

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

*научно-практический журнал*

# VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

*scientific and practical journal*

Том 95  
№ 2  
2019



# ПЕРФЭКТОИН®

ИННОВАЦИОННАЯ ФОРМУЛА ПРОТИВ СУХОСТИ КОЖИ

БЕЗ КОРТИКОСТЕРОИДОВ,  
КОНСЕРВАНТОВ, ОТДУШЕК,  
КРАСИТЕЛЕЙ И ЭМУЛЬГАТОРОВ

ИМЕЕТ НЕЖНУЮ ТЕКСТУРУ  
И НЕЙТРАЛЬНЫЙ  
ЗАПАХ



ЗАЩИТА

ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ



## ЭКТОИН-ГИДРОКОМПЛЕКС

- Восстанавливает барьерную функцию кожи
- Удерживает влагу
- Препятствует воздействию раздражающих факторов
- Снижает воспаление, уменьшает зуд

## ЛИПООПТИМУМ-КОМПЛЕКС

- Восстанавливает оптимальный уровень увлажнения кожи
- Смягчает и питает



ООО «ЯДРАН»,  
119330, Москва, Ломоносовский пр-т,  
д. 38, оф. VII. тел.: +7 (499) 143-33-71

[www.perfectoin.ru](http://www.perfectoin.ru)

СГР КЗ.16.01.98.001.Е.001002.12.17 от 05.12.2017 г.

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 95, № 2, 2019



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 4600 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)

Jana Hercogova (Чехия)

Lasse R. Braathen

(Швейцария)

Torello Lotti (Италия)

Адаскевич В. П. (Беларусь)

Арифов С. С. (Узбекистан)

Балтабаев М. К. (Киргизия)

Батпенова Г. Р. (Казахстан)

Ешимов У. И. (Казахстан)

Знаменская Л. Ф. (Россия)

Иванов О. Л. (Россия)

Керимов С. Г. (Азербайджан)

Лукьянов А. М. (Беларусь)

Мавров Г. И. (Украина)

Молочков В. А. (Россия)

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](http://www.vestnikdv.ru) и сайте Научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

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

# VESTNIK

## DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

V. 95, No. 2, 2019



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](mailto:vestnik@cnikvi.ru)

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

#### Advertising Manager

tel.: (499) 785-20-21

e-mail: [ershova@cnikvi.ru](mailto:ershova@cnikvi.ru)

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

Free price.

Run: 4600 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)

Okhlopov 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)

Jana Hercogova (Czech)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Torello Lotti (Italy)

Adaskevich V. P. (Belarus)

Arifov S. S. (Uzbekistan)

Baltabaev M. K. (Kyrgyzstan)

Batpenova G. R. (Kazakhstan)

Eshimov U. I. (Kazakhstan)

Znamenskaya L. F. (Russia)

Ivanov O. L. (Russia)

Kerimov S. G. (Azerbaijan)

Lukiyanov A. M. (Belarus)

Mavrov G. I. (Ukraine)

Molochkov V. A. (Russia)

Rubins A.Ya. (Latvia)

Sabirov U.Ju. (Uzbekistan)

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](http://www.vestnikdv.ru) and on the website of the Scientific Online Library. Please visit [www.elibrary.ru](http://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.



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ХАРЧИЛАВА М. Г., ХАЙРУТДИНОВ В. Р., БЕЛОУСОВА И. Э., САМЦОВ А. В.

Клинико-патоморфологические изменения кожи при кольцевидной гранулеме

## НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КУБАНОВ А. А., БАКУЛЕВ А. Л., САМЦОВ А. В., ХАЙРУТДИНОВ В. Р., СОКОЛОВСКИЙ Е. В., КОХАН М. М., АРТЕМЬЕВА А. В., ЧЕРНЯЕВА Е. В., ИВАНОВ Р. А.

Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/ПЛАНЕТА у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом

ДУБЕНСКИЙ ВЛ. В., ДУБЕНСКИЙ В. В.

Антиангиогенный потенциал бета-адреноблокаторов в аспекте лечения ювенильных гемангиом

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ГОРЕНКОВА Л. Г., КРАВЧЕНКО С. К., БЕЛОУСОВА И. Э.

Возможности брентуксимаб ведотина в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом: обзор литературы и собственные наблюдения

БОРОВИКОВ Ю. Е., БУКИН Ю. К.

Ангина буллезная геморрагическая

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КАРАМОВА А. Э., ЧИКИН В. В., ЗНАМЕНСКАЯ Л. Ф., НЕФЕДОВА М. А., МАМЕДОВА Е. С.

Вегетирующая пузырчатка: клинический случай

ЛИЩУК С. В., КАТУНИНА О. Р., ДУБОВА Е. А., ПАВЛОВ К. А.

Случай онихоматрикомы у женщины 53 лет

ЕВСЕЕВА А. Л., КОШКИН С. В., РЯБОВА В. В., КОВРОВА О. С.

Клинические случаи осложненного течения первичной сифиломы

ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

ОЛИСОВА О. Ю., СВИСТУНОВА Д. А., ЧЕРНЯВСКАЯ Л. М., АНПИЛОГОВА Е. М.

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита

ВИНЦЕРСКАЯ Г. А., НГЕМА М. В., ПРОХОРОВ Д. В., КУЗНЕЦОВА М. Ю., ШЕРЕНГОВСКАЯ Ю. В.

Комплексное применение продуктов косметики линии А «Скинормил» при уходе за кожей больных акне

ТЛИШ М. М., ШАВИЛОВА М. Е.

Современные возможности профилактики и коррекции осложнений системной терапии тяжелых форм акне

## LITERATURE REVIEW

MAYA G. KHARCHILAVA, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, IRENA E. BELOUSOVA, ALEXEY V. SAMTSOV

Clinical and pathological changes in the skin with granuloma annulare

## SCIENTIFIC RESEARCHES

ALEXEY A. KUBANOV, ANDREY L. BAKULEV, ALEXEY V. SAMTSOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, EVGENY V. SOKOLOVSKIY, MUZA M. KOKHAN, ANTONINA V. ARTEMYEVA, EKATERINA V. CHERNYAEVA, ROMAN A. IVANOV

Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

VLADISLAV V. DUBENSKY, VALERY V. DUBENSKY

Antiangiogenic potential of beta-blockers in the context of juvenile hemangioma treatment

## GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

LILIYA G. GORENKOVA, SERGEY K. KRAVCHENKO, IRENA E. BELOUSOVA

Potentials of brentuximab vedotin in the treatment of relapse/refractory cutaneous T-cell lymphomas: literature review and authors' observation

YURIY E. BOROVIKOV, YURIY K. BUKIN

Angina bullosa hemorrhagica

## CLINICAL CASES

ARFENYA E. KARAMOVA, VADIM V. CHIKIN, LYUDMILA F.

ZNAMENSKAYA, MARIA A. NEFEDOVA, EGANA S. MAMEDOVA  
Pemphigus vegetans: A clinical case

SERGEY V. LISHCHUK, OKSANA R. KATUNINA, ELENA A. DUBOVA,

KONSTANTIN A. PAVLOV

The case of onychomatricoma in a 53-year-old woman

ANNA L. EVSEEVA, SERGEY V. KOSHKIN, VERA V. RYABOVA,

OLGA S. KOVROVA

Clinical cases of a complicated course of the primary period of syphilis

DRUG TREATMENT  
IN DERMATOVENEROLOGY

OLGA YU. OLISOVA, DARYA A. SVISTUNOVA,

LYDIA M. CHERNYAVSKAYA, EKATERINA M. ANPILOGOVA

Phosphodiesterase-4 inhibitor in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

GALINA A. VINTSERSKAYA, MARIA V. NGEMA, DMITRY V. PROKHOROV,

MARINA YU., KUZNETSOVA, YULIA V. SHERENGOVSKAYA

Complex application of cosmetics products of the line A "Skinormil" in the care of the skin of patients with acne

MARINA M. TLISH, MARINA E. SHAVILOVA

Modern approaches to the prevention and correction of complications caused by systemic treatment of severe acne forms

8

15

29

42

50

55

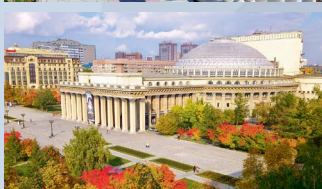
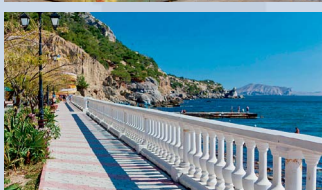
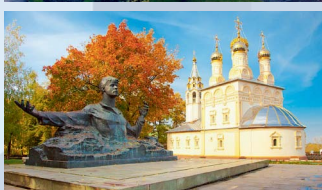
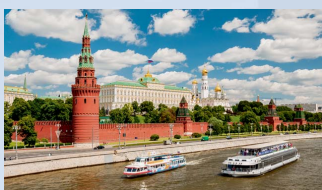
64

68

74

81

87



## Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2019 году

### Мероприятия, состоявшиеся в 2019 году

- КРАСНОДАР** • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.  
28–29 марта
- САМАРА** • VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.  
19 апреля
- ВЛАДИКАВКАЗ** • IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа.  
17 мая
- САРАТОВ** • VI научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».  
30–31 мая
- МОСКВА** • XIX Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.  
18–21 июня

### Планируемые мероприятия

- ПЕТРОЗАВОДСК** • VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.  
6 сентября
- РЯЗАНЬ** • III Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.  
13 сентября
- АЛУШТА** • V Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.  
27 сентября
- НОВОСИБИРСК** • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.  
17–18 октября
- САНКТ-ПЕТЕРБУРГ** • XIII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».  
24–26 октября
- КАЗАНЬ** • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.  
14–15 ноября
- МОСКВА** • Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».  
29–30 ноября
- МОСКВА** • Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».  
13–14 декабря



# Вместе к новой жизни



## СТЕЛАРА® ОБЛАДАЕТ САМЫМ ВЫСОКИМ УРОВНЕМ «ВЫЖИВАЕМОСТИ ТЕРАПИИ» У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ<sup>2-4</sup>

- 75% пациентов продолжают терапию Стеларой спустя 3 года<sup>3</sup>
- Риск отмены терапии Стеларой по причине ускользания эффекта и возникновения нежелательных явлений минимальный по сравнению с другими ГИБП\* (иФНО-а, ИЛ-17)<sup>2-4</sup>

**«Выживаемость терапии» препарата – комплексный показатель, который определяет эффективность, безопасность и удовлетворенность пациента проводимой терапией<sup>3,5</sup>.**

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое название – Стелара®. Международное непатентованное название – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа – псориаз 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. **Псориатический артрит.** Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (PsA) 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. **Способ применения и дозы:** препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. **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

\* – 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 необходимо менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг.

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

**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 трихomonозные инфекции, анальный абсцесс, пневмония, diverticulitis, 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:** орофарингитальная боль, заложенность носа. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** зуд, шелушение кожи, акне, эксфолиативный 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 введения (включая кровозиливание, гематому, уплотнение, припухлость и зуд), астения. **Со стороны иммунной системы:** реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактико 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 вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозамещающей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** исследования не проводились. **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

роспечать  
ОСНОВА

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

II полугодие 2019 года

в каталоге агентства  
«Роспечать»

**«Газеты. Журналы»**  
во всех отделениях  
связи России

Индекс  
подписки

**72082**

**SKINORMIL®**  
DERMACEUTIQUE

**ЛИНИЯ А**

**ЭКСПЕРТ ПО УХОДУ  
ЗА ЖИРНОЙ ПРОБЛЕМНОЙ  
КОЖЕЙ**

[skinormil.ru](http://skinormil.ru)

**SDM PHARMA**  
RUSSIA





# XIII САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

24-26

ОКТЯБРЯ 2019

ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

## ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
- МИКОЛОГИЯ: ЧТО НОВОГО ДЛЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГОВ
- ИПП: ПРЕВЕНЦИЯ + ЛЕЧЕНИЕ = КОНТРОЛЬ?
- НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
- ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ, ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КОЖИ
- ДЕРМАТОЗЫ В ДЕТСКОМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
- НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ
- КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ
- ДИЕТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОЖИ
- ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

- КОСМЕТОЛОГИЯ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ЗАДАЧ
- ТРИХОЛОГИЯ
- СОВРЕМЕННЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
- ЭСТЕТИКА ТЕЛА
- АППАРАТНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ
- ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ
- РЕАБИЛИТАЦИЯ В КОСМЕТОЛОГИИ
- ВОПРОСЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
- МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- ВОПРОСЫ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
- СЕМИНАР ПО ДЕРМАТОСКОПИИ
- СЕМИНАР ПО ТРИХОЛОГИИ

### ОРГАНИЗАТОРЫ

- САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ ИМ. В.М. ТАРНОВСКОГО (ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ)
- ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МО РФ
- ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С.М. КИРОВА
- ОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»
- ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР: ОО «АЙ СИ ЭС»

### ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ – ДО 15 АПРЕЛЯ 2019 Г.
- ПРИЕМ ТЕЗИСОВ И ЗАЯВОК НА ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ – ДО 3 ИЮНЯ 2019 Г.
- ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ – ДО 3 СЕНТЯБРЯ 2019 Г.



<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-8-14>

# Клинико-патоморфологические изменения кожи при кольцевидной гранулеме

Харчилава М. Г., Хайрутдинов В. Р.<sup>\*</sup>, Белоусова И. Э., Самцов А. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации  
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Суворовский просп., д. 63, лит. «З»

Кольцевидная гранулема (КГ) представляет собой дерматоз неясной этиологии, который имеет отличительные клинические и гистологические особенности. В данной статье мы представляем современные сведения об этиологии, патогенезе, клинической картине и патоморфологических признаках КГ, а также проводим дифференциальную диагностику КГ с заболеваниями, имеющими схожую клиническую и гистологическую картину.

Ключевые слова: **кольцевидная гранулема, этиология, патогенез, патоморфологические признаки**

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

Для цитирования: Харчилава М. Г., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Клинико-патоморфологические изменения кожи при кольцевидной гранулеме. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):8–14. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-8-14>

# Clinical and pathological changes in the skin with granuloma annulare

Maya G. Kharchilava, Vladislav R. Khairutdinov\*, Irena E. Belousova, Alexey V. Samtsov

---

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation  
Suvorovsky prospekt, 63, letter "3", Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Granuloma annulare (GA) is a dermatosis of unknown etiology, which has distinctive clinical and histological features. In this article, we present current information about the etiology, pathogenesis, clinical picture and pathomorphological signs of GA, as well as conduct differential diagnosis of GA with diseases that have a similar clinical and histological picture.

Keywords: **granuloma annulare, etiology, pathogenesis, pathomorphological signs**

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

For citation: Kharchilava M. G., Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V. Clinical and pathological changes in the skin with granuloma annulare. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(2):8–14. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-8-14>

---

■ Кольцевидная гранулема (КГ) — доброкачественное неинфекционное воспалительное заболевание кожи, наиболее часто клинически проявляющееся папулами, расположенными кольцевидно, и гистологически характеризующиеся гранулематозным воспалением. КГ впервые была описана в 1895 г. английским дерматологом Т.С. Fox. Позднее, в 1902 г., R. Crocker, проанализировав все описанные на тот момент случаи, предложил объединить их термином «кольцевидная гранулема». КГ встречается у представителей всех возрастных групп и не имеет расовых различий. В некоторых исследованиях приведены данные, что КГ наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин (соотношение женщины:мужчины = 2:1). Высыпания могут встречаться на любом участке кожного покрова, но излюбленными локализациями являются тыльные поверхности стоп, кистей, разгибательные поверхности конечностей, боковые поверхности туловища [1–3].

Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день этиология КГ остается неизвестной, а патогенез недостаточно изучен. В современной литературе описаны заболевания, которые можно ассоциировать с КГ: сахарный диабет [4–6], злокачественные опухоли (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, лейкозы, аденокарцинома) [7–11], заболевания щитовидной железы [12], нарушения липидного обмена [13] и вирусные инфекции (опоясывающий герпес, вирус Эпштейна — Барр, вирусные гепатиты В и С, туберкулез) [14–17]. В качестве триггерных факторов рассматривается татуаж [18], укусы насекомых [19], вакцинация [20], мезотерапия [21], в литературе описаны случаи появления очагов КГ в местах разрешения высыпаний опоясывающего герпеса [22, 23]. Также КГ может быть вызвана приемом лекарственных препаратов, таких как аллопуринол, топирамид, ингибиторы ФНО-альфа [24–26].

Можно выделить несколько теорий развития КГ. В 1977 г. Dahl и соавт. провели исследование, в котором участвовали 58 пациентов с диагнозом КГ. Авторы рассматривали в качестве причины развития КГ утолщение, окклюзию или другие повреждения сосудов, которые могут привести к деградации соединительной ткани [27]. Umbert и соавт. в 1976 г. предположили, что изменение клеточного иммунитета может лежать

в основе патогенеза КГ, в частности, активация макрофагов и фибробластов приводит к деградации соединительной ткани [30]. В некоторых исследованиях была описана первичная дегенерация коллагена, активизирующая макрофаги с ответной гранулематозной реакцией. Friedman и Winkelmann описали семейный случай КГ [32]. Кноелл наблюдал КГ у монозиготных близнецов [33]. Возможно, это указывает на наследственную природу части случаев этой патологии.

Клиническая классификация КГ включает в себя множество вариантов: локализованную (рис. 1), генерализованную кольцевидную, диссеминированную папулезную, атипичную генерализованную, подкожную, перфорирующую. Локализованная форма КГ зачастую связана с травмой, вакцинацией и укусами насекомых и встречается в 75 % описанных случаев. Данная форма представлена узелками розового цвета с фиолетовым оттенком, которые располагаются в виде дугообразных очагов от 0,5 до 5 см в диаметре. Центр очагов со временем проседает и приобретает окраску нормальной кожи. Наблюдается локализованная форма преимущественно у лиц молодого возраста. Излюбленными локализациями являются тыльные поверхности кистей и стоп, фаланги пальцев, разгибательные поверхности локтевых и коленных суставов. Локализованная форма склонна к самопроизвольному разрешению в течение 2 лет. Генерализованные варианты КГ (рис. 2, 3), включающие в себя генерализованную кольцевидную, диссеминированную папулезную и атипичную генерализованную формы, в большинстве случаев ассоциированы с системными заболеваниями. Клинически диссеминированные и генерализованные формы представлены многочисленными очагами поражения (более 10 очагов) в нескольких анатомических областях. Встречаются в 8–15 % случаев, преимущественно у людей старше 50 лет. Высыпания обычно симметричные, локализуются в области боковых поверхностей груди и живота, представлены множественными рассеянными или сгруппированными пятнами и папулами синюшно-красного или красно-коричневого цвета. В отличие от локализованной формы, высыпания не склонны к самопроизвольному разрешению. Подкожная форма КГ (рис. 4), также известная как псевдоревматоидная или глубокая, чаще встречается у детей в возрасте от 2



Рис. 1. Локализованная форма КГ. Узелки розового цвета с фиолетовым оттенком, расположенные в виде кольцевидных очагов  
Fig. 1. Localized form of granuloma annulare. Pink nodules with a violet tinge located in the form of annular foci



Рис. 2. Генерализованная форма КГ. Множественные сливающиеся между собой узелки, склонные к кольцевидному расположению  
Fig. 2. Generalized form of granuloma annulare. Multiple merging nodules prone to ring-shaped arrangement



до 6 лет и характеризуется плотными безболезненными подвижными узлами размерами от 1 до 4 см в диаметре. Эта форма КГ встречается преимущественно в области волосистой части головы и нижних конечностей. Высыпания при подкожной форме могут разрешаться самостоятельно. Перфорирующая КГ встречается редко, преимущественно у детей и лиц молодого возраста. Высыпания могут быть ограниченными или распространенными. Клиническая картина при перфорирующей форме КГ представлена узелками от 1 до 4 мм, сливающимися в крупные бляшки. Узелки имеют пупкообразное вдавление. В центре некоторых из них можно различить роговую пробку, при надавливании на которую выделяется желатиноподобное содержимое. Высыпания всегда разрешаются с образованием атрофических рубцов [34–39, 50].

Диагностика типичных форм КГ не представляет труда и проводится, как правило, на основании клинической картины. При атипичных формах КГ могут возникнуть диагностические трудности, в таком случае необходимо проведение биопсии кожи, подтверждающей гистологические особенности заболевания.

Гистологическая картина при КГ характеризуется наличием некробиотической гранулемы, в центре которой наблюдается дезорганизация пучков коллагена и отложение муцина. В настоящее время в литературе описано 4 гистологических подтипа КГ: палисадный, интерстициальный («непалисадный»), саркоидный и смешанный. Winkelmann описал 207 случаев КГ, из них 71 % составил интерстициальный подтип, 26 % — палисадный, 3 % — саркоидный и смешанный подтипы. Во всех случаях обнаруживался лимфогистиоцитарный периваскулярный инфильтрат. При электронной микроскопии выявлены гистиоцитарные и макрофагальные васкулопатии с дегенерацией мелких сосудов. Отложения муцина были выявлены в 94 % случаев [43].

Палисадный подтип характеризуется наличием гранулематозного инфильтрата в сосочковой дерме. Центральная зона инфильтрата состоит из некробиотического коллагена, окруженного гистиоцитами в виде палисада и различным количеством лимфоцитов (рис. 5). При интерстициальном подтипе гистиоциты расположены между фрагментированными коллагеновыми волокнами и вокруг кровеносных сосудов в сосочковой и сетчатой дерме (рис. 6). При саркоидном подтипе гистиоциты рассеяны в дерме и гиподерме без палисадного узора, могут обнаруживаться эпителиоидные гистиоциты, что может имитировать гранулемы саркоидного типа. Наличие муцина может помочь в постановке правильного диагноза (рис. 7) [3, 40, 42, 43]. При подкожной форме КГ очаг некробиоза локализуется глубоко в дерме или гиподерме.

Дифференциальный диагноз в таком случае проводится с ревматоидными узелками.

Дифференциальная диагностика КГ проводится с заболеваниями, которые гистологически могут иметь схожие признаки: палисадный нейтрофильный и гранулематозный дерматит (ПНГД), интерстициальный гранулематозный дерматит (ИГД), кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема (КЭГГ) и ревматоидные узелки (табл. 1). Гистологическая картина ИГД характеризуется наличием диффузно расположенного инфильтрата различной плотности, который может затрагивать верхний и глубокий слои дермы (что



Рис. 3. Диссеминированная КГ. Множественные очаги, имеющие сетчатый характер, не склонные к кольцевидному расположению  
Fig. 3. Disseminated granuloma annulare. Multiple foci of a reticular nature not prone to ring-shaped arrangement



Рис. 4. Подкожная форма КГ. Плотные безболезненные подвижные узлы  
Fig. 4. Subcutaneous form of granuloma annulare. Dense, painless and mobile nodes

позволяет дифференцировать ИГД от интерстициального подтипа КГ, при котором глубокий слой не поражается). Воспалительный инфильтрат состоит из эпителиоидных гистиоцитов, которые располагаются между пучков коллагена или вокруг коллагеновых волокон в виде частокола, что вызывает образование щелей (пустых пространств). Такая гистологическая картина получила название «плавающие знаки». Эозинофилы и нейтрофилы встречаются редко. Васкулит отсутствует. Отложение муцина, как правило, минимально или отсутствует [40, 44–46].

