наличии улучшений двух из четырех указанных критериев, причем число болезненных суставов или число припухших суставов – один из двух критериев, по которому обязательно должно наблюдаться улучшение.

В новом проекте российских национальных клинических рекомендаций, подготовленных экспертной группой Российского общества дерматовенерологов и косметологов и размещенных на информационном ресурсе Минздрава России, подчеркивается, что апремиласт эффективен в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, в том числе псориаза ногтей, волосистой части головы, ладонно-подошвенного псориаза, а также в отношении различных проявлений псориатического артрита, энтезитов, дактилитов, спондилита. Назначение апремиласта не требует необходимости постоянного мониторинга лабораторных показателей или скрининга. Прием апремиласта противопоказан

при беременности. До начала лечения необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии. Не следует применять в период грудного вскармливания. Препарат противопоказан в детском возрасте до 18 лет.

Таким образом, в настоящее время апремиласт может применяться в клинической практике у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом на этапе неэффективности лечения или при возникновении нежелательных явлений в результате другой системной терапии (метотрексат, циклоспорин, ароматические ретиноиды) или фотохимиотерапии. При псориазическом артрите апремиласт показан лицам с активным периферическим артритом, энтезитами и дактилитами.

Важно, что препарат целесообразно назначать при псориазе и псориазическом артрите на этапе до применения генно-инженерных биологических средств. Вместе с тем апремиласт может быть использован как вариант терапии «переключения» с генно-инженерных биологиче-

ских средств при возникновении феномена «ускользания терапевтического эффекта» или нежелательных явлений на фоне биологической терапии, требующих отмены последней.

Удовлетворительный профиль безопасности, продемонстрированный апремиластом в ходе клинических исследований, и особенности его механизма действия позволяют использовать данный препарат у лиц, страдающих псориазом и псориазическим артритом и одновременно имеющих такие сопутствующие заболевания, как заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), метаболический синдром, сахарный диабет.

В процессе проведения терапии апремиластом нет необходимости в назначении и проведении каких-либо специальных процедур клинико-лабораторного мониторинга – достаточно лишь исполнять действующие «стандарты оказания медицинской помощи» и клинические рекомендации по ведению больных. ■

Литература/References

- Langley R. G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis. *J EADV*. 2012. Vol.26. March. 2012.
- Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The triad psoriasis-obesity-adipokine profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Nov;30(11):1876–1885.
- Gerdes S., Mrowietz U. Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice]. *Hautarzt*. 2012. Mar;63(3):202–213.
- Onumah N., Kircik L. H. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2012. May;11(5 Suppl):5–10.
- Lotti T., Hercogova J., Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Ther*. 2010. Mar–Apr;23(2):119–122.
- Gisoni P., Ferrazzi A., Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010;18(4):297–304.
- Lynch M., Ahern T., Sweeney C. M., Malara A., Tobin A. M., O'Shea D., Kirby B. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol*. 2017. Aug 1. doi: 10.1111/ijd.13699.
- Takeshita J., Grewal S., Langan S. M., Mehta N. N., Ogdie A., Van Voorhees A. S., Gelfand J. M. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017. Mar; 76(3):393–403.
- Lichtman A. H., Binder C. J., Tsimikas S., Witztum J. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;№1:27–36.
- Gelfand J. M., Troxel A. B., Lewis J. D., Kurd S. K., Shin D. B., Wang X., Margolis D. J., Strom B. L. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007. Dec;143(12):1493–1499.
- Kim J., Krueger J. G. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015. Jan;33(1):13–23.
- Bos J. D., de Rie M. A., Teunissen M. B., Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005. Jun; 152(6):1098–1107.
- Zhang Z., Fan W., Yang G., Xu Z., Wang J., Cheng Q., Yu M. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017. Mar22;7(3):e012567.
- Бакулев А. Л. Селективное внутриклеточное ингибирование сигнальных путей – новое направление системной терапии больных псориазом. *Вестник дерматол*. 2017;№ 5:55–62 [Bakulev A. L. Selektivnoe vnutrikletnoe ingibirovanie signal'nyh putej – novoe napravlenie sistemnoj terapii bol'nyh psoriazom. *Vestnik dermatol*. 2017;(5):55–62]
- Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012. Jun15; 83(12):1583–1590. Epub 2012 Jan 10.
- Schafer P. H., Parton A., Gandhi A. K., Capone L., Adams M., Wu L., Bartlett J. B., Loveland M. A., Gilhar A., Cheung Y.F. et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2010. Feb;159(4):842–855. Epub 2009 Dec 24.
- Кубанова А. А., Кубанов А. А., Насонов Е. Л., Соколовский Е. В., Знаменская Л. Ф., Рахматулина М. Р., Бакулев А. Л., Хобейш М. М., Чикин В. В., Коротаева Т. В., Логинова Е. Ю., Корсакова Ю. Л. Псориазический артрит. Клинические рекомендации РОДVK и Ассоциации ревматологов России. М., 2015. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Nasonov E. L., Sokolovskij E. V., Znamenskaya L. F., Rahmatulina M. R., Bakulev A. L., Hobejsh M. M., CHikin V. V., Korotaeva T. V., Loginova E. YU., Korsakova YU. L. Psoriaticeskij artrit. *Klinicheskie rekomendacii RODVK i Associacii revmatologov Rossii*. М., 2015]
- Houslay M. D., Schafer P., Zhang K. Y. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today*. 2005;10:1503–1519.
- Wright L. C., Seybold J., Robichaud A. et al. Phosphodiesterase expression in human epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1998;275(4 Pt 1):L694–700.
- Shepherd M. C., Baillie G. S., Stirling D. I., Houslay M. D. Remodelling of the PDE4 cAMP phosphodiesterase isoform profile upon monocyte-macrophage differentiation of human U937 cells. *Br J Pharmacol*. 2004;142:339–351.