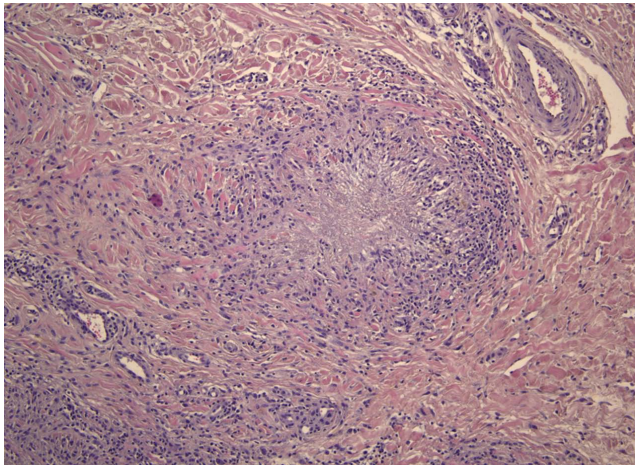


Рис. 5. Палисадный подтип КГ характеризуется наличием гранулематозного инфильтрата в дерме. Центральная зона гранулемы представлена очагом некробиоза коллагена, окруженного гистиоцитами в виде палисады  
Fig. 5. Palisade granuloma annulare characterized by the presence of granulomatous infiltrate in the dermis. The central zone of the granuloma is represented by a focus of collagen necrobiosis surrounded by histiocytes in the form of a palisade

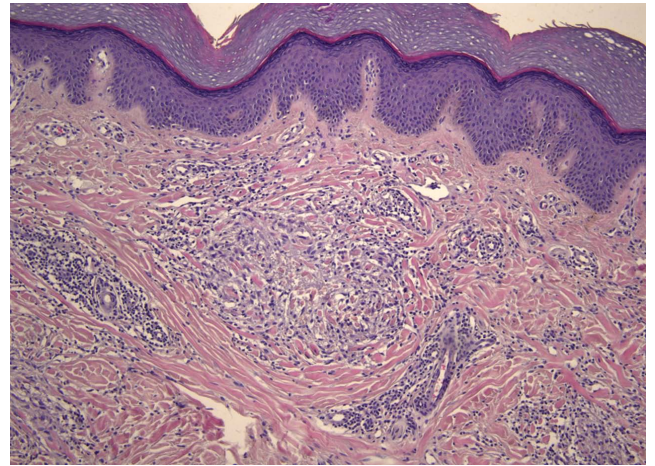


Рис. 6. При интерстициальном подтипе КГ гистиоциты расположены между фрагментированными коллагеновыми волокнами в сосочковой и сетчатой дерме  
Fig. 6. Interstitial granuloma annulare is characterized by histiocytes located between fragmented collagen fibers in the papillary and reticular dermis

На ранних стадиях ПНГД гистологическая картина характеризуется выраженным периваскулярным инфильтратом из лимфоцитов, нейтрофилов и гистиоцитов. На более поздних стадиях развития ПНГД наблюдаются зоны некробиотического коллагена, окруженные многоядерными гигантскими клетками и лимфоцитами. Гистиоциты располагаются вокруг измененных коллагеновых волокон в виде частокола (палисада). Может визуализироваться небольшое количество муцина [46–48].

При КЭГГ обнаруживаются плотные гранулематозные инфильтраты в верхней части дермы, состоящие из гигантских клеток и гистиоцитов. В зоне инфильтрата визуализируются слегка утолщенные и базофильно окрашенные эластические волокна, которые фагоцитируются гигантскими клетками. При КГ гигантские клетки отсутствуют. В отличие от кольцевидной гранулемы, некробиотические изменения и отложения муцина обычно отсутствуют [49, 50].

При патоморфологическом исследовании ревматические узелки характеризуются крупными очагами дегенерации коллагена, которые, в отличие от КГ, рас-

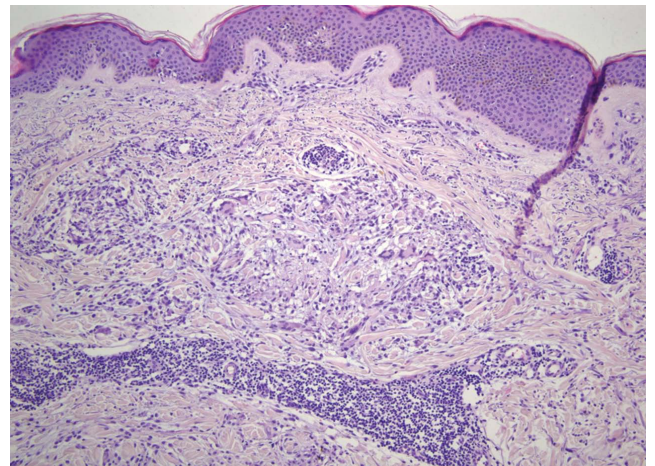


Рис. 7. Саркоидный подтип КГ. В грануле присутствуют гигантские многоядерные клетки и гистиоциты, напоминающие эпителиоидные клетки  
Fig. 7. Sarcoid granuloma annulare. The granuloma contains giant multinucleated cells and histiocytes resembling epithelioid cells

Таблица 1. Гистопатологическая сравнительная характеристика кольцевидной гранулемы, палисадного нейтрофильного и гранулематозного дерматита, интерстициального гранулематозного дерматита, ревматоидных узелков и кольцевидной эластолитической гигантоклеточной гранулемы  
Table 1. Histopathological comparative characteristics of granuloma annulare, palisade neutrophilic and granulomatous dermatitis, interstitial granulomatous dermatitis, rheumatoid nodules and annular elastolytic giant cell granuloma

КГ	ПНГД	ИГД	РУ	КЭГГ
Некробиотический подтип — очаг дезорганизации коллагена, окруженный гистиоцитами в виде палисады; интерстициальный подтип — гистиоциты и муцин расположены между коллагеновыми волокнами; при саркоидном подтипе могут наблюдаться эпителиоидные гистиоциты. Отложение муцина в областях гранулематозного воспаления	Выраженное нейтрофильное воспаление. Зоны некробиотического коллагена, окруженные многоядерными гигантскими клетками и лимфоцитами. Наблюдается поражение сосудов. Отложение муцина, как правило, минимально или отсутствует	Воспалительный инфильтрат состоит из эпителиоидных гистиоцитов, которые располагаются между пучков коллагена или вокруг коллагеновых волокон в виде частокола, что вызывает образование щелей («плавающие знаки»). Эозинофилы и нейтрофилы встречаются редко. Васкулит отсутствует. Отложение муцина, как правило, минимально или отсутствует	Очаги фибриноидной дегенерации коллагена в глубоких отделах дермы, окруженных макрофагами. В стенках сосудов воспалительные и дистрофические изменения. Отложение муцина отсутствует	Плотные гранулематозные инфильтраты в верхней части дермы, состоящие из гигантских клеток и гистиоцитов. В зоне инфильтрата визуализируются слегка утолщенные и базофильно окрашенные эластические волокна, которые фагоцитируются гигантскими клетками. Муцин и зоны некробиоза коллагена отсутствуют

Примечание: КГ — кольцевидная гранулема; ПНГД — палисадный нейтрофильный и гранулематозный дерматит; ИГД — интерстициальный гранулематозный дерматит; РУ — ревматоидные узелки; КЭГГ — кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема.

Note: КГ — granuloma annulare; ПНГД — palisade neutrophilic granulomatous dermatitis; ИГД — interstitial granulomatous dermatitis; РУ — rheumatoid nodules; КЭГГ — annular elastolytic giant cell granuloma.



положены глубоко в дерме или в подкожной жировой клетчатке, преимущественно гистиоцитарной клеточной инфильтрацией с примесью плазматических клеток и лимфоцитов. В стенках сосудов наблюдаются воспалительные и дистрофические изменения. Отложение муцина отсутствует (табл. 1) [46, 47].

На сегодняшний день КГ является часто встречающимся заболеванием. В большинстве случаев диагноз

удается установить на основании клинической картины, но не всегда она бывает специфична. В связи с этим пациентам с предварительным диагнозом КГ необходимо проведение биопсии кожи с последующим гистологическим исследованием. В статье мы описали основные гистологические подтипы КГ и привели данные о дифференциальной диагностике КГ с другими заболеваниями. ■

## Литература/References

1. Studer E. M., Calza A. M., Saurat J. H. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology*. 1996;193:364–368.
2. Lukacs J., Schliemann S., Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare — a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015 Aug;29(8):1467–1480.
3. Piette E. W., Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Sep;75(3):457–465.
4. Haim S., Friedman-Birnbaum R., Shafir A. Generalized granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus as revealed in 8 cases. *Br J Dermatol*. 1970;83:302–305.
5. Muhlemann M. F., Williams D. R. Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Dermatol*. 1984;111:325–329.
6. Meier-Ewert H., Allenby C. F. Granuloma annulare and diabetes mellitus. *Arch Dermatol Forsch*. 1971;241:194–198.
7. Li A., Hogan D. J., Sanusi I. D., Smoller B. R. Granuloma annulare and malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol*. 2003;25:113–116.
8. Cohen P. R. Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy-associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Int J Dermatol*. 2006;45:70–80.
9. Shimizu S., Yasui C., Tsuchiya K. Atypical generalized granuloma annulare associated with two visceral cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5 Suppl):S236–S238.
10. Setoyama M., Kerdel F. A., Byrnes J. J., Kanzaki T. Granuloma annulare associated with Hodgkin's disease. *Int J Dermatol*. 1997;36:445–448.
11. Schwartz R. A., Hansen R. C., Lynch P. J. Hodgkin's disease and granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 1981;117:185–186.
12. Vazquez-Lopez F., Gonzalez-Lopez M. A., Raya-Aguado C., Perez-Oliva N. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis: a new case report. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(5 Pt 2):943–945.
13. Watanabe S., Tanaka M., Kobayashi K. et al. Remission of generalized erythematous granuloma annulare after improvement of hyperlipidemia and review of the Japanese literature. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4:97–100.
14. Chang S. E., Bae G. Y., Moon K. C., Do S. H., Lim Y. J. Subcutaneous granuloma annulare following herpes zoster. *Int J Dermatol*. 2004;43:298–299.
15. Ruocco E., Baroni A., Cutri F. T., Filioli F. G. Granuloma annulare in a site of healed herpes zoster: Wolf's isotopic response. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2003;17:686–688.
16. Ma H. J., Zhu W. Y., Yue X. Z. Generalized granuloma annulare associated with chronic hepatitis B virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2006;20:186–189.
17. Granel B., Serratrice J., Rey J. et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(5 Pt 2):918–919.
18. Gradwell E., Evans S. Perforating granuloma annulare complicating tattoos. *Br J Dermatol*. 1998;138:360–361.
19. Takayama K., Satoh T., Yokozeki H. Papular granuloma annulare with subcutaneous granulomatous reaction induced by a bee sting. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:519–520.
20. Kakurai M., Kiyosawa T., Ohtsuki M., Nakagawa H. Multiple lesions of granuloma annulare following BCG vaccination: case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2001;40:579–581.
21. Strahan J. E., Cohen J. L., Chorny J. A. Granuloma annulare as a complication of mesotherapy: a case report. *Dermatol Surg*. 2008 Jun;34(6):836–838. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34156.x. Epub 2008 Mar 31.
22. Krahl D., Hartschuh W., Tilgen W. Granuloma annulare perforans in herpes zoster scars. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(5 Pt 2):859–862.
23. Guill M. A., Goette D. K. Granuloma annulare at sites of healing herpes zoster. *Arch Dermatol*. 1978;114:1383.
24. Singh S. K., Manchanda K., Bhayana A. A., Verma A. Allopurinol induced granuloma annulare in a patient of lepromatous leprosy. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4:152–154.
25. Cassone G., Tumiati B. Granuloma annulare as a possible new adverse effect of topiramate. *Int J Dermatol*. 2014;53:259–261.
26. Ahmad U., Li X., Sodeman T., Daboul I. Hepatitis C virus treatment with pegylated interferon-alfa therapy leading to generalized interstitial granuloma annulare and review of the literature. *Am J Ther*. 2013;20:585–587.
27. Dahl M. V., Ullman S., Goltz R. W. Vasculitis in granuloma annulare: histopathology and direct immunofluorescence. *Arch Dermatol*. 1977;113:463–467.
28. Smith M. D., Downie J. B., DiCostanzo D. Granuloma annulare. *International Journal of Dermatology*. 1997;36(5):326–333.
29. Buechner S. A., Winkelmann R. K., Banks P. M. Identification of T-cell subpopulations in granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 1983 Feb;119(2):125–128.
30. Umbert P., Belcher R. W., Winkelmann R. K. Lymphokines (MIF) in the serum of patients with sarcoidosis and cutaneous granuloma annulare. *Br J Dermatol*. 1976;95:481–485.
31. Piette E. W., Rosenbach M. Granuloma annulare: Pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Sep;75(3):467–479.
32. Friedman S. J., Winkelmann R. K. Familial granuloma annulare. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Mar;16(3 Pt 1):600–605.
33. Knoell K. A. Efficacy of adalimumab in the treatment of generalized granuloma annulare in monozygotic twins carrying the 8.1 ancestral

- haplotype. *Arch Dermatol.* 2009 May;145(5):610–611. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.92
33. Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol.* 2017 Mar;44(3):297–303.
34. Dabski K., Winkelmann R. K. Generalized granuloma annulare: Clinical laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:39–47.
35. Zhong W., Shao Y., Ye T., Li J., Yu B., Dou X. Perforating granuloma annulare: a case report and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Jul;30(7):1246–1247. DOI: 10.1111/jdv.13174
36. Alves J., Barreiros H., Bártoło E. Perforating Granuloma Annulare — An Unusual Subtype of a Common Disease. *Healthcare (Basel).* 2014 Sep 4;2(3):338–345.
37. Boudhir H., Bouhllab J., Rimani M., Senouci K., Hassam B. Generalized annular granuloma. *Presse Med.* 2014 Nov;43(11):1299–1301.
38. Keimig E. L. Granuloma Annulare. *Dermatol Clin.* 2015 Jul;33(3):315–329.
39. Rosenbach M., English J.C. Reactive Granulomatous Dermatitis: A Review of Palisaded Neutrophilic and Granulomatous Dermatitis, Interstitial Granulomatous Dermatitis, Interstitial Granulomatous Drug Reaction, and a Proposed Reclassification. *Dermatol Clin.* 2015 Jul;33(3):373–387.
40. Kallioinen M., Sandberg M., Kinnunen T., Oikarinen A. Collagen synthesis in granuloma annulare. *J Invest Dermatol.* 1992 Apr;98(4):463–468.
41. Umbert P., Winkelmann R. K. Histologic, ultrastructural and histochemical studies of granuloma annulare. *Arch Dermatol.* 1977 Dec;113(12):1681–1686.
42. Dabski K., Winkelmann R.K. Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology. Systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Jan;20(1):28–39.
43. Huizenga T., Kado J. A., Pellicane B., Borovicka J., Mehregan D. R., Mehregan D.A. Interstitial granulomatous dermatitis and palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis. *Cutis.* 2018 May;101(5):E19–E21.
44. Tebeica T., Voicu C., Patterson J. W., Mangarov H., Lotti T., Wolina U. et al. Interstitial Granulomatous Dermatitis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017 Jul 21;5(4):543–544.
45. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mainetti C., Peeters M. A., Laffitte E. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb;54(1):131–146.
46. Wick M. R. Granulomatous & histiocytic dermatitides. *Semin Diagn Pathol.* 2017 May;34(3):301–311.
47. Kalen J. E., Shokeen D., Ramos-Caro F., Motaparthy K. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis: Spectrum of histologic findings in a single patient. *JAAD Case Rep.* 2017 Sep 8;3(5):425–428.
48. Ragaz A., Ackerman A. B. Is actinic granuloma a specific condition? *Am J Dermatopathol.* 1979;1:43–50.
49. Barnhill R. L., Goldenhersh M. A. Elastophagocytosis: a non-specific reaction pattern associated with inflammatory processes in sun-protected skin. *J Cutan Pathol.* 1989;16:199–202.
50. Барбинов В. В., Чирский В. С., Тарасенко Г. Н., Барбинов Д. В. Результаты изучения патоморфоза красного плоского лишая на основе определения его современных гистологических признаков. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;(3):42–48. [Barbinov V. V., Chirsky V. S., Tarasenko G. N., Barbinov D. V. Results of the study of pathomorphosis of lichen planus based on the definition of its modern histological features. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;(3):42–48. (In Russ.)]

### Информация об авторах

**Мая Гиоргиевна Харчилава** — ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; тел. +7 (981) 882-55-55

**Владислав Ринатович Хайрутдинов\*** — доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: haric03@list.ru

**Ирена Эдуардовна Белоусова** — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

**Алексей Викторович Самцов** — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

### Information about the authors

**Maya G. Kharchilava** — Research Assistant, Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: +7 (981) 882-55-55

**Vladislav R. Khairutdinov\*** — Assoc. Prof., Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: haric03@list.ru

**Irena E. Belousova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation

**Alexey V. Samtsov** — Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation



<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

# Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом

Кубанов А. А.<sup>1</sup>, Бакулев А. Л.<sup>2</sup>, Самцов А. В.<sup>3</sup>, Хайрутдинов В. Р.<sup>3</sup>, Соколовский Е. В.<sup>4</sup>, Кохан М. М.<sup>5</sup>, Артемьева А. В.<sup>6\*</sup>, Черняева Е. В.<sup>6</sup>, Иванов Р. А.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации 107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. «Ж»

<sup>4</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>5</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии 620076, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

<sup>6</sup> ЗАО «Биокад»

191186, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Итальянская, д. 17, лит. «А»

Нетакимаб, оригинальное моноклональное антитело против ИЛ-17А, является инновационным препаратом для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза. В апреле 2018 года препарат был зарегистрирован для применения на территории Российской Федерации, номер регистрационного удостоверения ЛП-005439 от 04.04.2019. В настоящей статье изложены результаты первых 12 недель III фазы клинического исследования этого лекарственного средства у больных псориазом.

**Материалы и методы.** Исследование BCD-085-7 (PLANETA) представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности 3 фазы препарата нетакимаб у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. В данном обзоре представлены результаты по первым 12 неделям исследования. На данный момент исследование продолжается, общая продолжительность лечения одного больного в рамках исследования составит 3 года (154 недели). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 в 3-й группы: в первой группе пациенты получали нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель (индукция) и затем 1 раз в 2 недели до недели 10 включительно, во второй группе — подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель (индукция) и затем 1 раз в 4 недели до недели 10 включительно, в третьей группе пациентам вводилось плацебо подкожно в день 1 на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10. С целью сохранения двойного слепого дизайна пациентам группы 2 вводилось плацебо на неделях 4 и 8.

**Результаты.** В обеих группах, получавших нетакимаб, продемонстрировано достоверное превосходство над плацебо ( $p < 0,001$ ) и отсутствие статистически значимых различий между двумя режимами терапии ( $p > 0,05$ ) по всем конечным точкам. PASI 75 на неделе 12 достигли 77,65 % пациентов при использовании нетакимаба 1 раз в 2 недели и 83,33 % пациентов при его использовании 1 раз в 4 недели (популяция ИТТ). Показателя чистой и почти чистой кожи (sPGA 0–1) достигли 81,18 и 79,76 % пациентов, использующих нетакимаб 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели соответственно. Оценка профиля безопасности показала отсутствие статистически значимых различий между группами, частота нежелательных реакций в группах, получавших нетакимаб, не превышала таковую в группе, получавшей плацебо. Отсутствовали случаи досрочного выбывания по причине нежелательного явления и случаи нежелательных явлений 4-й степени по критериям СТСАЕ 4.03. За 12 недель исследования было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление в виде пневмонии 3 ст. в группе 2, которое завершилось выздоровлением без последствий. Оценка иммуногенности выявила формирование связывающих антител на 12-й неделе исследования у одного пациента, получавшего BCD-085 1 раз в 2 недели. Нейтрализующие антитела не обнаружены.

**Заключение.** Нетакимаб показал высокую эффективность в лечении псориаза, более 80 % пациентов достигли PASI 75 и sPGA 0–1 (почти чистой и чистой кожи) к 12-й неделе лечения. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность. По результатам исследования для применения у пациентов с псориазом выбран режим введения 1 раз в неделю первые 3 недели (индукция), затем 1 раз в 4 недели.

**Ключевые слова:** псориаз, моноклональное антитело против ИЛ-17, биологическая терапия, PASI 75, BCD-085, нетакимаб

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов: А. А. Кубанов, А. Л. Бакулев, А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов, Е. В. Соколовский, М. М. Кохан являлись главными исследователями/соисследователями в рамках данного клинического исследования и получают фиксированную плату за проведение исследования. А. В. Артемьева, Е. В. Черняева, Р. А. Иванов — сотрудники компании ЗАО «Биокад».

**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.

**Для цитирования:** Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Соколовский Е. В., Кохан М. М., Артемьева А. В., Черняева Е. В., Иванов Р. А. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):15–28. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

 BY 4.0

# Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

Alexey A. Kubanov<sup>1</sup>, Andrey L. Bakulev<sup>2</sup>, Alexey V. Samtsov<sup>3</sup>, Vladislav R. Khairutdinov<sup>3</sup>, Evgeny V. Sokolovskiy<sup>4</sup>, Muza M. Kokhan<sup>5</sup>, Antonina V. Artemyeva<sup>6,\*</sup>, Ekaterina V. Chernyaeva<sup>6</sup>, Roman A. Ivanov<sup>6</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

<sup>2</sup> Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

<sup>3</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation Akademiya Lebedeva str., 6, letter "Ж", Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

<sup>4</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>5</sup> Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopatology Shcherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russian Federation

<sup>6</sup> BIOCAD

Ital'yanskaya str., 17, letter "A", 191186, Russian Federation

Netakimab, the original monoclonal antibody against IL-17A, is an innovative drug for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in patients who have indications for systemic therapy or phototherapy. Netakimab was approved in Russian Federation, registration certificate number ЛП-005439 from 04.04.2019. This article outlines the first 12-week results of a phase III clinical trial in patients with psoriasis.

**Materials and methods.** The BCD-085-7 study (PLANETA) is a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical study of the efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. This review presents the results of the first 12 weeks. The study is ongoing at the moment, the total duration of treatment for each patient is 3 years (154 weeks). Patients were randomized in a ratio of 2:2:1 into one of three arms: group 1 received netakimab subcutaneously at a dose of 120 mg once a week for the first three weeks (induction) and then once every 2 weeks up to week 10, group 2 received netakimab subcutaneously at a dose of 120 mg once a week for the first three weeks (induction) and then once every 4 weeks up to week 10, group 3 received a placebo subcutaneously on day 1 at weeks 0, 1, 2, 4, 6, 8 10. In order to maintain a double-blind design, placebo was administered to patients in group 2 at weeks 4 and 8.

**Results.** Both netakimab groups showed a significant superiority over placebo ( $p < 0.001$ ) and the absence of statistically significant differences between the two regimens of therapy ( $p > 0.05$ ) across all endpoints. PASI 75 at week 12 was reached by 77.65 % of patients using netakimab once every 2 weeks and 83.33 % of patients using netakimab once every 4 weeks (ITT population). The rate of clear and almost clear skin (sPGA 0–1) was reached by 81.18 and 79.76 % of patients using netakimab once every 2 weeks and once every 4 weeks, respectively. The safety assessment showed no statistically significant differences between the groups, the incidence rate of adverse events in netakimab arms was not higher than in the placebo arm. There were no cases of early withdrawal due to adverse events and cases of grade 4 toxicity according to CTCAE 4.03. During the 12 weeks of the study, one serious adverse event was registered in group 2 (pneumonia grade 3), which was recovered without any consequences. The immunogenicity assessment showed binding antibodies formation at week 12 in one patient who received BCD-085 every 2 weeks. Neutralizing antibodies were not detected.

**Conclusion.** Netakimab showed high efficacy in the treatment of psoriasis, more than 80 % of patients achieved PASI 75 and sPGA 0–1 (clear and almost clear skin) by the week 12 of treatment. The drug showed a favorable safety profile and low immunogenicity. Based on the study results the regimen once a week during the first 3 weeks (induction), then once every 4 weeks was chosen for medical use in patients with psoriasis.

**Keywords:** psoriasis, monoclonal antibody against IL-17, biologics, PASI 75, BCD-085, netakimab

**Conflict of interest:** The authors declare the following potential conflict of interest: A. A. Kubanov, A. L. Bakulev, A. V. Samtsov, V. R. Khairutdinov, E. V. Sokolovsky, M. M. Cohan received a fixed salary for conducting this study. A. V. Artemyeva, E. V. Chernyaeva, R. A. Ivanov are the employees of the BIOCAD company.

**Acknowledgments:** The authors express their sincere gratitude to the heads of medical institutions for providing a basis for this study. We also appreciate the valuable contribution of research teams working in these institutions.

**For citation:** Kubanov A. A., Bakulev A. L., Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Sokolovskiy E. V., Kokhan M. M., Artemyeva A. V., Chernyaeva E. V., Ivanov R. A. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):15–28. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

## Введение

Псориаз — распространенное хроническое мультифакториальное системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи и суставов. Распространенность псориаза составляет от 0,51 до 11,43 % населения [1]. В Российской Федерации в 2017 г. было зарегистрировано 346 978 случаев псориаза [2]. Псориаз встречается преимущественно среди молодого трудоспособного населения [3]. Симптомы псориаза влияют на разные аспекты жизни, значимо снижая качество жизни пациентов.

Одним из главных достижений в лечении пациентов с псориазом стало появление генно-инженерных биологических препаратов. Их применение позволяет существенно снизить тяжесть псориаза и улучшить качество жизни больных.

Участие интерлейкина-17А в патогенезе псориаза, механизм действия препарата нетакимаб, а также этапы его разработки были описаны ранее в статье, посвященной результатам исследования II фазы [4]. Важно отметить, что препарат прошел полный спектр доклинических и клинических исследований в соответствии с российскими и международными правилами по разработке лекарственных препаратов данного класса [5–7].

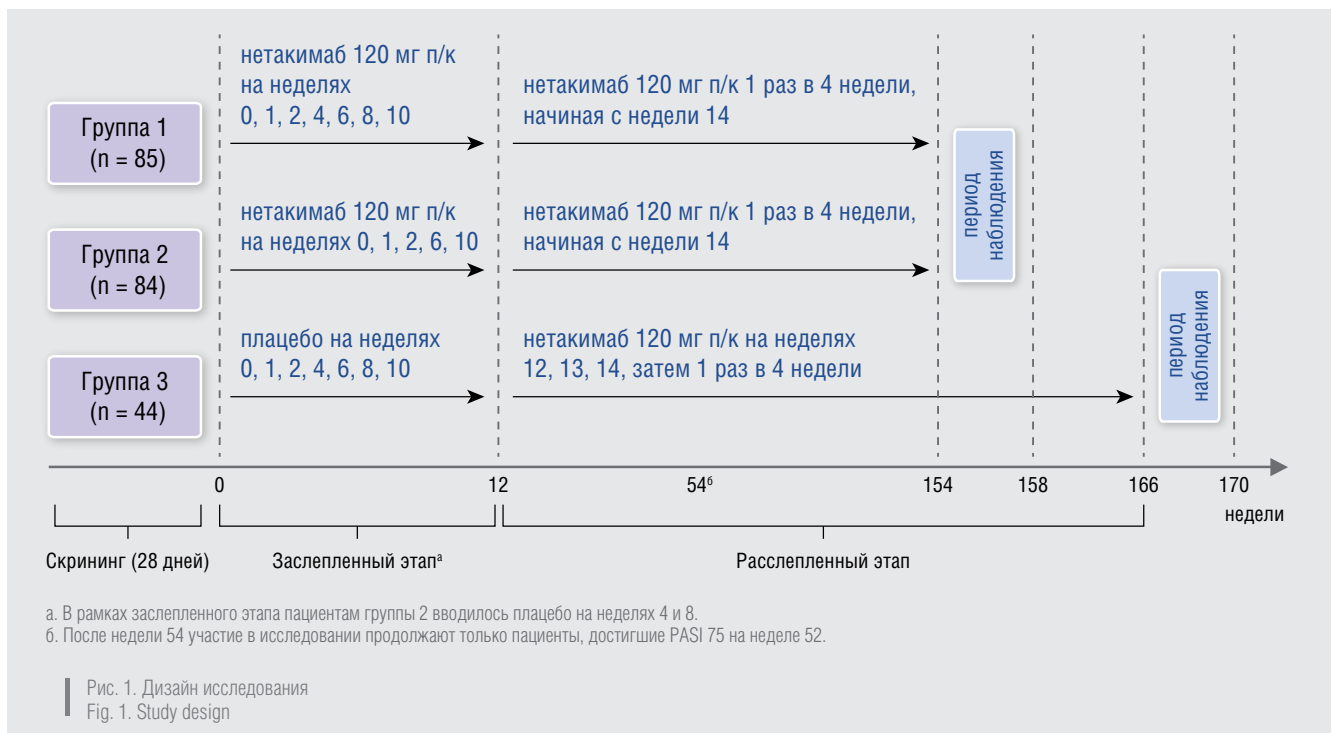
## Материалы и методы

Исследование BCD-085-7 (PLANETA) представляет собой сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности III фазы препарата нетакимаб (BCD-085) у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом (NCT03390101). Исследование является международным и многоцентровым: 22 центра участвовало в Российской Федерации и 2 центра — в Республике Беларусь. Общая продолжительность лечения одного больного в рамках исследования составляет 3 года (154 недели), в данном обзоре представлены результаты по первым 12 неделям. Ис-

следование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации, Республики Беларусь, Советом по этике Российской Федерации, этическими комитетами всех участвующих центров. Набор пациентов осуществлялся с января по май 2018 года. Анализируемый этап (12 недель) был завершен последним участником в июле 2018 года.

**Описание дизайна исследования.** В исследование были включены 213 взрослых пациентов с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого вульгарного псориаза, с длительностью заболевания не менее 6 месяцев. После окончания скринингового обследования (не более 4 недель) пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 в 3 группы: группа 1 (BCD-085 Q2W) получала нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель лечения (индукция) и затем 1 раз в 2 недели до недели 10 включительно; группа 2 (BCD-085 Q4W) получала нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель лечения (индукция) и затем 1 раз в 4 недели до недели 10 включительно; группа 3 (Плацебо) получала плацебо подкожно в день 1 на неделях 0, 1, 2, а затем — на неделях 4, 6, 8, 10. С целью сохранения двойного слепого дизайна пациентам группы 2 (BCD-085 Q4W) вводилось плацебо на неделях 4 и 8 (рис. 1).

В ходе исследования пациентам было запрещено использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) и фототерапии. Исключением являлись местные ГКС со слабой и умеренной противовоспалительной активностью, которые допускались к применению на следующих областях: лице, подмышечных впадинах и половых органах. Также пациенты могли использовать топические увлажняющие



средства, масла, а также мази, содержащие салициловую кислоту, по потребности (использование наружной терапии прекращалось за 24 часа до планируемого времени оценки эффективности терапии).

**Критерии отбора в исследование.** *Ключевыми критериями отбора* в исследование являлись наличие подписанного информированного согласия пациента, возраст от 18 лет и старше, наличие вульгарного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени в течение последних 6 месяцев. Тяжесть псориаза подразумевала наличие на момент скрининга псориатических высыпаний, занимающих  $\geq 10\%$  площади кожного покрова ( $BSA \geq 10\%$ ),  $\geq 10$  баллов по индексу распространенности и тяжести псориаза ( $PASI \geq 10$ ),  $\geq 3$  баллов по общей оценке тяжести псориаза врачом ( $sPGA \geq 3$ ). В исследование включались пациенты, которым была показана системная терапия псориаза, а также пациенты, не ответившие ранее на данные виды терапии. Допускалось включение пациентов, ранее использовавших один ГИБП (за исключением ингибиторов ИЛ-17 и его рецептора), в случае если с момента завершения терапии до даты подписания информированного согласия прошло более 12 недель. В исследовании не допускались пациенты с иными формами псориаза, кроме вульгарного, а также другими заболеваниями кожи, которые могли искажать/затруднять оценку результатов лечения. В исследование также не включались пациенты с активными воспалительными заболеваниями, острыми или хроническими инфекциями, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем, аутоиммунными заболеваниями и другими состояниями, которые могли бы исказить результаты исследования или создать избыточные риски для жизни и здоровья субъектов.

**Параметры оценки.** В рамках исследования анализировались эффективность, безопасность и иммуногенность препарата нетакимаб.

Эффективность проводимой терапии оценивалась с помощью следующих методов:

– **PASI (Psoriasis Area and Severity Index)** — индекс распространенности и тяжести псориаза, представляющий собой систему оценки площади поражения кожи и выраженности основных симптомов псориаза (инфильтрация, шелушение, эритема). Индекс оценивается врачом, значение индекса варьирует от 0 (полное отсутствие высыпаний) до 72 (наибольшая степень выраженности псориатического процесса). В качестве конечных точек оценивались доли пациентов, достигших 75, 90 и 100 % улучшения индекса PASI, а также относительное (процентное) изменение индекса PASI в сравнении со скринингом.

– **sPGA (static Physician Global Assessment)** — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом. Шкала используется для оценки очагов поражения псориазом у конкретного больного, включает в себя комплексную оценку 3 критериев (инфильтрация, шелушение, эритема). Шкала оценивается в баллах от 0 до 5, где 0 — отсутствие проявлений псориаза, а 5 — очень тяжелая степень проявления заболевания. В исследовании оценивалась доля пациентов, достигших 0–1 балла по шкале sPGA, что соответствует чистой или практически чистой коже.

– **NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)** — индекс псориатического поражения ногтей. Оценка включает

поражение матрикса (вдавления, лейконихия, красные пятна в области лунки, крошение ногтевой пластинки) и ногтевого ложа (онихолизис, подногтевой гиперкератоз, кровоизлияния, «масляные пятна»). Индекс NAPSI может составлять от 0 до 8 баллов для каждого ногтя. В рамках исследования PLANETA оценка поражения производилась врачом только на кистях, поэтому общее значение индекса на визите варьировало от 0 до 80 баллов. В рамках исследования оценивалось изменение индекса относительно периода скрининга. Оценка состояния ногтей проводилась только среди пациентов, имеющих поражение ногтей на скрининге. Изменения ногтей были выявлены у 131 пациента (49 пациентов в группе BCD-085 Q2W, 57 пациентов в группе BCD-085 Q4W и 27 пациентов в группе Плацебо).

– Выраженность зуда, связанного с псориазом, оценивалась пациентом с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляет собой горизонтальную линию, где 0 — отсутствие зуда, а 100 мм — невыносимый зуд.

– **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** — дерматологический индекс качества жизни, используется для оценки степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни пациента, характеризующие ее качество в целом. Подсчет индекса осуществляется простым суммированием всех баллов: минимальное значение — 0 баллов, максимальное значение — 30 баллов.

– Оценка псориатического артрита (ПсА) проводилась согласно критериям Американского колледжа ревматологов (ACR 20/50/70). Для расчета данного параметра производился подсчет числа припухших/болезненных суставов (66/68), оценка индекса функциональной активности согласно опроснику HAQ-DI, оценка активности болезни (по мнению врача / мнению пациента), боли (по мнению пациента) с помощью ВАШ, оценка концентрации маркеров воспаления (С-реактивный белок, СОЭ). Оценивались доли пациентов, достигших ACR 20/50/70. Ответившим на терапию согласно ACR20 считался пациент, достигший минимум 20 % уменьшения числа болезненных/припухших суставов (68/66 соответственно) и 20 % улучшения в трех (и более) из 5 следующих показателей: ВАШ (оценка боли пациентом); ВАШ (оценка активности пациентом); ВАШ (оценка активности врачом); балл, полученный при заполнении опросника HAQ; значение показателей СОЭ или С-реактивного белка. Аналогично ответ рассчитывался для 50 и 70 % улучшения. Оценка эффективности в отношении ПсА была выполнена только среди пациентов, имевших диагностированный ПсА на скрининге, — 15 пациентов (6 пациентов из группы BCD-085 Q2W, 7 пациентов из группы BCD-085 Q4W и 2 пациента из группы Плацебо). Один пациент из группы BCD-085 Q4W, включенный в данную популяцию, выбыл до недели 12. Данный пациент при анализе учитывался как не ответивший на терапию.

Основной конечной точкой для оценки эффективности стала доля пациентов, достигших 75 % улучшения индекса PASI на неделе 12.

В настоящей публикации представлен анализ эффективности всех включенных пациентов (популяция ITT «intent to treat»,  $n = 213$ , 85 — в группе BCD-085 Q2W, 84 — в группе BCD-085 Q4W и 44 — в группе Плацебо), дополнительно приведены результаты оценки среди пациентов, прошедших все визиты до 12 недели, предусмотренные



протоколом (популяция PP «per protocol»,  $n = 210$ , 85 пациентов в группе BCD-085 Q2W, 82 пациента в группе BCD-085 Q4W и 43 пациента в группе Плацебо).

В популяции для оценки безопасности были включены все пациенты, рандомизированные в исследование ( $n = 213$ ). Безопасность оценивалась на основании частот развития случаев нежелательных явлений (НЯ), случаев серьезных<sup>1</sup> нежелательных явлений (СНЯ), случаев НЯ, связанных с терапией, случаев тяжелой токсичности (НЯ 3–4-й степени), случаев досрочного выбывания пациентов в связи с НЯ и случаев развития местных реакций на введение препарата. Классификация НЯ осуществлялась согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений 4.03 пересмотра (CTCAE v. 4.03) [8].

В анализ иммуногенности были включены данные пациентов, получивших хотя бы одно введение препарата натакимаб, у которых не было пропущено/утрачено/испорчено образца сыворотки, взятого перед первым введением препарата в день 1 недели 0, а также на неделе 12 ( $n = 209$ : 85 пациентов в группе BCD-085 Q2W, 81 пациент в группе BCD-085 Q4W и 43 пациента в группе Плацебо). Иммуногенность определялась с помощью валидированного метода твердофазного иммуноферментного анализа образцов сыворотки пациентов на наличие связывающих антител (САТ). В пробах, где было подтверждено наличие САТ, дополнительно выполнялся анализ на нейтрализующие антитела (НАТ). Определение нейтрализующей активности связывающих антител против натакимаба в сыворотке крови пациентов проводилось с использованием метода ингибирования ИЛ17А- и ФНО $\alpha$ -зависимой продукции интерлейкина-6 на культуре клеток HT-1080.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием языка программирования для статистической обработки данных R и программной среды SAS. Гипотезы эффективности проверялись при следующих уровнях значимости: не меньшая эффективность при  $\alpha = 0,05$ , превосходство над плацебо при  $\alpha = 0,025$ . Проверка статистической гипотезы исследования о превосходстве эффективности натакимаба над плацебо осуществлялась путем сравнения нижней границы двухстороннего 95 % доверительного интервала (ДИ) для разности долей пациентов, достигших PASI 75 к 12-й неделе лечения, в каждой из групп натакимаба и группе Плацебо, со значением предустановленной границы превосходства («марджин» или  $\delta$ ), равной 0 %. Проверка статистической гипотезы исследования о не меньшей эффективности натакимаба в режиме 1 раз в 4 недели в сравнении с режимом 1 раз в 2 недели проводилась путем сравнения нижней границы двухстороннего 95 % ДИ для разности долей пациентов, достигших PASI 75 к 12 неделе лечения, между группой BCD-085 Q4W и группой BCD-085 Q2W, со значением предустановленной границы не меньшей эффективности («марджин» или  $\delta$ ), равной  $-20,38$  %.

Для сравнения данных, распределенных по нормальному закону, использовались следующие критерии: двухвыборочный критерий Стьюдента, критерий

Уэлча, дисперсионный анализ. Для сравнения данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовались следующие критерии: критерий Манна — Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела — Уоллиса, критерий Фридмана. Для количественных данных была выполнена проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для определения долей пациентов обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, критерия Фишера, критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для множественных сравнений применялась поправка Беньямини — Йекутили. Показатели эффективности, такие как достижение PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA (0–1) и ACR 20/50/70 (категориальные данные), представлялись в виде долей с 95 % двухсторонними ДИ. Динамика индекса PASI, NAPSИ, изменение выраженности зуда и качества жизни пациентов по опроснику DLQI определялись как медиана показателей относительно исходного в группе.

## Результаты

**Характеристика исследуемой популяции.** Группы были уравновешены по основным демографическим показателям, в частности по возрасту, полу, весоростовым показателям и тяжести вульгарного псориаза (табл. 1).

В качестве предшествующей терапии в большинстве случаев использовалась фототерапия (табл. 2). Также у части пациентов ранее применялись такие препараты, как метотрексат и системные ГКС. Предшествующее использование ГИБП имело место у 10 пациентов, использование препаратов из группы ингибиторов янус-киназ — у 2 пациентов. Статистически значимые различия выявлялись по предшествующему использованию метотрексата с преобладанием в группе Плацебо (43,18 % пациентов в группе Плацебо в сравнении с 20 % в группе BCD-085 Q2W и 28,57 % в группе BCD-085 Q4W,  $p = 0,02$ ). Эти различия не являлись клинически значимыми, т. к. все пациенты, включенные в исследование, не использовали системные лекарственные средства минимум на протяжении четырех недель до подписания информированного согласия. Распределение пациентов по группам в ходе исследования отображено графически (рис. 2).

**Эффективность.** Частота регистрации PASI 75 на неделе 12 в обеих группах натакимаба была значительно выше результатов в группе Плацебо. Разница в частоте PASI 75 на 12-й неделе лечения между группой BCD-085 Q2W (1 раз в 2 недели) и группой Плацебо составила 77,65 % при 95 % ДИ [67,07 %; 88,23 %] ( $p < 0,0001$ , точный критерий Фишера) и 83,33 % между группой BCD-085 Q4W (1 раз в 4 недели) и группой Плацебо при 95 % ДИ [73,63 %; 93,03 %] ( $p < 0,0001$ , точный критерий Фишера). Нижняя граница рассчитанного 95 % ДИ для обеих групп натакимаба превышает установленную марджин (0 %), что подтверждает превосходство натакимаба над плацебо независимо от режима применения.

В популяции ИТТ ( $n = 213$ ) доли пациентов, достигших PASI 75 на неделе 12, составили 77,65 % при использовании натакимаба 1 раз в 2 недели и 83,33 % при использовании натакимаба 1 раз в 4 недели. Проверка гипотезы не меньшей эффективности показала, что разница в частоте PASI 75 к 12 неделе лечения между группой 2 и группой 1 составила 5,68 % с 95 % ДИ [–7,41 %; 18,78 %] ( $p = 0,46$ , критерий  $\chi^2$ -квадрат Пирсона с поправкой Йейтса). Нижняя граница рассчитанного 95 % ДИ,

<sup>1</sup> К серьезным НЯ относится любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного средства привело к смерти, создало угрозу для жизни, потребовало госпитализации или ее продления, привело к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности, представляло собой врожденную аномалию или дефект развития.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 213)  
 Table 1. Baseline patient characteristics (n = 213)

Параметр	Группа		
	BCD-085 Q2W (n = 85)	BCD-085 Q4W (n = 84)	Плацебо (n = 44)
Возраст (г)	42 [35–49]	41,5 [32–53]	39 [33–53]
Масса тела (кг)	87,3 [75,0–96,1]	89,5 [78,0–98,0]	83,5 [70,0–95,0]
Рост (см)	178 [170–184]	176 [168–182]	175,5 [168–180]
ИМТ	27,9 [24,5–31,5]	28,5 [25,5–32,5]	27,1 [24,2–30,0]
Женский пол (%)	22 (22,58)	26 (30,95)	9 (20,45)
Мужской пол (%)	63 (74,12)	58 (69,05)	35 (79,55)
Сохранность детородного потенциала (женщины) (%)	13 (59,09)	18 (69,23)	4 (44,44)
Продолжительность заболевания, мес. Медиана [ИКР]	120 [36–204]	111 [36–183]	100 [34–193]
Площадь пораженной псориазом кожи (BSA), % Медиана [ИКР]	20 [13–42]	22 [14,5–43]	22,5 [13–44]
Значение индекса PASI, баллов Медиана [ИКР]	18,4 [14,2–27,0]	17,9 [15,1–28,6]	19,7 [16,3–29,4]
Значение индекса NAPSI, баллов Медиана [ИКР]	7 [0–29]	14 [2–28]	14 [0–37]
Оценка тяжести псориаза, баллов (шкала sPGA) Медиана [Интерквартильный размах]	3 [3–4]	4 [3–4]	4 [3–4]
Выраженность зуда по ВАШ, мм Медиана [ИКР]	47 [27–67]	48 [27–71]	45,5 [23–70]
Оценка уровня депрессии, баллов (опросник Бека) Медиана [ИКР]	6 [2–9]	6 [2–11]	6,5 [2–10]
Оценка качества жизни (баллов по DLQI) Медиана [ИКР]	13 [10–20]	13 [9–18]	15 [9–20]
Пациенты с псориатическим артритом в анамнезе, n (%)	6 (7,06)	10 (11,9)	2 (4,55)
• из них, наличие псориатического артрита на момент включения в исследование, n (%)	6 (7,06)	7 (8,33)	2 (4,55)
ВАШ оценки боли в суставах пациентом (мм) Медиана [ИКР]	82 [68–84]	70 [0–76]	42,5 [15–70]
ВАШ оценки активности артрита пациентом (мм) Медиана [ИКР]	80,5 [55–81]	63,5 [0–70]	52,5 [35–70]
ВАШ оценки активности артрита врачом (мм) Медиана [ИКР]	78,5 [49–82]	39,5 [0–51]	40 [10–70]
Оценка функциональной способности (баллов по HAQ-DI) Медиана [ИКР]	1,50 [0,75–1,75]	0,755 [0,00–1,50]	0,565 [0,380–0,750]
Счет припухших суставов (из 66) Медиана [ИКР]	34 [8–34]	16,5 [0–24]	25,5 [7–44]
Счет болезненных суставов (из 68) Медиана [ИКР]	2,5 [1–3]	2 [0–13]	24 [4–44]

Примечание: ИКР — интерквартильный размах (здесь и далее).  
 Note: ИКР is the interquartile range (hereinafter).