21. Bjorgo E., Tasken K. Role of cAMP phosphodiesterase 4 in regulation of T-cell function. *Crit Rev Immunol.* 2006;26:443–451.
22. Heystek H. C., Thierry A. C., Soulard P., Moulon C. Phosphodiesterase 4 inhibitors reduce human dendritic cell inflammatory cytokine production and Th1-polarizing capacity. *Int Immunol.* 2003;15:827–835.
23. Schett G., Sloan V. S., Stevens R. M., Schafer P. Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2:271–278.
24. Tenor H., Hedbom E., Hauselmann H. J. et al. Phosphodiesterase isoenzyme families in human osteoarthritis chondrocytes—functional importance of phosphodiesterase 4. *Br J Pharmacol.* 2002;135:609–618.
25. Papp K., Reich K., Leonardi C. L. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:37–49.
26. Paul C., Cather J., Gooderham M. et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *BJD.* 2015;173:1387–1399.
27. Rich P., Gooderham M., Bachelez H., Goncalves J., Day R. M., Chen R., Crowley J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:134–142.
28. Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J., Adebajo A.O., Wollenhaupt J., Gladman D.D., Hochfeld M., Teng L.L., Schett G., Lespessailles E., Hall S. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015. Mar;42(3):479–488.
29. Gladman D., Kavanaugh A., Adebajo A. O. et al. Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, Is Associated with Long-Term (104-Week) Improvements in Enthesitis and Dactylitis in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Results from Three Phase III, Randomized, Controlled Trials. *ACR/ARHP Annual Meeting, 2015. Abstract 2888.*
30. Reich K., Gooderham M., Green L., Bewley A., Zhang Z., Khanskaya I., Day R. M., Goncalves J., Shah K., Piguet V., Soung J. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. Mar;31(3):507–517.
31. Papp K., Chen R., Day R., Paul C., Shah K., Sobell J. Safety and Tolerability of Apremilast Up to 182 Weeks: Pooled Analyses From Phase 3 Clinical Trials. 74th Annual Meeting AAD. Washington, 2016. Poster 2347.
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Отелса. 2016. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Otesla. 2016]
33. Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis. NICE Guideline, 2016:TA419.
34. Gossec J., Smolen J. S., Ramiro S. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2015;0;1–12.
35. Contes L., Kavanaugh A., Mease P. J. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;Marth:1–12.
36. Apremilast for treating active psoriatic arthritis. NICE Guideline, 2017:TA433.
37. Псориаз. Проект клинических рекомендаций. М, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=866#/text>

Информация об авторе

Бакулев Андрей Леонидович – д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; **e-mail:** al_ba05@mail.ru