равная –7,41 %, не выходит за границу предустановленной марджин (–20,38 %), таким образом, использование нетакимаба в режиме 1 раз в 4 недели не менее эффективно, чем использование в режиме 1 раз в 2 недели.

В двух группах, получавших нетакимаб, выявлены значимые различия с группой, получавшей плацебо, на 8-й и 12-й неделях ( $p < 0,0001$ , точный тест Фишера) при оценке PASI 75/90/100 и sPGA 0–1 (табл. 3, рис. 3, рис. 9). Сравнение между двумя режимами использования нетакимаба на 8-й и 12-й неделях не выявило статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

В обеих группах нетакимаба отмечалось выраженное нарастание относительного изменения индекса

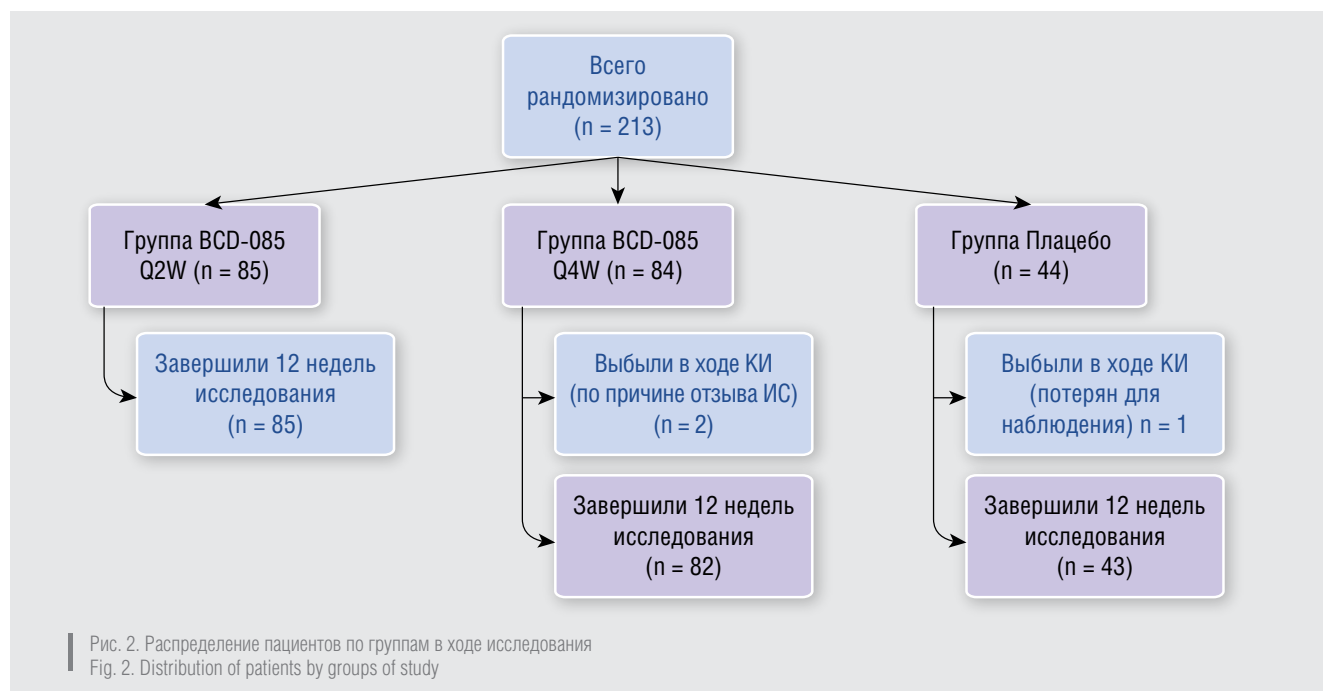
PASI, что соответствует снижению абсолютных значений балла PASI и свидетельствует о разрешении симптомов псориаза. Сравнение между приростом индекса на неделе 8 и на неделе 12 показало наличие положительной динамики в группах нетакимаба независимо от режима использования (рис. 4).

При оценке выраженности зуда по ВАШ показано значимое его снижение в обеих группах нетакимаба спустя уже одну неделю после первого введения препарата. Изменение выраженности зуда в группах нетакимаба нарастало к 12-й неделе исследования и характеризовалось статистически значимыми различиями с группой Плацебо (рис. 5).

Таблица 2. Медикаментозный анамнез по группам (n = 213)  
Table 2. Medical history by groups (n = 213)

Группа	BCD-085 Q2W (n = 85)		BCD-085 Q4W (n = 84)		Плацебо (n = 44)		Значение p
	n	%	n	%	n	%	
Препараты моноклональных антител	4	4,71	5	5,95	1	2,27	0,71 <sup>2</sup>
• Адалимумаб	3	3,53	2	2,38	1	2,27	1,00 <sup>2</sup>
• Инфликсимаб	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60 <sup>2</sup>
• Устекинумаб	0	0,00	2	2,38	0	0,00	0,19 <sup>2</sup>
• Гузелькумаб	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00 <sup>2</sup>
Ингибиторы янус-киназ (Тофацитиниб)	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00 <sup>2</sup>
ГКС	23	27,06	32	38,10	16	36,36	0,28 <sup>1</sup>
• Системные	10	11,76	8	9,52	5	11,36	0,88 <sup>2</sup>
• Топические	15	17,65	22	26,19	12	27,27	0,31 <sup>1</sup>
Другая системная терапия	22	25,88	29	34,52	21	47,73	<b>0,04<sup>1</sup></b>
• Метотрексат	17	20,00	24	28,57	19	43,18	<b>0,02<sup>1</sup></b>
• Циклоспорин А	4	4,71	3	3,57	1	2,27	0,90 <sup>2</sup>
• Апремиласт	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00 <sup>2</sup>
• Ацетритин	1	1,18	3	3,57	0	0,00	0,44 <sup>2</sup>
Фототерапия	47	55,29	50	59,52	30	68,18	0,37 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> — Критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса; <sup>2</sup> — Точный тест Фишера.  
Note: <sup>1</sup> — Pearson Chi-square criterion with Yates correction; <sup>2</sup> — Fisher's exact test.



Среди пациентов с псориатическим поражением ногтей (n = 131) изменения в группах исследуемого препарата характеризовались положительной динамикой состояния ногтей относительно скрининга, в группе Плацебо такая динамика отсутствовала (табл. 4, рис. 6).

Оценка качества жизни с помощью опросника DLQI показала снижение негативного влияния псориаза на качество жизни пациентов в группах нетакаимаба (рис. 7).

Анализ результатов терапии пациентов с ПсА (n = 15) показал, что на 12-й неделе исследования ACR20

достигли 83,33 и 85,71 % пациентов в группах BCD-085 Q2W и BCD-085 Q4W соответственно. Несмотря на то что оценка эффективности нетакаимаба на состояние суставов не являлась целью данного исследования, вследствие чего выборка больных с ПсА мала, факт наличия динамики по критериям ACR у пациентов с псориатическим артритом, получавших нетакаимаб, свидетельствует о положительном влиянии препарата на состояние суставов и снижении воспалительного процесса (рис. 8).



Таблица 3. Оценка PASI 75/90/100 и sPGA 0–1 на 8-й и 12-й неделях исследования в популяциях ИТТ (n = 213) и РР (n = 210)  
 Table 3. Evaluation of PASI 75/90/100 and sPGA 0–1 following weeks 8 and 12 of the study in the ITT (n = 213) and PP (n = 210) populations

Параметр	Неделя 8						Неделя 12					
	BCD-085 Q2W		BCD-085 Q4W		Плацебо		BCD-085 Q2W		BCD-085 Q4W		Плацебо	
	всего	n (%)	всего	n (%)	всего	n (%)	всего	n (%)	всего	n (%)	всего	n (%)
Доля пациентов, достигших PASI 75 (ИТТ)	85	50 (58,82)†‡	84	50 (59,52)†‡	44	0	85	66 (77,65)†‡	84	70 (83,33)†‡	44	0
Доля пациентов, достигших PASI 75 (РР)	85	50 (58,82)†‡	82	49 (59,76)†‡	43	0	85	66 (77,65)†‡	82	70 (85,37)†‡	43	0
Доля пациентов, достигших PASI 90 (ИТТ)	85	31 (36,47)†‡	84	33 (39,29)†‡	44	0	85	47 (55,29)†‡	84	47 (55,95)†‡	44	0
Доля пациентов, достигших PASI 90 (РР)	85	31 (36,47)†‡	82	33 (40,24)†‡	43	0	85	47 (55,29)†‡	82	47 (57,32)†‡	43	0
Доля пациентов, достигших PASI 100 (ИТТ)	85	16 (18,82)†‡	84	16 (19,05)†‡	44	0	85	25 (29,41)†‡	83	28 (33,33)†‡	44	0
Доля пациентов, достигших PASI 100 (РР)	85	16 (18,82)†‡	82	16 (19,51)†‡	43	0	85	25 (29,41)†‡	82	28 (34,15)†‡	43	0
Доля пациентов, достигших sPGA 0–1 (ИТТ)	85	48 (56,47)†‡	84	51 (60,71)†‡	44	1 (2,27)	85	69 (81,18)†‡	84	67 (79,76)†‡	44	1 (2,27)
Доля пациентов, достигших sPGA 0–1 (РР)	85	48 (56,47)†‡	82	50 (60,98)†‡	43	1 (2,33)	85	69 (81,18)†‡	82	67 (81,71)†‡	43	1 (2,33)

Примечание: † —  $p < 0,001$  для сравнения с плацебо; ‡ —  $p > 0,5$  для сравнения между группами нетакимаба; ИТТ — популяция всех включенных пациентов (n = 213); РР — популяция пациентов, прошедших все визиты до 12-й недели, предусмотренные протоколом (n = 210).

Note: † —  $p < 0.001$  for comparison with placebo; ‡ —  $p > 0.5$  for comparison between netakimab groups; ITT is the population of all included patients (n = 213); PP is the population of patients having performed all the visits set out in the protocol prior to the 12th week (n = 210).

**Безопасность.** Применение нетакимаба характеризовалось хорошей переносимостью и продемонстрировало благоприятный профиль безопасности, по спектру НЯ достоверно не отличающийся от применения плацебо (табл. 4). В ходе анализируемого этапа исследования не зарегистрировано ни одного случая досрочного выбывания, случаев отмены терапии или переноса введения по причинам развития токсичности. Местная реакция была выявлена у одного пациента в группе Плацебо (покраснение в месте инъекции). Статистически значимых различий между группами по частоте НЯ выявлено не было.

Большинство случаев НЯ регистрировались не более чем у одного пациента в каждой группе. Среди НЯ, наблюдавшихся более чем у 1 пациента, в группах ис-

следуемого препарата регистрировались различные отклонения лабораторных показателей, не сопровождавшиеся клинической симптоматикой и не превышавшие по частоте 5 %: лейкопения, нейтропения, гипербилирубинемия и гипергликемия (табл. 5, табл. 6).

Зарегистрированные НЯ преимущественно имели легкую и умеренную степень (1–2) по критериям СТСАЕ 4.03. Случаи НЯ 3-й степени встречались как единичные эпизоды у пациентов всех групп: пневмония 3 ст. у одного (1,19 %) пациента группы BCD-085 Q4W, нейтропения 3 ст. у одного (1,18 %) пациента группы BCD-085 Q2W и повышение креатинина 3 ст. у одного (2,27 %) пациента группы Плацебо. Все они, по мнению исследователей, имели возможную связь с исследуемой терапией.

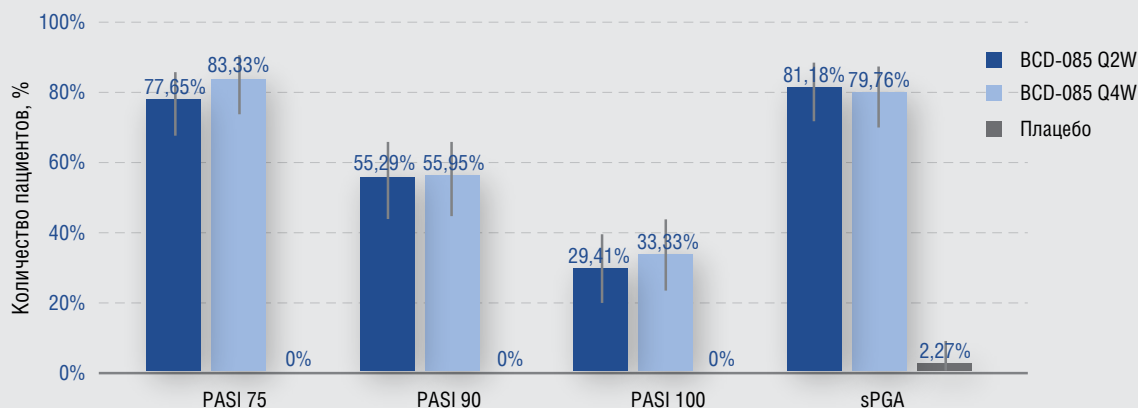


Рис. 3. Доля пациентов, достигших PASI 75/90/100 и 0–1 балла по шкале sPGA на 12-й неделе исследования в популяции ИТТ (n = 213)  
 Fig. 3. Proportion of patients having reached PASI 75/90/100 and 0–1 points on the sPGA scale following week 12 of the study in the ITT population (n = 213)

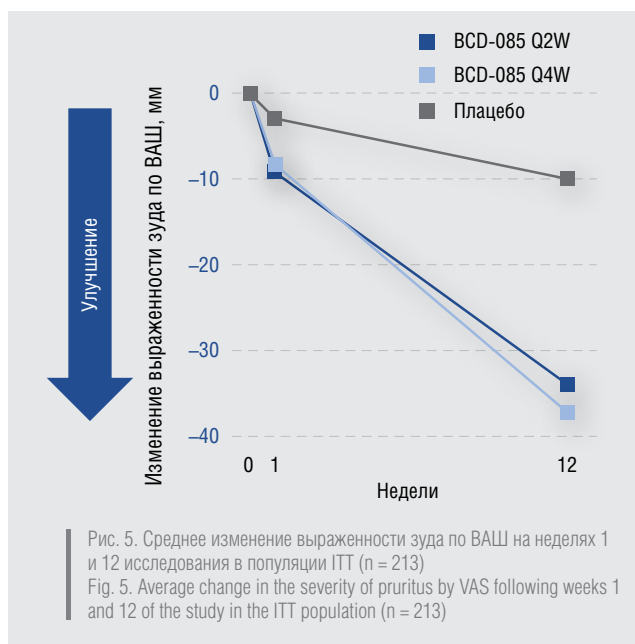
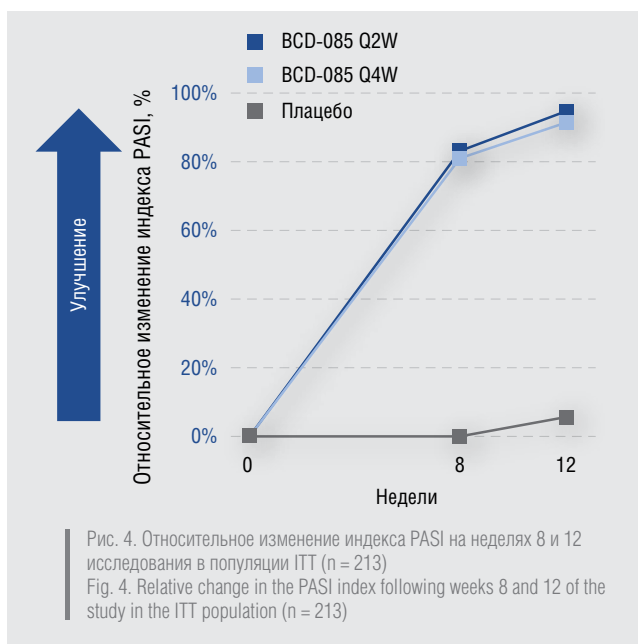
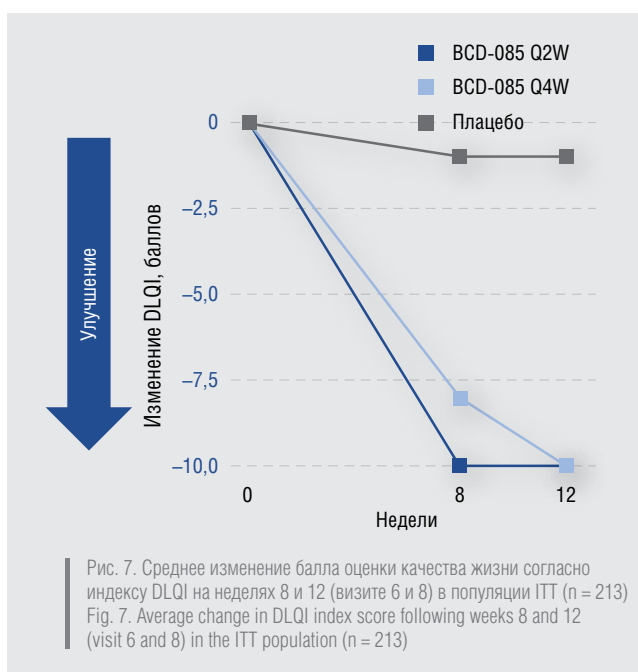
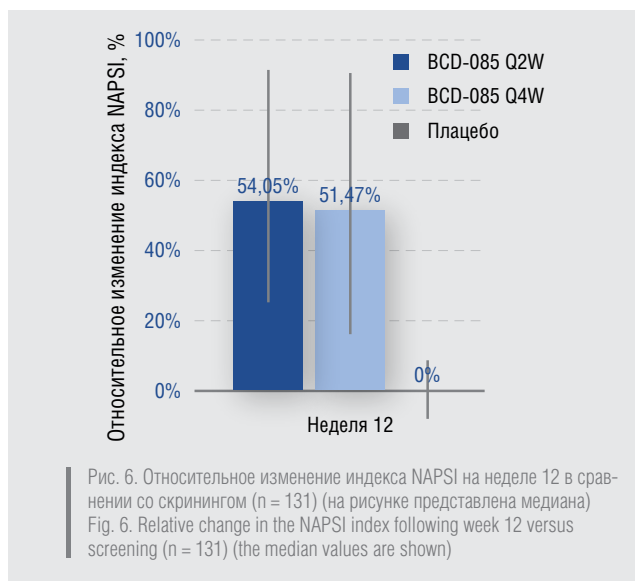


Таблица 4. Среднее изменение балла индекса NAPSI в сравнении со скринингом на неделе 12 (представлена медиана и интерквартильный размах) (n = 131)  
 Table 4. Average change in the score of the NAPSI index in comparison with screening following week 12 (represented by the median and interquartile range) (n = 131)

Группа	Неделя 12
Группа BCD-085 Q2W (n = 49)	-11 [-24; -3] †‡
Группа BCD-085 Q4W (n = 57)	-7 [-19; -2] †‡
Группа Плацебо (n = 27)	0 [-4; 1]

Примечание: † — p < 0,0001 для сравнения с плацебо; ‡ — p = 1,0 для сравнения между группами нетакимаба.  
 Note: † — p < 0.0001 for comparison with placebo; ‡ — p = 1.0 for comparison between netakimab groups.



За 12 недель исследования было зарегистрировано 1 серьезное нежелательное явление в группе BCD-085 Q4W — правосторонняя нижнедолевая пневмония 3 ст. (критерий серьезности — госпитализация). Связь с терапией была оценена лечащим врачом как «возможная» на основании данных о риске развития инфекций на фоне применения других ингибиторов ИЛ-17А. Пациент предъявил жалобы на повышение температуры тела до 37,2 °C и редкий кашель на второй день после третьего введения нетакимаба. Диагноз был установлен на основании результатов физического осмотра и рентгенологического обследования, проведена антибактериальная и симптоматическая терапия, через 7 дней пациент был выписан из стационара. Исходом пневмонии являлось выздоровление без последствий. Пациент продолжил участие в исследовании.

Таким образом, анализ данных, полученных в ходе первых 12 недель исследования PLANETA, показал, что нетакимаб в дозе 120 мг, независимо от режима

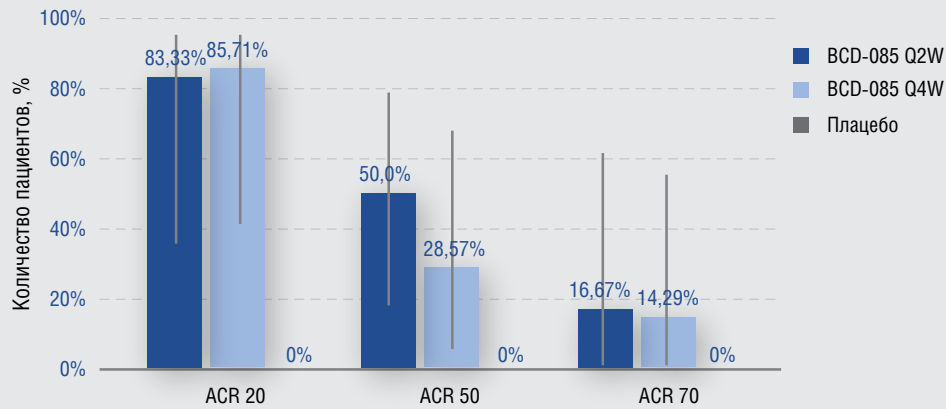


Рис. 8. Доля пациентов, достигших ACR 20/50/70 (среди пациентов с псориатическим артритом, n = 15)  
 Fig. 8. Proportion of patients having reached ACR 20/50/70 (among patients with psoriatic arthritis, n = 15)

Таблица 5. Оценка конечных точек безопасности (n = 213)  
 Table 5. Evaluation of safety endpoints (n = 213)

Параметр	BCD-085 Q2W (n = 85)		BCD-085 Q4W n = 84)		Плацебо (n = 44)		Значение p
	n	%	n	%	n	%	
Доля больных в каждой группе, у которых отмечалось развитие НЯ	15	17,65	14	16,67	8	18,18	0,97 <sup>1</sup>
Доля больных в каждой группе, у которых отмечалось развитие СНЯ	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60 <sup>2</sup>
Доля больных в каждой группе, у которых отмечалось развитие НЯ и СНЯ 3–4-й степени	1	1,18	1	1,19	1	2,27	1,00 <sup>2</sup>
Доля больных в каждой группе, у которых отмечалось развитие местных реакций	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21 <sup>2</sup>
Доля больных в каждой группе, досрочно выбывших из исследования из-за развития НЯ и/или СНЯ	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1,00 <sup>2</sup>

Примечание: <sup>1</sup> — критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса; <sup>2</sup> — точный тест Фишера.  
 Note: <sup>1</sup> is Pearson Chi-square criterion with Yates correction; <sup>2</sup> is Fisher's exact test.

введения (1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели) при его применении, для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в течение 12 недель обладает благоприятным профилем безопасности, достоверно не отличающимся между группами активного препарата и группой Плацебо по частоте и спектру нежелательных явлений.

Анализ иммуногенности выявил формирование связывающих антител (САТ) у одного пациента из группы BCD-085 Q2W спустя 12 недель терапии, последующий анализ этого образца не показал нейтрализующей активности (табл. 7).

### Обсуждение

По результатам клинического исследования III фазы, направленного на изучение эффективности и безопасности двух режимов применения наталиума у пациентов с псориазом, превосходство в эффективности наталиума над плацебо было достоверно доказано для каждого из режимов (1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели после индукции в течение первых трех недель), также было показано, что режим 1 раз в 4 недели не менее эффективен, чем режим 1 раз в 2 недели за период 12 недель

терапии. Причем профиль безопасности препарата в исследуемых режимах не отличался от плацебо.

Популяция пациентов, принявших участие в исследовании, была представлена как ГИБП-наивными пациентами (95 % пациентов), так и пациентами, имевшими опыт применения препаратов моноклональных антител и малых молекул. Согласно европейским клиническим рекомендациям применение ингибиторов ИЛ-17 возможно в качестве «первого» ГИБП, а в ряде случаев использование этого класса препаратов является предпочтительным [9]. Ответа PASI 75 достигли 83,33 % пациентов на 12-й неделе исследования при использовании наталиума 1 раз в 4 недели. Медиана относительного изменения состояния ногтей по индексу NAPS1 составила более 50 % у пациентов, применявших наталиума, в сравнении с отсутствием динамики на фоне плацебо. Также наталиума продемонстрировал положительное влияние на состояние суставов и снижение воспалительного процесса при анализе по критериям ACR в ограниченной выборке пациентов с псориатическим артритом (n = 15).

Перечень показаний для назначения ГИБП больному псориазом становится все более схожим в реко-



Таблица 6. Доля пациентов с зарегистрированными НЯ в группах (n = 213)  
 Table 6. Proportion of the patients with registered adverse events in the study groups (n = 213)

Отклонение	BCD-085 Q2W (n = 85)		BCD-085 Q4W (n = 84)		Плацебо (n = 44)		Значение p <sup>1</sup>
	N	%	N	%	N	%	
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>							
Повышение АД (2 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
Повышение САД (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Повышение ДАД (2 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
Признаки очаговой ишемии миокарда на ЭКГ (1 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Инфекционные заболевания</b>							
Инфекция верхних дыхательных путей (2 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Инфекция дыхательных путей (2 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Фолликулярная ангина (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Пневмония (3 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
Инфекция мочевыводящих путей (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Заболевания кожи и подкожной клетчатки</b>							
Эритема (1 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Экзема (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
<b>Общие реакции и реакции на введение</b>							
Реакция на введение препарата — головокружение (1 ст.)	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00
Боль в животе (2 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
<b>Лабораторные отклонения</b>							
Повышение уровня гемоглобина (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Тромбоцитопения (1 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
Лейкопения (всего)	1	1,18	2	2,38	0	0,00	0,61
1 ст.	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
2 ст.	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00
Нейтропения (всего)	3	3,53 %	1	1,19 %	0	0,00	0,54
2 ст.	2	2,35	1	1,19	0	0,00	0,80
3 ст.	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Лимфоцитоз (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	1	2,27	0,68
Гипербилирубинемия (2 ст.)	4	4,71	2	2,38	1	2,27	0,70
Повышение активности АСТ (2 ст.)	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00
Повышение активности АЛТ (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Гиперхолестеринемия (2 ст.)	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00
Гипергликемия (2 ст.)	0	0,00	3	3,57	0	0,00	0,17
Повышение креатинина в крови (3 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Протеинурия (всего)	1	1,18	0	0,00	2	4,55	0,11
1 ст.	1	1,18	0	0,00	1	2,27	0,68
2 ст.	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
<b>Травмы</b>							
Термический ожог (1 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21

Примечание: <sup>1</sup> — точный тест Фишера.

Note: <sup>1</sup> — Fisher's exact test.

Таблица 7. Оценка конечных точек иммуногенности (n = 209)  
 Table 7. Evaluation of immunogenicity endpoints (n = 209)

Параметр	BCD-085 Q2W		BCD-085 Q4W		Плацебо		Значение p <sup>1</sup>
	(n = 85)		(n = 81)		(n = 43)		
	n	%	n	%	n	%	
Доля больных с выявленными связывающими антителами	1	1,18	0	0	0	0	1,00
Доля больных с выявленными нейтрализующими антителами	Не выявлены						

Примечание: <sup>1</sup> — точный критерий Фишера.  
 Note: <sup>1</sup> — Fisher's exact test.

мендациях и национальных руководствах разных стран. Помимо ставшей уже традиционной неэффективностью предшествующей терапии системными препаратами или фототерапии, в данный перечень входят сопутствующий псориатический артрит и выраженная ониходистрофия [10–12]. Повышенная сложность курации пациентов с указанными проявлениями псориаза не вызывает сомнения, она же служит причиной особого интереса к эффективности новых препаратов для лечения псориаза в отношении проявлений псориатического артрита и ониходистрофии.

Оценивая безопасность препарата, можно отметить, что нетакимаб хорошо переносился пациентами в рамках годового исследования II фазы и в рамках исследования III фазы на протяжении анализируемого этапа. Для исследуемых режимов препарата частота и тяжесть НЯ достоверно не отличались от группы Плацебо, а также при сравнении групп между собой. На протяжении 12 недель хотя бы одно НЯ было зарегистрировано у 17,65 % пациентов в группе BCD-085 Q2W, 16,67 %

пациентов в группе BCD-085 Q4W и 18,18 % пациентов группы Плацебо (p = 0,97). Таким образом, статистически значимых различий по частоте НЯ между группами выявлено не было. Случаи НЯ 3-й степени, связанные, по мнению исследователя, с терапией, были зарегистрированы у одного пациента в группе BCD-085 Q4W (пневмония 3 ст.), у одного пациента в группе BCD-085 Q2W (нейтропения 3 ст.) и у одного пациента в группе Плацебо (повышение креатинина 3 ст.). Случай пневмонии в группе BCD-085 Q4W был единственным серьезным НЯ за 12 недель терапии, т. к. потребовал госпитализации.

В отношении ингибиторов ИЛ-17 накоплены убедительные данные об их долгосрочной безопасности [13, 14], которые говорят о низкой частоте случаев побочных реакций тяжелой токсичности. Известно, что ингибиторы ИЛ-17 могут способствовать развитию инфекций, однако длительный опыт применения этих препаратов у пациентов с псориазом демонстрирует развитие инфекций преимущественно легкой степени у небольшого



Рис. 9. Фотографии пациентов, получавших препарат нетакимаб в рамках исследования BCD-085-7/PLANETA, на скрининге, через 8 и 12 недель терапии  
 Fig. 9. Photos of patients who were receiving netakimab during the study (BCD-085-7/PLANETA), during screening, following 8 and 12 weeks of the therapy

числа пациентов, которое не требует отмены терапии. Результаты анализа безопасности за 12 недель исследования PLANETA подтверждают эту информацию.

Анализ иммуногенности нетакимаба выявил формирование САТ у одного пациента из группы BCD-085 Q2W (1,18 %), при последующем исследовании этого образца нейтрализующей активности не было обнаружено. Оценка эффективности терапии у данного пациента показала достижение PASI 100 на 8-й неделе терапии и сохранение этого ответа на 12-й неделе. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния связывающих антител на эффективность терапии у данного пациента. Как известно, именно нейтрализующие антитела снижают эффект от терапии ГИБП. Например, повышенная иммуногенность характерна для группы ингибиторов ФНО- $\alpha$ , для которых доказано снижение терапевтического ответа со временем, а также неэффективность терапии после перерыва в лечении [15]. Низкая иммуногенность нетакимаба была про-

демонстрирована во всех клинических исследованиях препарата, в том числе и при длительном применении (у здоровых добровольцев после однократного введения в рамках исследования I фазы, у пациентов с псориазом [16] и анкилозирующим спондилитом в течение одного года терапии в рамках исследований II фазы и за 12-недельный период исследования III фазы у пациентов с псориазом): формирование САТ к нетакимабу было зарегистрировано всего в 0,5 % случаев, нейтрализующая активность не обнаружена.

### Заключение

Результаты 12 недель исследования PLANETA показали высокую эффективность нетакимаба при хорошей переносимости и крайне низкой иммуногенности, что позволяет рекомендовать его для применения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, имеющих показания к системной терапии или фототерапии. ■

## Литература/References

1. Michalek I. M., Loring B., John S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205–212.
2. Поликарпов А. В., Александрова Г. А., Голубев Н. А., Тюрина Е. М., Оськов Ю. И., Шелепова Е. А. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть 1. М., 2018. 140 с. [Polikarpov A. V., Aleksandrova G. A., Golubev N. A., Tyurina E. M., Os'kov Yu. I., Shelepova E. A. The incidence rate of the entire population of Russia in 2017. Statistical data. Part 1. Moscow, 2018. 140 p. (In Russ.)]
3. Maul J.-T., Navarini A. A., Sommer R., Anzengruber F., Sorbe C., Mrowietz U. et al. Gender and age significantly determine patient needs and treatment goals in psoriasis — a lesson for practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(4):700–708.
4. Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Бакулев А. Л., Кубанов А. А., Карамова А. Э. и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 — оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;5:52–63. [Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Bakulev A. L., Kubanov A. A., Karamova A. E. et al. Efficacy and safety of BCD-085, a novel IL-17 inhibitor. Results of phase II clinical trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol.* 2017;5:52–63 (In Russ.)]
5. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12 апр. 2010 г. № 61-ФЗ. [Federal Law of the Russian Federation on the Circulation of Medicines No. 61-FZ dated April 12, 2010 (In Russ.)]
6. FDA, Guidance for Industry S6 Addendum to Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 2012. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM194490.pdf>
7. World Health Organization, Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. 2013. [https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA\\_DB\\_final\\_19\\_Nov\\_2013.pdf](https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf)
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.3, U.S. Department of health and human services, 2010.
9. Nast A., Amelunxen L., Augustin M., Boehncke W. H. et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update — Short version part 1 — Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(5):645–669.
10. Gisondi P., Altomare G., Ayala F., Bardazzi F. et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):774–790.
11. Coates L. C., Murphy R., Helliwell P. S. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1174–1178.
12. Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А., Знаменская Л. Ф. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18. [Abdulganieva D. I., Bakulev A. L., Belousova E. A., Znamenskaya L. F. et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):4–18 (In Russ.)]
13. Bissonnette R., Luger T., Thaci D., Toth D. et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1507–1514.
14. Langley R. G., Kimball A. B., Nak H., Xu W. et al. Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(2):333–339.
15. Jullien D., Prinz J. C., Nestle F. O. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):31–38.
16. Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Bakulev A. L., Korotaeva T. V. et al. Long-term efficacy and safety of a novel IL17-inhibitor in moderate-to-severe plaque psoriasis: E-Poster. 27th EADV Congress Paris, France. 2018.



### **Информация об авторах**

**Алексей Алексеевич Кубанов** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Андрей Леонидович Бакулев** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Алексей Викторович Самцов** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

**Владислав Ринатович Хайрутдинов** — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

**Евгений Владиславович Соколовский** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Муза Михайловна Кохан** — д.м.н., профессор, заведующая научным клиническим отделом дерматологии Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии

**Антонина Васильевна Артемьева\*** — медицинский эксперт ЗАО «Биокад»; тел.: +7 (911) 110-39-34; e-mail: artemevaav@biocad.ru

**Екатерина Валерьевна Черняева** — директор клинической разработки по направлению «Ревматология и дерматология» ЗАО «Биокад»

**Роман Алексеевич Иванов** — к.м.н., заместитель генерального директора по биомедицинским исследованиям и развитию ЗАО «Биокад»

### **Information about the authors**

**Alexey A. Kubanov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Leading Researcher of the Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Andrey L. Bakulev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology and Cosmetology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation

**Alexey V. Samtsov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation

**Vladislav R. Khairutdinov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation

**Evgeny V. Sokolovskiy** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology and Venereology with a Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Muza M. Kokhan** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Clinical Department of Dermatology, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopatology

**Antonina V. Artemyeva\*** — Medical Expert, BIOCAD company; tel.: +7 (911) 110-39-34; e-mail: artemevaav@biocad.ru

**Ekaterina V. Chernyaeva** — Director for R&D in the Field of Rheumatology and Dermatology, BIOCAD company

**Roman A. Ivanov** — Cand. Sci. (Med.), Deputy General Director for Biomedical R&D, BIOCAD company

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-29-41>

# Антиангиогенный потенциал бета-адреноблокаторов в аспекте лечения ювенильных гемангиом

Дубенский Вл. В.<sup>\*</sup>, Дубенский В. В.

Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации  
170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

Ювенильные гемангиомы (ЮГ) — наиболее распространенные опухоли детского возраста, которые, по оценкам различных исследователей, встречаются у 3–12 % новорожденных; возникающие при локальном развитии значительных нарушений регуляции неоангиогенеза.

**Цель исследования:** определение сравнительной антиангиогенной эффективности и влияния бета-адреноблокаторов на уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в эксперименте.

**Материалы и методы.** Для определения антиангиогенного эффекта бета-адреноблокаторов выполнено сравнительное изучение их влияния на уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в эксперименте на 72 нелинейных лабораторных крысах средней массой  $180 \pm 20$  г, которые были условно разделены на 6 групп: 1 — контрольная, 2 — отрицательный контроль — экспериментальная ишемия (ЭИ, пересечение бедренных сосудов), 3 — положительный контроль (ЭИ с введением бевацизумаба), 4 — ЭИ с введением тимолола, 5 — ЭИ с введением бетаксолола, 6 — ЭИ с введением интерферона альфа-2b.

**Результаты.** Уровни VEGF составили: в 1-й группе  $1,50 \pm 0,3$  пг/мл, во 2-й —  $20,3 \pm 3,2$  пг/мл, в 3-й —  $5,8 \pm 0,9$  пг/мл, в 4-й —  $13,8 \pm 1,4$  пг/мл, в 5-й —  $19,2 \pm 2,3$  пг/мл и в 6-й —  $11,1 \pm 2,2$  пг/мл. Результаты микроскопии и ИГХИ свидетельствуют об отсутствии активации процессов неоангиогенеза в 1 группе животных. У животных 2 и 5 групп наряду с выраженными воспалительными процессами установлены явления неоангиогенеза.

**Заключение.** Бета-адреноблокаторы проявляют прямое или опосредованное негативное влияние на синтез VEGF и угнетение неоангиогенеза. Активность селективного бета-адреноблокатора в отношении подавления неоангиогенеза была ниже по сравнению с активностью неселективного, что позволяет считать тимолол эффективным антиангиогенным средством.

Ключевые слова: эксперимент, ювенильные гемангиомы, гемангиомы новорожденных, бета-адреноблокаторы, тимолол, лечение

Конфликт интересов: исследования выполнены при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ, грант 12-04-32096/12).

Для цитирования: Дубенский Вл. В., Дубенский В. В. Антиангиогенный потенциал бета-адреноблокаторов, в аспекте лечения ювенильных гемангиом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):29–41.  
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-29-41>



# Antiangiogenic potential of beta-blockers in the context of juvenile hemangioma treatment

Vladislav V. Dubensky\*, Valery V. Dubensky

Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Sovetskaya str., 4, Tver, 170100, Russian Federation

Juvenile hemangiomas (JH) — the most common tumor of childhood, which is estimated by various investigators found in 3–10 % of newborns resulting from the local development of significant violations of neoangiogenesis regulation.

**Research objective:** determination of comparative antiangiogenic effectiveness and influence of beta-blockers on the level of a vascular endothelial factor of growth in an experiment.

**Material and methods.** For determination of antiangiogenic effect of beta blockers, comparative studying of their influence on the level of a vascular endothelial factor of growth in an experiment on 72 nonlinear laboratory rats, by average weight  $180 \pm 20$  g which were conditionally divided into 6 groups is executed: 1 — control, 2 — negative control — experimental ischemia (EI, crossing of femoral vessels), 3 — positive control (EI with bevacizumab introduction), 4 — EI with introduction of a timolol, 5 — EI with introduction of a betaxolol, 6 — EI with introduction of interferon alpha 2b.

**Results.** The VEGF levels were: in 1 group —  $1.50 \pm 0.3$  pg/ml, in 2 —  $20.3 \pm 3.2$  pg/ml, 3 —  $5.8 \pm 0.9$  pg/ml, 4 —  $13.8 \pm 1.4$  pg/ml, 5 —  $19.2 \pm 2.3$  pg/ml and 6 —  $11.1 \pm 2.2$  pg/ml. Results of microscopy and immunohistochemical research demonstrate lack of activation of processes of neoangiogenesis in 1 group of animals. At animals of 2nd and 5th groups along with the expressed inflammatory processes the neoangiogenesis phenomena are established.

**Conclusion.** Beta-blockers show the direct or mediated negative impact on synthesis of VEGF and oppression of neoangiogenesis. The activity of selective beta-blocker concerning neoangiogenesis suppression — was lower in comparison by activity non-selective that allows to consider the Timolol effective antiangiogenic remedy.

**Keywords:** experiment, juvenile hemangioma, hemangioma of newborns, beta-blockers, timolol, treatment

**Conflict of interest:** the research was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR, grant No. 12-04-32096/12).

For citation: Dubensky V. V., Dubensky V. V. Antiangiogenic potential of beta-blockers in the context of juvenile hemangioma treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):29–41. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-29-41>



■ Ювенильная гемангиома (ЮГ; гемангиома новорожденных) — распространенная врожденная сосудистая доброкачественная опухоль, выявляемая у 2–10 % новорожденных [1–3].

В настоящее время существуют три гипотезы, которые объясняют этиологию ЮГ. Роль локальной гипоксии кожи была предложена в качестве сигнального механизма для развития ЮГ, поскольку она является мощным индуктором ангиогенеза. Формирование ЮГ рассматривается как компенсаторный механизм гомеостаза, направленный на восстановление оксигенации ткани в очаге гипоксии [4]. Другим предложенным механизмом является эмболизация плацентарных эндотелиальных клеток, которые вытесняются в фетальную циркуляцию во время беременности, фиксируясь к восприимчивым тканям, таким как кожа и печень [5–7]. Плацентарная гипотеза может объяснить, почему рост ЮГ происходит после рождения, из-за отсутствия ингибиторов ангиогенеза, которые вырабатываются плацентой [7]. Окончательная гипотеза об этиологии ЮГ относится к дисрегуляции ангиогенеза. Внутренние дефекты экспрессии рецептора 1 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1) в эндотелиальных клетках гемангиомы и/или внутренняя активация сигнальных путей VEGF характеризуют фазу пролиферации ЮГ [8]. Эндотелиальные клетки также играют важную роль во время фазы инволюции, во время которой происходит изменение ангиоархитектоники ЮГ и апоптоз эндотелиальных клеток [9].

В сообщении группы исследователей (2008 г.) детского госпиталя Бордо (Франция) во главе с С. Leaute-Labreze отмечен регресс сложной ювенильной гемангиомы при системном лечении неселективным бета-адреноблокатором (пропранололом) [10]. Лечение проводили ребенку с пролиферирующей гемангиомой и кардиомиопатией, обусловленной предшествующей системной кортикостероидной терапией [10]. В последние годы появилось еще несколько сообщений, подтверждающих клиническую эффективность препарата [11].

Механизм действия пропранолола при лечении ЮГ до конца еще не изучен, но есть гипотеза о том, что ранние и отдаленные эффекты воздействия пропранолола на гемангиомы могут быть связаны с различными фармакологическими механизмами. *Ранние эффекты* (просветление поверхности гемангиомы в течение 1–3 дней от начала терапии) связаны с вазоконстрикцией (снижение высвобождения NO). *Отдаленные эффекты* обусловлены блокированием проангиогенных сигналов, в результате чего подавляется рост сосудов и индуцируется апоптоз в пролиферирующих эндотелиальных клетках, что приводит к регрессу опухоли [12, 13].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) — многофункциональный белок, отвечающий за восстановление нарушенного кровоснабжения тканей при повреждении. Кроме того, имеются указания на то, что VEGF выполняет важную функцию поддержания гомеостаза эндотелиального барьера, включающую регуляцию сосудистой проницаемости для воды и макромолекул, сосудистого тонуса, трансэндотелиальной миграции клеток, обладает васкулопротективными свойствами. В норме VEGF содержится в тканях в незначительном количестве, но экспрессия его гена значительно активируется при гипоксии через индукцию транскрипционного фак-

тора HIF-1 (фактора, индуцируемого гипоксией). Многие тканевые клетки синтезируют VEGF — фибробласты, эпителиальные, тучные и сами эндотелиальные клетки [14].

Ген VEGF состоит из восьми экзонов, разделенных между собой семью интронами. Свои эффекторные функции VEGF осуществляет через два основных тирозинкиназных рецептора на клетках эндотелия — VEGFR1 (Flt1) и VEGFR2 (Flk1/KDR), которые хорошо охарактеризованы. При связывании лиганда с рецептором происходит его димеризация с последующей активацией каталитической активности [14].

Бета-адреноблокаторы являются конкурентными ингибиторами связывания медиаторов симпатической нервной системы с бета-адренорецепторами. Впервые в клиническую практику бета-адреноблокаторы были внедрены 40 лет назад в качестве антиаритмических средств и при лечении стенокардии. В настоящее время они являются наиболее эффективными средствами вторичной профилактики после перенесенного острого инфаркта миокарда. В 1988 г. создателям бета-адреноблокаторов была присуждена Нобелевская премия.

Все бета-адреноблокаторы делятся на неселективные и селективные. Селективность — способность блокировать только бета1-адренорецепторы и не влиять на бета2-рецепторы, поскольку полезное действие бета-адреноблокаторов обусловлено преимущественно блокадой бета1-рецепторов, а основные побочные эффекты — бета2-рецепторов. Однако эта кардиоселективность лишь относительная — в больших дозах даже селективные бета-адреноблокаторы могут частично блокировать и бета2-адренорецепторы [15]. Дополнительно у некоторых бета-адреноблокаторов имеется так называемая внутренняя симпатомиметическая активность (BCA) — способность бета-адреноблокатора частично стимулировать подавляемые им бета-адренорецепторы, что снижает побочные эффекты («смягчает» действие) препарата [15]. Сила связывания со специфическим рецептором, или прочность связи лекарственного средства с рецептором, определяет концентрацию медиатора норадреналина, которая требуется для преодоления конкурентной связи на уровне рецептора. Как следствие, терапевтические дозы *биспролола* и *карведилола* ниже, чем у *атенолола*, *метопролола* и *пропранолола*, у которых связь с бета-адренорецептором менее прочная [15].

**Цель исследования** — определение сравнительной эффективности влияния бета-адреноблокаторов на уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в эксперименте.

#### Материалы и методы

Для определения антиангиогенного эффекта бета-адреноблокаторов выполнено экспериментальное сравнительное изучение влияния бета-адреноблокаторов, а также лекарственных препаратов с известным отрицательным влиянием на уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). 72 нелинейные лабораторные крысы средней массой 180 ± 20 г были условно разделены на 6 групп (табл. 1). Крысы 1-й группы являлись интактными (контрольная группа).

Учитывая, что во взрослом организме при отсутствии провоцирующих факторов уровень VEGF находится на базальном уровне с крайне низкими значе-

Таблица 1. Характеристика групп экспериментальных животных  
Table 1. Characterization of animals in the experimental groups

Группа животных	Экспериментальная хроническая ишемия	Исследуемые фармакологические препараты
1 группа — контрольная (интактные животные, n = 12)	–	–
2 группа (отрицательный контроль, n = 12)	+	–
3 группа (сравнения 1, положительный контроль, n = 12)	+	Бевацизумаб (антитела против VEGF)
4 группа (наблюдения 1, n = 12)	+	Тимолол
5 группа (наблюдения 2, n = 12)	+	Бетаксоллол
6 группа (сравнения 2, n = 12)	+	Интерферон альфа-2b

ниями, которые не позволят в полной мере оценить развитие антиангиогенного эффекта, для его стимуляции выполнено моделирование хронической экспериментальной ишемии (ЭИ) одной конечности у крыс 2-й группы без введения фармакологических средств (отрицательный контроль). Крысам 3-й группы после операции ЭИ выполняли введение бевацизумаба. Введение бевацизумаба использовано в качестве «положительного контроля» — при введении данного препарата ожидается наибольшее угнетение синтеза VEGF. Бевацизумаб — рекомбинантные гиперхимерные (гуманизированные) моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) *in vitro* и *in vivo*. Для сравнительного анализа антиангиогенного потенциала использовали тимолол (неселективный бета-адреноблокатор), бетаксоллол (селективный бета-адреноблокатор), бевацизумаб и интерферон альфа-2b. В 4-й группе животных выполняли ЭИ и вводили раствор тимолола, в 5-й группе животным с ЭИ — бетаксоллол и в 6-й группе крысам на фоне ЭИ — интерферон альфа-2b. Животные 3-й и 6-й групп необходимы для сравнительной оценки потенциала ингибирования VEGF, т. к. бевацизумаб обладает выраженной блокадой синтеза VEGF (положительный контроль), а интерферон альфа-2b оказывает умеренное ингибирующее действие на данный фактор роста.

Животные содержались в виварии, в металлических клетках с выдвижным дном, по 7–8 особей в каждой, в одинаковом световом и температурном режиме. Условия содержания животных и рацион питания соответствовали «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267). Крыс в эксперименте лечили в полном соответствии с Резолюцией ARVO «По использованию животных в экспериментальных исследованиях», Принципами лечения экспериментальных животных (публикация № 89-23 NIH от 1985 г.), «Директиве Совета ЕС от 24 ноября 1986 г. о сближении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС)» и ныне действующим стандартам GMP (Good medical practice) и GLP (Good Laboratory Practice). Эксперимент проводился в весенний период.

Влияние лекарственных средств на уровень VEGF крови крыс в каждой из групп проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) на 5-е и 10-е сутки после эксперимента. Активность лекарственных средств

выражалась в индексе подавления VEGF ( $I_{\text{VEGFSUP}} = \text{отношение среднего значения VEGF в контроле к усредненному уровню VEGF в группе при воздействии исследуемого вещества} \times 100$  — коэффициент естественного снижения VEGF).

Оценка неоангиогенеза оценивалась при микроскопическом и иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) биоптатов сегментов бедренной мышцы, которые были получены сразу после эвтаназии животных при выводе из эксперимента на 10-е сутки после операции. Окраска препаратов выполнена гематоксилином-эозином и антителами против CD34 (CD34 — маркер прогениторных клеток, в том числе клеток-предшественниц эндотелия, позволяющий выявить капилляры на более ранней стадии развития [8], определение площади (px<sup>2</sup>) CD34<sup>+</sup> выполнено в программе NIS Elements Basic Research.

#### Техника моделирования хронической ишемии

Условия хронической ишемии выполнены у животных 2, 3, 4, 5 и 6-й групп, 1-я группа — контрольная (интактные животные).

Перед операцией крысам выполнялась химическая депиляция шерсти (крем для депиляции «Veet») в области нижней части брюшной стенки и правой нижней конечности (рис. 1а).

Протокол операции: после обработки операционного поля раствором 70 % этанола под местной инфльтрационной анестезией (2 ml 2 % раствора лидокаина) в проекции правой паховой связки выполнен косой разрез кожи длиной до 10–14 мм (рис. 1б). После разреза кожи и поверхностной фасции «тупо» выделялись бедренная артерия и вена (рис. 1в). Выполнялась перевязка и пересечение сосудов между лигатурами (рис. 1г). Рана ушивалась отдельными узловыми швами синтетической рассасывающейся нитью.

#### Сравнительный анализ антиангиогенного потенциала бета-адреноблокаторов

Для определения влияния бета-адреноблокаторов на уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в эксперименте выполнено сравнительное изучение действия селективного и неселективного бета-адреноблокатора, а также лекарственных препаратов с известным отрицательным влиянием на VEGF (бевацизумаб, интерферон альфа). Введение бевацизумаба использовано в качестве «положительного контроля» — при введении данного препарата ожидается наибольшее угнетение синтеза VEGF.

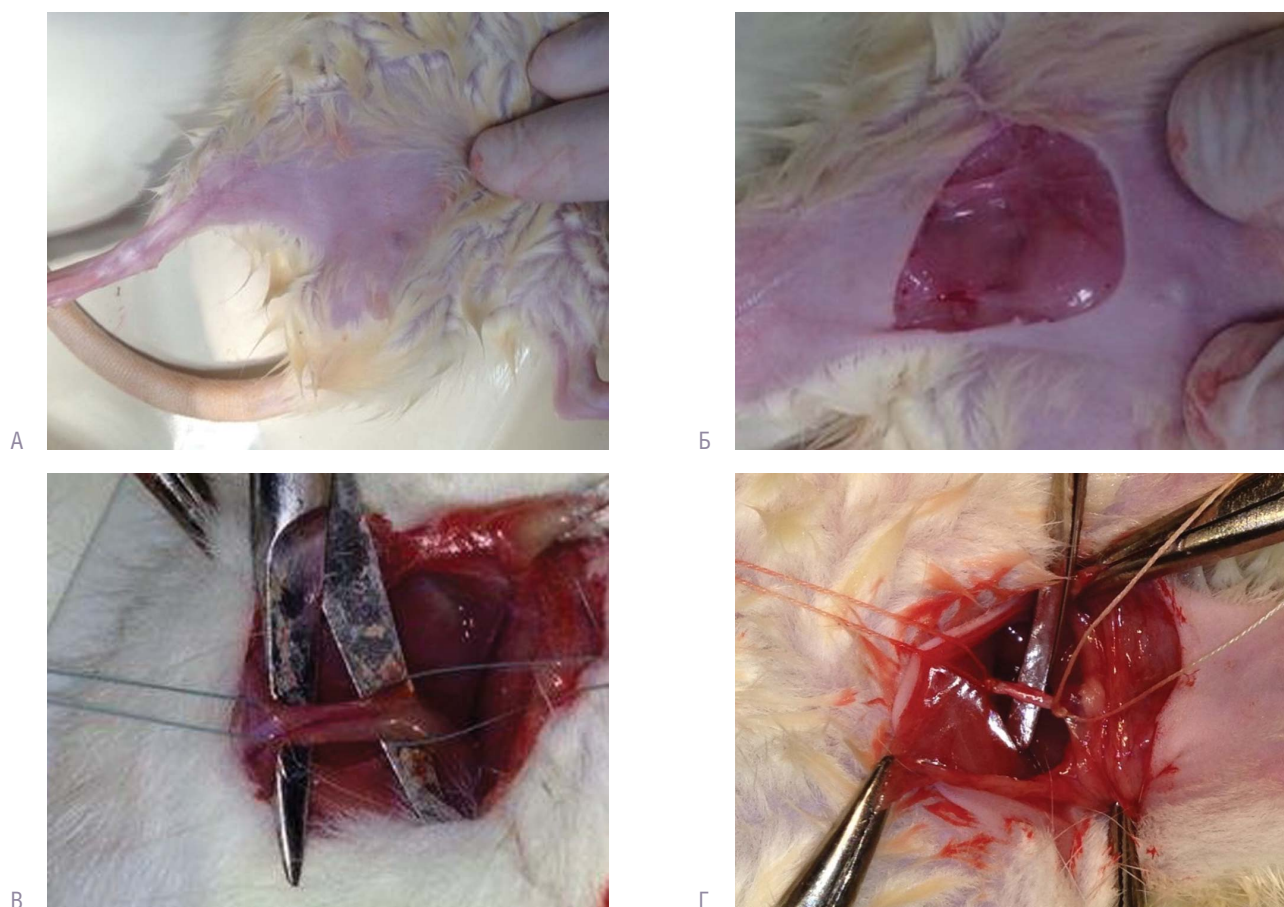


Рис. 1. Этапы моделирования хронической ишемии у экспериментальных животных: А — подготовка операционного поля — химическая депиляция шерсти в области доступа к магистральным сосудам правого бедра; Б — косой разрез кожи в проекции правой паховой связки; В — выделение магистральных сосудов правой нижней конечности; Г — перевязка и пересечение сосудов между лигатурами

Fig. 1. Stages of modelling chronic ischemia in experimental animals: А — preparation of the surgical field: chemical depilation of wool in the area of access to the main vessels of the right thigh; Б — oblique skin incision in the projection of the right inguinal ligament; В — isolation of the great vessels of the right lower limb; Г — ligation and intersection of vessels between the ligatures

Крысам 2-й группы для выявления уровня VEGF при условиях экспериментальной ишемии была выполнена только операция моделирования хронической ишемии без введения фармакологических средств (отрицательный контроль). Крысы 1-й группы являлись интактными — им не выполнялась экспериментальная ишемия и не применялись лекарственные средства (контрольная группа).

Для сравнительного анализа антиангиогенного потенциала использовали: тимолол (неселективный бета-адреноблокатор), бетаксалол (селективный бета-адреноблокатор), бевацизумаб и интерферон альфа-2b.

Крысам 3-й группы после операции выполняли введение бевацизумаба. В 4-й группе вводили раствор тимолола, в 5-й группе — бетаксалол и в 6-й группе — интерферон альфа-2b.

Животные 3-й и 6-й групп необходимы для сравнительной оценки потенциала ингибирования VEGF, т. к. бевацизумаб обладает выраженной блокадой синтеза VEGF (положительный контроль), а интерферон альфа-2b оказывает умеренное ингибирующее действие на этот фактор роста.

Введение необходимой дозы лекарственных веществ осуществлялось в 1 мл стерильного 0,9 %

раствора натрия хлорида внутривенно. Количество вводимых веществ рассчитывалось исходя из суточной дозы для человека в соответствии с «Методическими указаниями по проведению доклинических исследований фармакокинетики фармакологических веществ и лекарственных средств» [16] (табл. 2).

Необходимая концентрация достигалась путем разведения 1 мл раствора с известным содержанием лекарственного вещества физиологическим раствором. Растворы тимолола и интерферона альфа-2b с учетом времени полувыведения ( $T_{1/2}$ ) вводились дважды в сутки, бетаксалол — 1 раз, бевацизумаб — сразу после операции и на 5-е сутки.

Исследование уровня VEGF крови у крыс в каждой из групп проводили методом ИФА на 5-е и 10-е сутки у животных, выведенных из эксперимента. Кровь для исследования получали из хвостовой вены (0,5 мл). ИФА проводили по стандартной методике с набором реагентов Rat vascular endothelial cell growth factor, Cusabio Biotech Co., Ltd (Китай). Животные, которым было выполнено взятие крови на 5-е сутки, выводились из эксперимента в связи с тем, что травма во время взятия крови могла стимулировать дополнительный выброс VEGF и исказить результаты анализа.



Таблица 2. Расчет доз лекарственных средств, использованных в эксперименте  
Table 2. Calculation of the doses of preparations used in the experiment

Препарат	T <sub>1/2</sub>	Доза для человека (70 кг), мг/сутки	Доза для крысы (200 г), мг/сутки	Кратность введения
Тимолол	4 ч.	1	0,02	2 раза в сутки
Бетаксолोल	14–22 ч.	2	0,04	1 раз в сутки
Бевацизумаб	Начальное — 1,4 дня; конечное 20 и 19 дней	350	6,25	1 раз в 5 дней
Интерферон альфа-2b	2–6 ч.	5,7 млн МЕ	100 тыс. МЕ	2 раза в сутки

Оценка степени выраженности неоангиогенеза в зоне экспериментальной ишемии проводилась при иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) биоптатов сегментов бедренной мышцы, которые были получены сразу после эвтаназии животных при выводе из эксперимента на 10-е сутки после операции. Окраска препаратов выполнена антителами против CD34 (маркер эндотелиоцитов кровеносных сосудов, CD34 Antibody Rabbit Polyclonal Applications E, WB, IHC, ABBOTEC, San Diego) и гематоксилином-эозином. Подготовка, проводка и окраска выполнены по общепринятым методикам.

При микроскопии препаратов обращали внимание на выраженность воспалительных реакций и некротических процессов, состояние капиллярной сети. При ИГХИ оценивали количество CD34<sup>+</sup> клеток (окрашены в коричневый цвет, хромоген — диамино-бензидин). Определение площади (px<sup>2</sup>) CD34<sup>+</sup>, окрашенной диамино-бензидином, выполнено в программе NIS Elements Basic Research.

Статистический анализ результатов ИГХИ и ИФА VEGF крови крыс выполнялся в программной среде IBM SPSS с применением дисперсионного анализа апостериорного критерия Дункана и бутстреп дисперсионного анализа апостериорного критерия Дункана соответственно. Параметры бутстрепа: количество выборок — 1000, ДИ: 95 %, тип доверительного интервала — процентиль; подмножество для  $\alpha$  (p) = 0,05.

#### Результаты исследования и обсуждение

Уже на 1-е сутки после создания условий хронической ишемии у крыс всех экспериментальных групп

отмечено развитие полного пареза нижней конечности на оперированной стороне (рис. 2а), при этом на конечности определялся выраженный отек и цианоз (рис. 2б).

При макроскопической оценке состояния оперированных конечностей на 10-е сутки установлено хорошее заживление операционных ран во второй группе крыс (выполнена только экспериментальная ишемия) и пятой группе (экспериментальная ишемия и ежедневное введение бетаксоллола), с явными процессами реваскуляризации конечности (за счет выраженного развития коллатералей, рис. 3а, б).

Развитие значительных деструктивных процессов мягких тканей правой нижней конечности установлено у животных третьей группы, которым выполнена экспериментальная ишемия и вводился бевацизумаб (рис. 4а). Умеренно выраженные воспалительные и деструктивные изменения (рис. 4б) выявлены в четвертой и шестой группах экспериментальных животных (экспериментальная ишемия в сочетании с ежедневным введением тимолола и интерферона соответственно).

При ИФА исследовании показателей VEGF в плазме экспериментальных животных на 5-е сутки после формирования экспериментальной ишемии средние показатели составили: в 1-й группе (контрольная — интактные животные) —  $1,50 \pm 0,26$  пг/мл, во 2-й группе (животные с хронической ишемией одной конечности) —  $20,33 \pm 3,16$  пг/мл, в 3-й группе (хроническая ишемия и введение бевацизумаба) —  $5,80 \pm 0,90$  пг/мл, в 4-й группе (хроническая ишемия и введение тимолола) —  $13,87 \pm 1,40$  пг/мл, в 5-й группе (хроническая ишемия и введение бетаксоллола) —  $19,27 \pm 2,31$  пг/мл и уровень VEGF у крыс

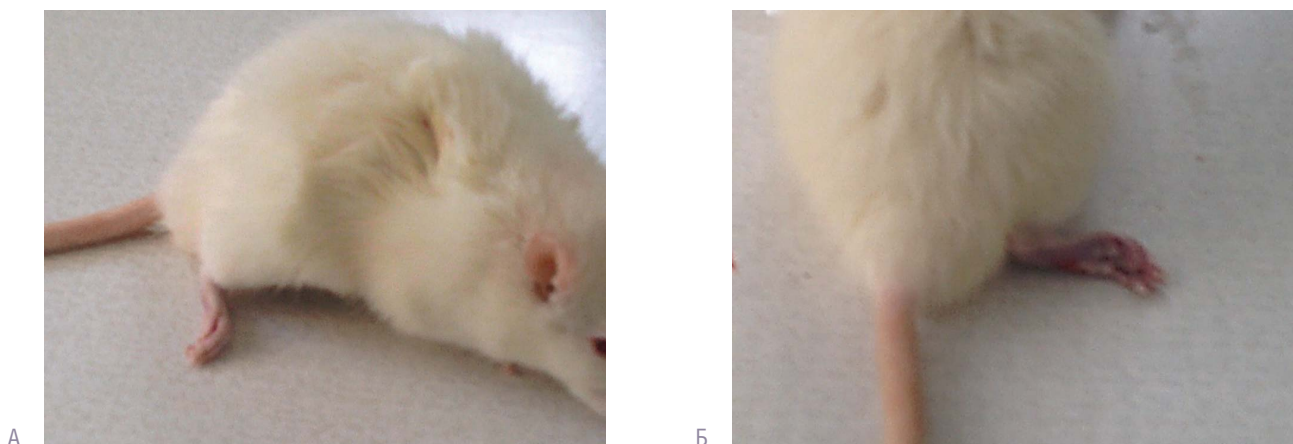


Рис. 2. Результат операции через 1 сутки: А — парез конечности на стороне выполненной операции; Б — выраженная отечность и цианоз обездвиженной правой конечности

Fig. 2. The result achieved 1 day after the operation: А — paresis of the limb on the side of the performed operation; Б — severe swelling and cyanosis of the immobilized right limb





А



Б

Рис. 3. Состояние послеоперационной области у экспериментальных животных 2-й и 5-й групп на 10 сутки: А — полное заживление послеоперационной раны и ревазуляризация конечности за счет компенсаторного развития коллатералей (2-я группа животных); Б — ревазуляризация конечности и полное заживление послеоперационной раны (5-я группа животных)

Fig. 3. Postoperative region in experimental groups 2 and 5 on the 10th day: A — complete healing of postoperative wounds and the revascularization of the limb due to the compensatory development of collaterals (experimental group 2); Б — revascularization of the limb and complete healing of the postoperative wound (experimental group 5)



А



Б

Рис. 4. Состояние послеоперационной области у экспериментальных животных 2-й и 5-й групп на 10 сутки: А — развитие глубоких деструктивных процессов мягких тканей в послеоперационной области и правой нижней конечности (3-я группа животных); Б — умеренно выраженные некротические процессы в области экспериментальной зоны и правой нижней конечности с признаками ишемизации у животных 4-й и 6-й групп

Fig. 4. Postoperative region in experimental groups 2 and 5 on the 10th day: А — development of deep destructive processes in soft tissues in the postoperative region and the right lower extremity (experimental group 3); Б — moderately pronounced necrotic processes in the experimental zone and the right lower extremity with signs of ischemization in experimental groups 4 and 6

6-й группы (хроническая ишемия и введение интерферона альфа-2b) —  $11,13 \pm 2,24$  пг/мл (рис. 5).

Таким образом, установлены достоверные отличия ( $p = 0,05$ ) уровня VEGF на 5-е сутки в условиях экспериментальной ишемии между показателями в 1-й группе (контрольная), 3-й (группа сравнения 1 — положительный контроль), 4-й (группа наблюдения 1, которым вводился тимолол) и 6-й (группа сравнения 2, вводился интерферон). Результаты ИФА во 2-й и 5-й группах также имели достоверные отличия от показателей в других экспериментальных группах, но между собой отличия были не достоверны ( $p = 0,05$ ).

Полученные результаты ИФА VEGF в различных экспериментальных группах животных свидетельствуют о низких (базальных) показателях VEGF в контрольной группе (интактные крысы  $1,50 \pm 0,26$  пг/мл). Отмечены компенсаторно высокие показатели VEGF в группе крыс, которым выполнены экспериментальные условия хронической ишемии (2-я группа — отрицательный контроль,  $20,33 \pm$

$3,16$  пг/мл). В 3-й группе животных (положительный контроль), которым вводился бевацизумаб, установлено значительное снижение VEGF ( $5,80 \pm 0,90$  пг/мл), уровень которого должен увеличиваться в условиях экспериментальной ишемии.

Интересным представляется анализ результатов ИФА VEGF в группах животных, которым вводились бета-адреноблокаторы, — 4-я группа (тимолол) и 5-я (бетаксоллол). Несмотря на то что уровень VEGF у этих животных был выше ( $13,87 \pm 1,4$  и  $19,27 \pm 2,31$  пг/мл соответственно) таковых в положительном контроле (3 группа,  $5,80 \pm 0,90$  пг/мл) и при введении крысам интерферона альфа-2b (6-я группа,  $11,13 \pm 2,24$  пг/мл), обращает на себя внимание достоверное снижение показателя VEGF у крыс при введении раствора тимолола по сравнению с результатами отрицательного контроля (2-я группа,  $20,33 \pm 3,16$  пг/мл,  $p = 0,05$ ). Уровень VEGF при введении селективного бета-адреноблокатора бетаксоллола (5 группа,  $19,27 \pm 2,31$  пг/мл) в данной стадии эксперимента не имеет достоверных отличий

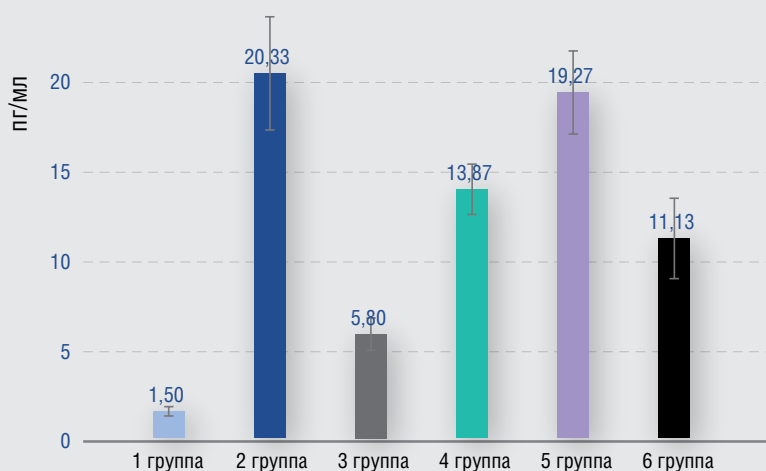


Рис. 5. Уровень VEGF сыворотки в группах животных на 5-е сутки в условиях экспериментальной ишемии и введения изучаемых средств (пг/мл)  
 Fig. 5. VEGF serum levels in the experimental animals on the 5th day under the conditions of experimental ischemia and administration of the preparations under study (pg/ml)

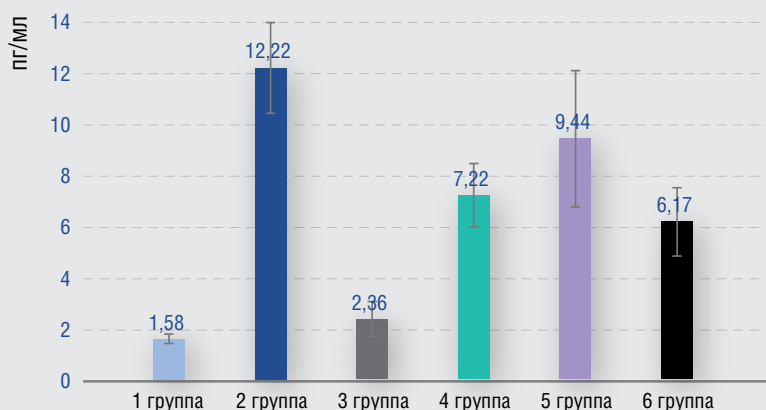


Рис. 6. Уровень VEGF сыворотки в группах животных на 10-е сутки в условиях экспериментальной ишемии и введения изучаемых средств (пг/мл)  
 Fig. 6. VEGF serum levels in the experimental groups on the 10th day under the conditions of experimental ischemia and administration of the preparations under study (pg/ml)

при сравнении с показателями отрицательного контроля (2-я группа,  $20,33 \pm 3,16$  пг/мл,  $p = 0,05$ ).

На 10-е сутки в условиях экспериментальной ишемии исследован уровень VEGF сыворотки у оставшихся 36 крыс, при этом средние показатели VEGF плазмы крыс на 10-е сутки составили: в 1-й группе (контрольная — интактные животные) —  $1,58 \pm 0,19$  пг/мл, во 2-й группе (животные с хронической ишемией одной конечности) —  $12,22 \pm 1,78$  пг/мл, в 3-й группе (хроническая ишемия и введение бевацизумаба) —  $2,36 \pm 0,68$  пг/мл, в 4-й группе (хроническая ишемия и введение тимолола) —  $7,22 \pm 1,24$  пг/мл, в 5-й группе (хроническая ишемия и введение бетаксолола) —  $9,44 \pm 2,67$  пг/мл и уровень VEGF у крыс 6-й группы (хроническая ишемия и введение интерферона альфа-2b) —  $6,17 \pm 1,34$  пг/мл (рис. 6).

При анализе результатов ИФА на 10-е сутки отмечается снижение уровня VEGF во всех группах животных (рис. 7), за исключением контрольной 1-й группы крыс (интактных), у которых установлено недостоверное увеличение показателя ( $1,50 \pm 0,26$  и  $1,58 \pm 0,19$  пг/мл соответственно,  $p = 0,05$ ). Во 2-й группе животных, которым выполнена только экспериментальная ишемия, также отмечается снижение показателей

VEGF ( $20,33 \pm 3,16$  и  $12,22 \pm 1,78$  пг/мл соответственно), что, вероятно, связано с восстановлением кровоснабжения за счет неоангиогенеза, реваскуляризации и развития коллатералей.

При статистическом анализе результатов исследования ИФА VEGF установлены однородные показатели в 1-й и 3-й группах крыс и 4-й и 6-й группах ( $p = 0,05$ ). Таким образом, анализ указывает на высокое угнетение VEGF при введении бевацизумаба (3-я группа), сходном антиангиогенном потенциале тимолола и интерферона ( $7,22 \pm 1,24$  и  $6,17 \pm 1,34$  пг/мл соответственно,  $p = 0,05$ ) и меньшей активности селективного бета-адреноблокатора — бетаксолола ( $9,44 \pm 2,67$  пг/мл,  $p = 0,05$ ). Вместе с тем, учитывая высокую скорость реваскуляризации конечности у крыс в условиях экспериментальной ишемии, приводящей к восстановлению гемодинамики и снижению VEGF, что продемонстрировано при анализе результатов ИФА на 5-е и 10-е сутки в отрицательном контроле (2-я группа животных), выполнено определение индекса подавления VEGF ( $I_{VEGFSUP}$ ) для изучаемых лекарственных средств.

Определение  $I_{VEGFSUP}$  позволяет рассматривать антиангиогенный эффект исследуемых препаратов с учетом компенсаторного восстановления кровотока

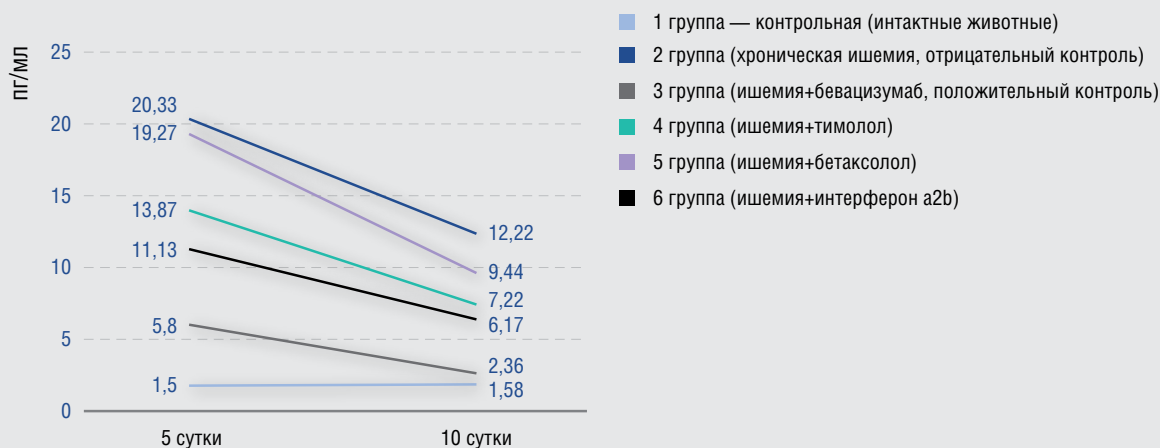
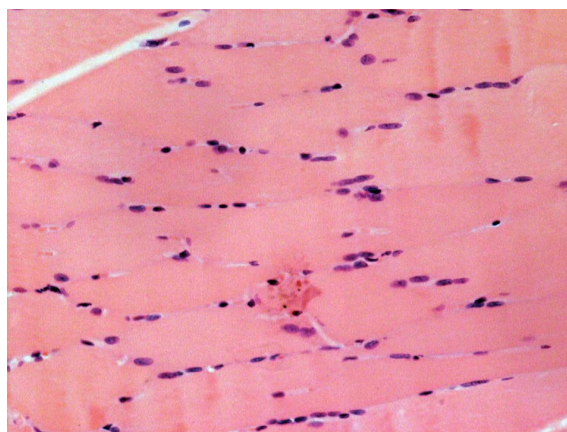
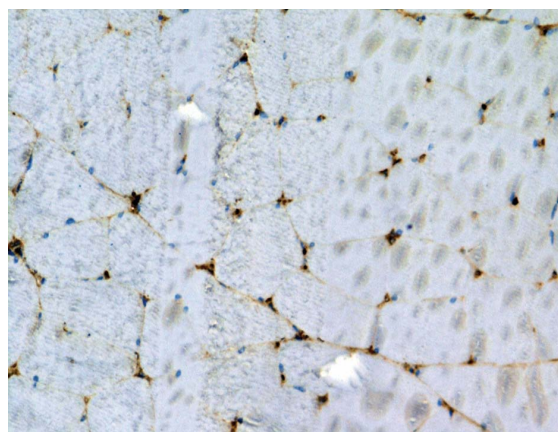


Рис. 7. Динамика VEGF сыворотки крыс в экспериментальных группах на 5-е и 10-е сутки эксперимента (pg/ml)  
Fig. 7. Dynamics of rat VEGF serum in the experimental groups on the 5th and 10th day of the experiment (pg/ml)



А



Б

Рис. 8. Микроскопия мышечной ткани бедра экспериментальных животных 1-й группы на 10 сутки: А — Гематоксилин-эозин,  $\times 200$ . Капиллярная сеть в мышечной ткани у животных первой группы (интактные); Б — ИГХИ с антителами против CD34,  $\times 200$ . Капиллярная сеть вокруг мышечных волокон без признаков неоангиогенеза у крыс первой группы (интактные)

Fig. 8. Microscopy of the muscular tissue of the thigh in experimental group 1 on the 10th day: A — Hematoxylin-eosin,  $\times 200$ . Capillary network in the muscle tissue in experimental group 1 (intact); Б — Immunohistochemistry with antibodies against CD34,  $\times 200$ . The capillary network around the muscle fibres with no signs of neoangiogenesis in experimental group 1 (intact)

в экспериментальной зоне, приводящем к снижению уровня сосудистого эндотелиального фактора роста.

Показатели  $I_{VEGF_{SUP}}$  свидетельствуют об ожидаемо высокой активности негативного влияния бевацизумаба на уровень VEGF ( $I_{VEGF_{SUP}} = 28,28$ ), умеренной при введении интерферона альфа-2b и раствора тимолола (8,33 и 5,14 соответственно). При этом установлено, что селективный бета-адреноблокатор бетаксоллол оказывает наименьший эффект в отношении VEGF ( $I_{VEGF_{SUP}} = 1,26$ ).

Таким образом, бета-адреноблокаторы обладают антиангиогенным потенциалом, обусловленным отрицательным влиянием на VEGF, который оказался более выраженным у неселективного бета-адреноблокатора (тимолола) по сравнению с селективным — бетаксоллолом.

#### Результаты гистологического исследования мышечной ткани и ИГХИ с антителами против CD34 у экспериментальных животных

При изучении морфологических препаратов мышечной ткани в биоптатах бедренных мышц у животных первой группы (интактные) выявлена мышечная ткань

нормального строения, без признаков воспалительного процесса (рис. 8а).

При ИГХ-исследовании с антителами к CD34 у экспериментальных животных первой группы выявлена интактная капиллярная сеть, расположенная вокруг мышечных волокон, без признаков неоангиогенеза (рис. 8б).

В гистологических препаратах мышечной ткани 2-й группы крыс (выполнена экспериментальная хроническая ишемия), выявлены выраженные деструктивные и воспалительные изменения, определяются массивные полиморфные инфильтраты с выраженным неоангиогенезом (рис. 9а).

При ИГХ-исследовании с антителами к CD34 биоптатов бедренных мышц у крыс второй группы выявляется выраженный неоангиогенез с формированием новых капилляров (рис. 9б). Данные процессы свидетельствуют о выраженной ишемии и компенсаторном развитии новых путей для питания поврежденной конечности.

Морфологическая картина биоптата бедренной мышцы крыс 3-й группы характеризовалась выраженными воспалительными инфильтратами, которые распростра-



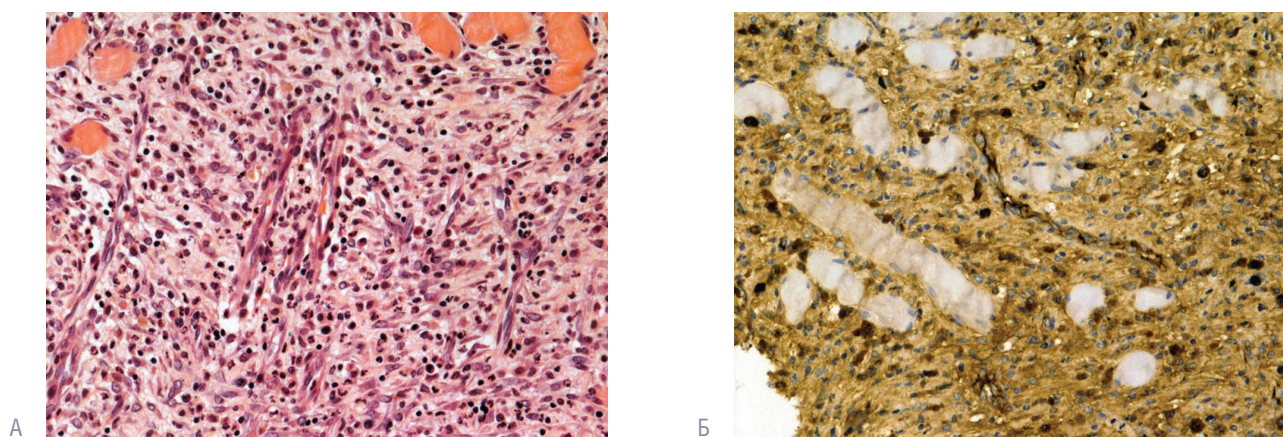


Рис. 9. Микроскопия мышечной ткани бедра у экспериментальных животных 2-й группы на 10-е сутки: А — Гематоксилин-эозин,  $\times 400$ . Мышечная ткань бедра с выраженным воспалительным полиморфным инфильтратом. Среди клеток воспалительного инфильтрата имеются признаки ангиогенеза; Б — ИГХИ с антителами против CD34,  $\times 200$ . Отек соединительной ткани, лимфогистиоцитарная инфильтрация. Пролиферация эндотелиоцитов вокруг мышечных волокон, формирование новых капилляров  
 Fig. 9. Microscopy of the muscular tissue of the thigh in experimental group 2 on the 10th day: A — Hematoxylin-eosin,  $\times 400$ . Muscle tissue of the thigh with a pronounced inflammatory polymorphic infiltrate. The cells of the inflammatory infiltrate demonstrate signs of angiogenesis; Б — Immunohistochemistry with antibodies against CD34,  $\times 200$ . Edema of the connective tissue, lymphohistiocytic infiltration. Proliferation of endotheliocytes around muscle fibres, formation of new capillaries

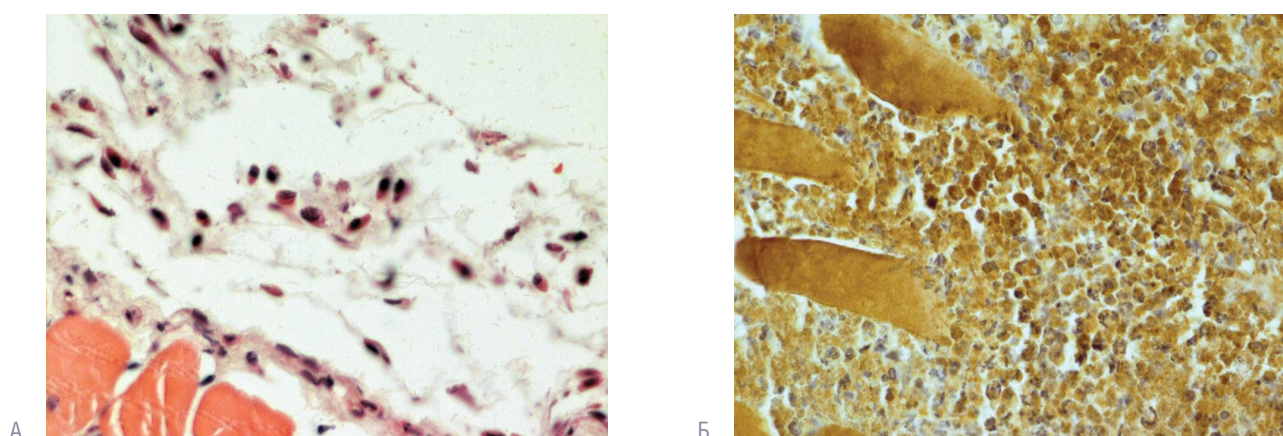


Рис. 10. Микроскопия мышечной ткани бедра экспериментальных животных 3-й группы (хроническая ишемия и введение бевацизумаба) на 10-е сутки: А — Гематоксилин-эозин,  $\times 400$ . Отек соединительной ткани, выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация; Б — ИГХИ с антителами против CD34,  $\times 400$ . Воспаление и отек мышечной и соединительной ткани. Отсутствие явлений неоангиогенеза  
 Fig. 10. Microscopy of the muscular tissue of the thigh in experimental group 3 (chronic ischemia and administration of bevacizumab) on the 10th day: A — Hematoxylin-eosin,  $\times 400$ . Edema of the connective tissue, severe lymphohistiocytic infiltration; Б — Immunohistochemistry with antibodies against CD34,  $\times 400$ . Inflammation and swelling of muscle and connective tissue. Absence of neoangiogenesis phenomena

нялись не только на мышечную ткань, но и подкожную жировую клетчатку (рис. 10).

Морфологическая картина мышечных биоптатов 4, 5 и 6-й групп экспериментальных животных характеризовалась умеренными воспалительными изменениями, признаками восстановления тканей и явлениями неоангиогенеза (рис. 11а). Незначительные отклонения имелись в степени выраженности пролиферации эндотелиоцитов. Так, в 4-й группе экспериментальных животных отмечены умеренные явления неоангиогенеза (рис. 11б), в 5-й — более интенсивные, с формированием полноценных микрососудов (рис. 12а) и в 6-й группе установлены начальные признаки пролиферации эндотелиоцитов (рис. 12б).

Проведено определение площади ( $\text{px}^2$ ) и процента  $\text{CD34}^+$ , окрашенной диамино-бензидином, во всех экспериментальных группах животных (табл. 3).

Анализ результатов сравнения площади свидетельствует о достоверных отличиях ( $p = 0,05$ ) между средни-

ми значениями экспериментальных групп. Наибольшие показатели  $\text{CD34}^+$  площади установлены в препаратах 2-й группы (животные с хронической ишемией одной конечности,  $142\ 102,02 \pm 32\ 486,06 \text{ px}^2$ ), наименьшая площадь выявлена в 1-й (контрольной) группе животных —  $10\ 880,00 \pm 5222,58 \text{ px}^2$ . Среди изучаемых групп меньшая площадь  $\text{CD34}^+$  установлена в препаратах животных 3-й группы (хроническая ишемия и введение бевацизумаба — положительный контроль,  $40\ 473,91 \pm 18\ 034,30 \text{ px}^2$ ). При сравнении результатов в 4-й и 5-й группах: наименьшая площадь  $\text{CD34}^+$  определяется в образцах животных, которым выполнена хроническая ишемия и вводился тимолол, по сравнению с бетаксололом ( $91\ 555,33 \pm 13\ 083,43$  и  $127\ 967,23 \pm 28\ 878,79 \text{ px}^2$  соответственно). При введении интерферона альфа-2b (6-я группа,  $82\ 838,02 \pm 19\ 460,15 \text{ px}^2$ ) площадь препарата  $\text{CD34}^+$  оказалась меньше ответствующих показателей во 2-й ( $142\ 102,02 \pm 32\ 486,06 \text{ px}^2$ ), 4-й ( $91\ 555,33 \pm 13\ 083,43 \text{ px}^2$ ) и 5-й



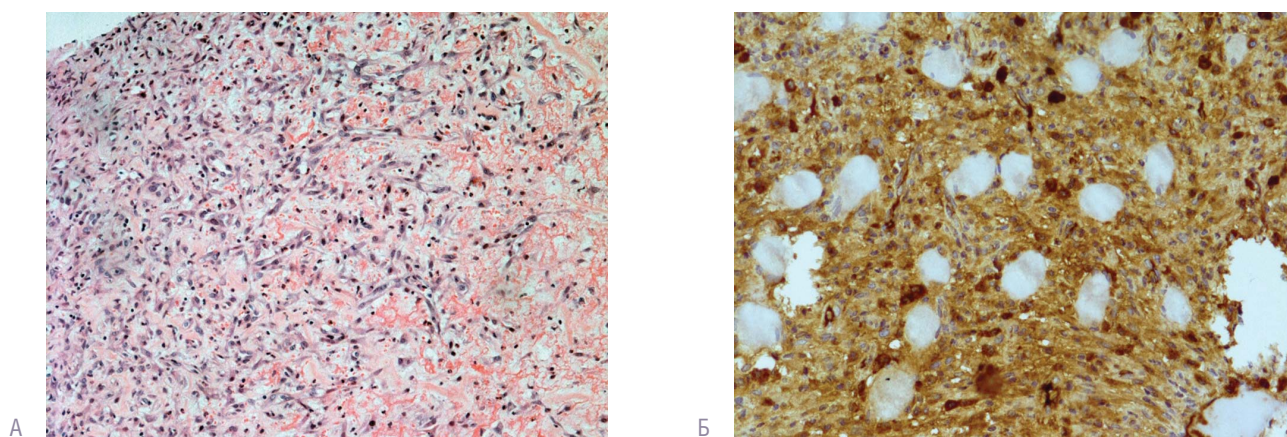


Рис. 11. Микроскопия мышечной ткани бедра экспериментальных животных 4-й группы (хроническая ишемия и введение тимолола) на 10-е сутки: А — Гематоксилин-эозин,  $\times 200$ . Проплиферация фибробластов и эндотелиоцитов с тенденцией к образованию сети капилляров; Б — ИГХИ с антителами против CD34,  $\times 200$ . Полиморфноклеточный инфильтрат. Слабовыраженные явления ангиогенеза

Fig. 11. Microscopy of the thigh muscle tissue in experimental group 4 (chronic ischemia and administration of timolol) on the 10th day: А — Hematoxylin-eosin,  $\times 200$ . Proliferation of fibroblasts and endotheliocytes with a tendency to form a network of capillaries; Б — Immunohistochemistry with antibodies against CD34,  $\times 200$ . Polymorphcellular infiltrate. Mild angiogenesis phenomena

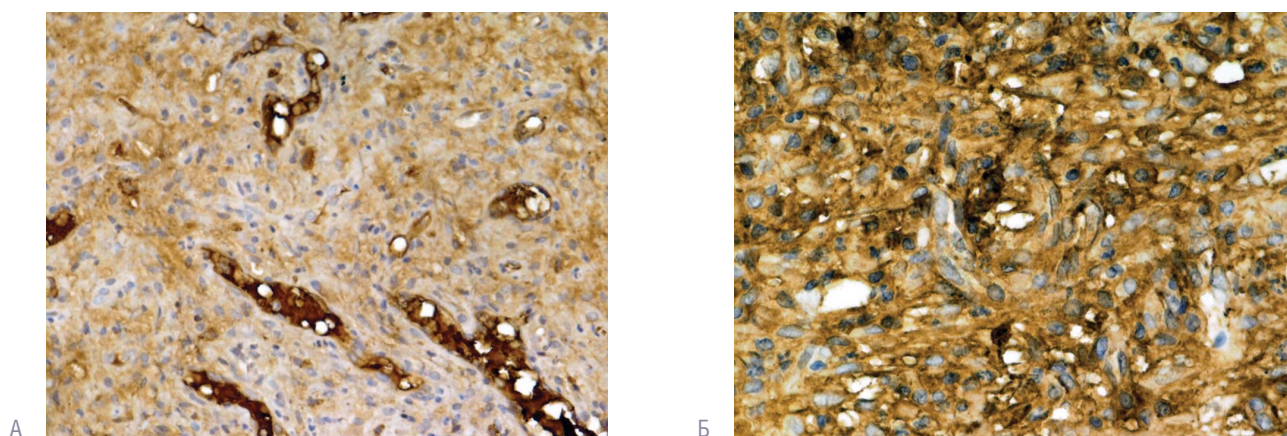


Рис. 12. ИГХИ мышечной ткани бедра у экспериментальных животных 5-й и 6-й групп на 10-е сутки: А — ИГХИ с антителами против CD34,  $\times 200$ . Новообразованные сосуды с просветами. 5-я группа (хроническая ишемия и введение бетаксолола); Б — ИГХИ с антителами против CD34,  $\times 400$ . Полиморфноклеточный инфильтрат. Начальные процессы ангиогенеза. 6-я группа (хроническая ишемия и введение интерферона альфа-2b)

Fig. 12. Immunohistochemistry of the thigh muscle tissue in experimental groups 5 and 6 on the 10th day: А — Immunohistochemistry with antibodies against CD34,  $\times 200$ . Newly-formed vessels with lumens. Group 5 (chronic ischemia and administration of betaxolol); Б — Immunohistochemistry with antibodies against CD34,  $\times 400$ . Polymorphous cell infiltrate. Initial angiogenesis processes. Group 6 (chronic ischemia and administration of interferon alfa-2b)

Таблица 3. Результаты определения CD34<sup>+</sup> (рх<sup>2</sup>, %)  
Table 3. Determination of CD34<sup>+</sup> (рх<sup>2</sup>, %)

	1 группа, n = 60		2 группа, n = 60		3 группа, n = 60		4 группа, n = 60		5 группа, n = 60		6 группа, n = 60	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Среднее	10 880,00	3,54	142 102,02	46,26	40 473,91	13,18	91 555,33	29,80	127 967,23	41,66	82 838,02	26,97
Стандартное отклонение	5222,58	1,70	32 486,06	10,57	18 034,30	5,87	13 083,43	4,26	28 878,79	9,40	19 460,15	6,33
Ошибка стандартного отклонения	674,23	0,22	4193,93	1,37	2328,22	0,76	1689,06	0,55	3728,24	1,21	2512,30	0,82

группах ( $127\ 967,23 \pm 28\ 878,79$  рх<sup>2</sup>), но превышала таковые в 3-й группе (положительный контроль,  $40\ 473,91 \pm 18\ 034,30$  рх<sup>2</sup>) (рис. 13).

Результаты микроскопии и ИГХИ свидетельствуют об отсутствии активации процессов неоангиогенеза в первой (контрольной) группе животных. У животных

в условиях экспериментальной хронической ишемии (2-я группа) и в группе оперированных крыс, которым вводился селективный бета-адреноблокатор (бетаксолол, 5-я группа) наряду с выраженными воспалительными процессами (массивный полиморфноклеточный инфильтрат) установлены явления неоангиогенеза.

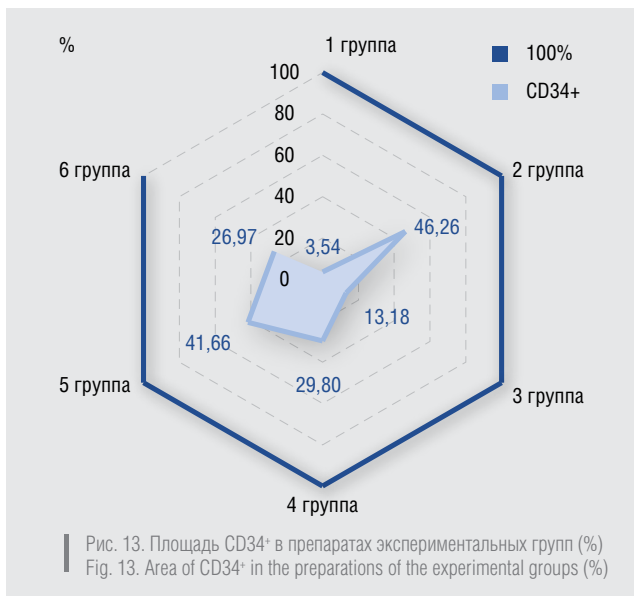


Рис. 13. Площадь CD34+ в препаратах экспериментальных групп (%)  
Fig. 13. Area of CD34+ in the preparations of the experimental groups (%)

Характер неоваскуляризации в биоптатах животных 4-й и 6-й групп рассматривается как умеренно-выраженный. Практически полное отсутствие эндотелиоцитов установлено у крыс 3-й группы (животные в условиях хронической ишемии, которым вводился бевацизумаб).

Изучение клинической эффективности и безопасности тимолола, установило высокий профиль безопасности, в том числе при наружном применении и лечении детей с поверхностными очаговыми ювенильными гемангиомами [17], экспериментальные исследования *in vitro* указывают на полное отсутствие негативного влияния тимолола на жизнеспособность (LDH-тест и WST-1, модифицированный МТТ-тест) эндотелиальных клеток, фибробластов и кератиноцитов, миграцию и подвижность эндотелиальных клеток *in vitro* [18].

В совокупности с результатами настоящего исследования позволяют рассматривать тимолол как препарат выбора первой линии для консервативной патогенетически обоснованной терапии ювенильных гемангиом.

### Выводы

Полученные результаты гистологических и ИГХ-исследований коррелируют с показателями ИФА VEGF в группах экспериментальных животных и состоянием ран — высокое угнетение VEGF при введении бевацизумаба (3-я группа), сходном антиангиогенном потенциале тимолола и интерферона ( $7,22 \pm 1,24$  и  $6,17 \pm 1,34$  пг/мл соответственно,  $p = 0,05$ ) и меньшей активности селективного бета-адреноблокатора — бетаксолола ( $9,44 \pm 2,67$  пг/мл,  $p = 0,05$ ).

Индекс подавления VEGF указывает на высокую активность угнетения бевацизумабом VEGF ( $I_{VEGFSUP} = 28,28$ ), умеренную при введении интерферона альфа-2b и раствора тимолола (8,33 и 5,14 соответственно), селективный бета-адреноблокатор бетаксолол оказывает наименьший эффект в отношении VEGF ( $I_{VEGFSUP} = 1,26$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на антиангиогенный потенциал бета-адреноблокаторов, которые проявляют прямое или опосредованное негативное влияние на синтез VEGF и угнетение неоваскуляризации. При этом активность селективного бета-адреноблокатора (бетаксолола) в отношении подавления неоваскуляризации была достоверно ниже по сравнению с активностью неселективного (тимолола). Антиангиогенный эффект тимолола в эксперименте практически сопоставим с активностью интерферона и достоверно отличается от показателей негативного контроля, что позволяет рассматривать данное средство как эффективное и безопасное для профилактики и терапии ангиопролиферативных состояний, в том числе для местного лечения ювенильных гемангиом. ■

## Литература/References

- Frieden I. J. et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions, Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:383–406.
- Дубенский Вл. В. Этиопатогенез и морфология ювенильных гемангиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014;(4):8–12. [Dubensky V. V. Etiopathogenesis and morphology of juvenile hemangiomas. *Russian Journal of Skin and Venereal diseases.* 2014;(4):8–12. (In Russ.)]
- Дубенский Вл. В. Клинико-функциональные особенности ювенильных гемангиом. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии, косметологии. 2013;(8):15–24. [Dubensky V. V. Clinical and functional features of juvenile hemangiomas. *Modern Problems of Dermatology, Immunology, Cosmetology.* 2013;(8):15–24. (In Russ.)]
- Drolet B., Frieden I. J. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis. Does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol.* 2010;146:1295–1299.
- Frieden I. J., Haggstrom A., Drolet B. A. et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol Venereol.* 2008;135:860–862.
- North P. E., Waner M., Mizeracki A. et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol.* 2001;137:559–570.
- Barnes C. M., Christison-Lagay E. A., Folkman J. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma. *Lymphat Res Biol.* 2007;5(4):245–255.
- Hoeger P. H. Infantile Hemangioma: new aspects on the pathogenesis of the most common skin tumour in children. *Br J Dermatol.* 2011 Feb;164(2):234–235.
- Razon M. J., Kraling B. M., Mulliken J. B., Bischoff J. Increase apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation.* 1998;5:189–195.
- Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F., Thambo J. B., Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358:2649–2651 [PubMed].
- Drolet B. A., Frommelt P. C., Chamlin S. L., Haggstrom A., Bauman N. M., Chiu Y. E. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013;131:128–140.

12. D'Angelo G. et al. cAMP-dependant protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. *J. Cell Biochem.* 1997;67:353–366.
13. Laccarino G. et al. Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptors overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. *Circ Res.* 2005;97:1182–1189.
14. Тырси́на Е. Г., Никули́цкий С. И. Роль регуляторной VEGF/VEGF-R1-системы в опухолевом ангиогенезе (обзор литературы). *Онкогинекология.* 2015. [Tyrkina E. G., Nikulitsky S. I. The role of the regulatory VEGF/VEGF-R1 system in tumour angiogenesis (literature review). *Oncogynecology.* 2015. (In Russ.)]
15. Кукес В. Г., Сычев Д. А., Андреев Д. А. Клиническая фармакология β-адреноблокаторов. *РМЖ.* 2005;14:932. [Kukes V. G., Sychev D. A., Andreev D. A. Clinical pharmacology of β-adrenoblockers. *Breast cancer. Russian Medical Journal.* 2005;14:932. (In Russ.)]
16. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Mironov A. N., Bunatyan N. D. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.)]
17. Дубенский В. В., Аун Р. Ю. Эффективность и безопасность применения топического β-адреноблокатора для лечения ювенильных гемангиом. *Фарматека.* 2018;s1:32–39. [Dubensky V. V., Aun R. Yu. Efficacy and safety of topical β-blocker for the treatment of juvenile hemangiomas. *Farmateka.* 2018;s1:32–39. (In Russ.)]
18. Дубенский В. В. Влияние неселективного бета-адреноблокатора на хемотаксис и активную миграцию клеток *in vitro* в аспекте лечения ювенильных гемангиом. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2016;4:50–59. [Dubensky V. V. Effect of non-selective beta-adrenergic blocker on chemotaxis and *in vitro* active cell migration in the context of treating juvenile hemangiomas. *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2016;4:50–59. (In Russ.)]

### Информация об авторах

**Владислав Валерьевич Дубенский\*** — к.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии Тверского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (961) 016-00-00; e-mail: tgma.estet@yandex.ru

**Валерий Викторович Дубенский** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Тверского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Information about the authors

**Vladislav V. Dubensky\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (961) 016-00-00; e-mail: tgma.estet@yandex.ru

**Valery V. Dubensky** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation



<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49>

# Возможности брентуксимаб ведотина в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом: обзор литературы и собственные наблюдения

Горенкова Л. Г.<sup>1\*</sup>, Кравченко С. К.<sup>1</sup>, Белоусова И. Э.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр гематологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

125167, Российская Федерация, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4А

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт

195271, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский просп., д. 72, лит. «А»

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы представляют собой гетерогенную группу Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, развивающихся преимущественно в коже и характеризующихся особенностями диагностики, клинического течения и терапевтического подхода. Грибовидный микоз составляет более половины кожных лимфом, в четверти случаев диагностируются CD30<sup>+</sup> лимфопролиферативные заболевания кожи (первичная кожная анапластическая лимфома и лимфоматоидный папулез), а остальная часть представлена редко встречающимися опухолями, в том числе первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной.

Активационный антиген CD30 является клеточным мембранным гликопротеином, относящимся к семейству факторов некроза опухоли. Опухолевые клетки при первичных кожных CD30-позитивных лимфомах кожи экспрессируют CD30 более чем в 75 %, при других нозологических формах его детекция также может встречаться, но в меньшей степени.

Большинство пациентов с кожными CD30<sup>+</sup> лимфопролиферативными заболеваниями имеют индолентное течение с благоприятным прогнозом, примерно в 30 % развивается резистентное течение болезни и в 8 % случаев регистрируются смертельные исходы от лимфомы [1].

Системная иммуномодулирующая или химиотерапия часто применяется для развернутых стадий заболеваний, с недавних пор в клиническую практику для лечения кожных лимфом включены моноклональные антитела, одним из которых является брентуксимаб ведотин — CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристатином Е.

Мы приводим описание двух клинических случаев пациентов с постоянно рецидивирующим течением лимфоматоидного папулеза и рефрактерной формы первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной. В результате таргетной терапии препаратом брентуксимаб ведотин как в монорежиме, так и в сочетании с химиотерапией у обоих пациентов удалось получить стойкую длительную ремиссию.

**Ключевые слова:** кожные лимфомы, первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная, лимфоматоидный папулез, лечение, брентуксимаб ведотин, ремиссия заболевания

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

**Для цитирования:** Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Белоусова И. Э. Возможности брентуксимаб ведотина в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом: обзор литературы и собственные наблюдения. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):42–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49>



# Potentials of brentuximab vedotin in the treatment of relapse/refractory cutaneous T-cell lymphomas: literature review and authors' observation

Liliya G. Gorenkova<sup>1\*</sup>, Sergey K. Kravchenko<sup>1</sup>, Irena E. Belousova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation  
Novy Zykovsky proezd, 4A, Moscow, 125167, Russian Federation

<sup>2</sup>S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation  
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

<sup>3</sup>Saint Petersburg Medico-Social Institute  
Kondratievsky prospect, 72, letter "A", Saint Petersburg, 195271, Russian Federation

Primary cutaneous T-cell lymphomas encompass a heterogeneous group of T-cell lymphoproliferative disorders developing primarily in the skin and characterized by a number of specific diagnostic, clinical, and therapeutic features. Mycosis fungoides accounts for more than half of all cutaneous lymphoma cases, while CD30<sup>+</sup> lymphoproliferative diseases of the skin (primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis) constitute one-fourth of them and the remaining cases are rare tumour types, including primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified/not otherwise specified.

Activation antigen CD30 is a cell membrane glycoprotein of the tumour necrosis factor family. More than 75 % of primary cutaneous CD30-positive lymphoma cells express CD30; it may be detected in other diseases as well, but to a lesser extent.

Most patients with cutaneous CD30<sup>+</sup> lymphoproliferative diseases have indolent disease and a favourable prognosis; resistant disease is observed in approximately 30 % of sufferers, and fatal outcomes occur in 8 % of cases [1].

Systemic immunomodulatory therapy or chemotherapy is often used in advanced disease. Monoclonal antibodies were recently introduced into clinical practice for the treatment of cutaneous lymphomas. One of these agents is brentuximab vedotin, a CD30-monoclonal antibody conjugated to monomethyl auristatin E.

We present two case reports: one of frequently recurring lymphomatoid papulosis and the other of refractory primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified/not otherwise specified. Targeted therapy with brentuximab vedotin, either alone or in combination with chemotherapy, resulted in a sustained, long-lasting remission in both cases.

**Keywords:** cutaneous lymphoma, primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma NOS, lymphomatoid papulosis, treatment, brentuximab vedotin, complete remission

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

**For citation:** Gorenkova L. G., Kravchenko S. K., Belousova I. E. Potentials of brentuximab vedotin in the treatment of relapse/refractory cutaneous T-cell lymphomas: literature review and authors' observation. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(2):42–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49>

## Введение

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы относятся к неходжкинским лимфомам, характеризующимся накоплением клональных опухолевых лимфоцитов первично в коже.

Их них более половины случаев составляет грибовидный микоз, около 25 % — CD30<sup>+</sup> лимфопрлиферативные заболевания кожи (первичная кожная анапластическая лимфома и лимфоматоидный папулез (ЛиП)), и остальную часть — редко встречаемые опухоли, в том числе первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная [2].

ЛиП относится к первичным кожным CD30<sup>+</sup> лимфомам, характеризуется хроническим рецидивирующим течением с тенденцией к саморегрессии кожных элементов, представленных папулами или узлами с различной локализацией и вариабельным количеством. Как правило, в течение 3–12 недель отмечается самостоятельное разрешение образований, нередко с образованием рубцов, гипо- и гиперпигментных пятен. Заболевание характеризуется хроническим течением и в 20 % случаев ассоциируется с развитием других лимфопрлиферативных заболеваний (грибовидный микоз, кожная анапластическая лимфома, лимфогранулематоз) [3]. Однако лечение ЛиП не приводит к снижению риска развития вторичных опухолей [4].

Терапия ЛиП ориентирована, как правило, на количество и распространенность кожных высыпаний и частоту рецидивов. Первой линией лечения является применение топических глюкокортикостероидов (ГКС), малых доз химиотерапевтических агентов (метотрексат), узковоловное ультрафиолетовое облучение спектра В, ПУВА-терапия [5]. Не существует доказательств о превосходстве любых из этих методов терапии: частота ответа на локальную терапию с ГКС в среднем составляет 46 %, ПУВА-терапию — 56 %, метотрексат 57–88 % [6].

Проблемой является лечение часто рецидивирующего течения ЛиП, особенно после нескольких линий терапии. В этих случаях, а также для пациентов, у которых отмечается выраженный зуд, образование рубцов и/или язв, брентуксимаб ведотин (БВ) может быть успешно использован в виде монотерапии [7]. Согласно результатам анализа 2-й фазы исследования БВ у пациентов с рефрактерным течением ЛиП, в 100 % случаев был получен полный клинический ответ уже после 1-й инфузии препарата, и медиана продолжительности ответа составила 20 недель (6–103) [8].

Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛ NOS) представляет собой группу заболеваний, которые не могут быть отнесены к той или иной нозологической форме кожных лимфом, являясь диагнозом исключения. Критериями верификации данного диагноза принято считать отсутствие анамнеза грибовидного микоза (ГМ), а именно проградиянтной смены пятен, бляшек и узлов, отсутствие внекожных очагов при комплексном стадировании пациента, наличие, как правило, множественных быстро растущих опухолей на туловище и нижних конечностях, за исключением головы и шеи, диффузный или нодулярный рост клеток малого, среднего или крупного размера,  $\alpha/\beta$ -фенотип опухолевых клеток, отсутствие эпидермотропизма, экспрессии вируса Эпштейна — Барр, наличие в инфильтрате

небольшого количества CD30<sup>+</sup> клеток [9]. ПТКЛ NOS встречается одинаково часто во взрослой популяции как у мужчин, так и женщин.

Прогноз при данном заболевании неблагоприятный, 5-летняя выживаемость менее 20 % [10, 11].

Лечение ПТКЛ NOS в настоящее время не стандартизировано и основано на использовании курсов системной химиотерапии, применяемых для лечения нодальных аналогов. При выборе терапии индукции используют антрациклинсодержащие режимы — курсы СНОР/СНОЕР. Согласно рекомендациям Общего Национального онкологического сообщества (NCCN) и Российским клиническим рекомендациям, применяют следующую тактику: при развитии общего ответа у молодых сохранных пациентов проводят консолидацию высокодозной химиотерапией и трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови. В прогрессии/рецидиве заболевания при сохранении химиочувствительности опухоли в терапии второй линии (курсы по программе DHAP/ICE/GemOx) пациентам моложе 60 лет рекомендовано проведение трансплантации аллогенного костного мозга [12, 13].

Новым и перспективным направлением для повышения эффективности лечения является добавление в программу системного химиотерапевтического воздействия моноклональных антител.

Брентуксимаб ведотин — CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монOMETИЛАУРИСТАТИНОМ Е, зарегистрирован на территории Российской Федерации в феврале 2016 года. Препарат впервые показал высокую эффективность в терапии рецидивов/рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы. В настоящее время область его применения значимо расширяется: более 39 только зарегистрированных исследований на сайте клинических исследований ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). В том числе активно изучается его эффективность и переносимость при кожных Т-клеточных лимфомах. Анализируя опубликованные данные по применению БВ в терапии ГМ, синдрома Сезари, трансформации ГМ в крупноклеточную лимфому, CD30<sup>+</sup> кожных лимфомах, более чем 2/3 пациентов ответили на лечение, несмотря на множество линий терапии (медиана предшествующих воздействий — 3,1 для первичной кожной анапластической лимфомы и 4,2 для ГМ [7]).

При оценке связи между уровнем экспрессии CD30 и глубиной ответа было выявлено, что, несмотря на преимущество в ответе на БВ у пациентов с более высокой экспрессией CD30 (медиана CD30<sub>max</sub> 15 %), не было получено статистически значимых различий в продолжительности ответа, беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости [14].

Описание применения БВ в терапии первичной кожной ПТКЛ NOS в доступной нам литературе не найдено.

## Клинические примеры

### Случай 1

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» обратился мужчина 47 лет с жалобами на высыпания на коже лица, шеи и верхней половины туловища.

Из анамнеза известно, что около 5 лет назад пациент проходил лечение по поводу лимфомы Ходжкина и уже в то время отмечал узелковые элементы на лице (биопсия не выполнялась). Через год после окончания

химиотерапии отмечен возврат папул в той же локализации с частичной саморегрессией (рис. 1). С целью исключения рецидива лимфомы Ходжкина было выполнено ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией) исследование, по данным которого признаков специфической метаболически активной ткани не выявлено.

Выполнена биопсия узелкового элемента кожи лица. При гистологическом исследовании в дерме обнаруживался неэпидермотропный крупноочаговый инфильтрат клинообразной формы, проникающий в подкожную жировую клетчатку (рис. 2а) и состоящий из лимфоидных клеток малых и средних размеров, эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, а также из крупных атипичных лимфоидных клеток, рассеянных в инфильтрате (рис. 2б). Крупные атипичные клетки экспрессировали CD3, CD4 и CD30 антиген (рис. 3а, б). Реактивные лимфоидные клетки малых и средних размеров экспрессировали Т- и В-клеточные маркеры.

Таким образом, гистологические признаки, иммунофенотип опухолевых клеток и данные клинической картины соответствовали диагнозу лимфоматозный папулез, тип А.

Несмотря на тенденцию элементов к саморегрессии, пациента беспокоили косметические дефекты в виде образования гиперпигментации, небольших рубчиков в местах разрешения предшествующих узелковых элементов, средняя продолжительность разрешения превышала 12 недель. Пациенту был проведен курс узкополосной UVB-терапии, что привело к непродолжительному временному эффекту. Терапия малыми дозами метотрексата (25 мг в неделю в течение 4 недель) осложнилось развитием генерализованной токсикодермической реакции.

В связи с этим было принято решение о начале таргетной терапии. После 1-го введения брентуксимаб ведотина в стандартной дозе (1,8 мг/кг массы тела) отмечена полная регрессия образований (рис. 4).

Суммарно выполнено 6 циклов монотерапии брентуксимаб ведотином. Достигнута полная ремиссия заболевания, при сроке наблюдения 1,5 года признаков рецидива не обнаружено.



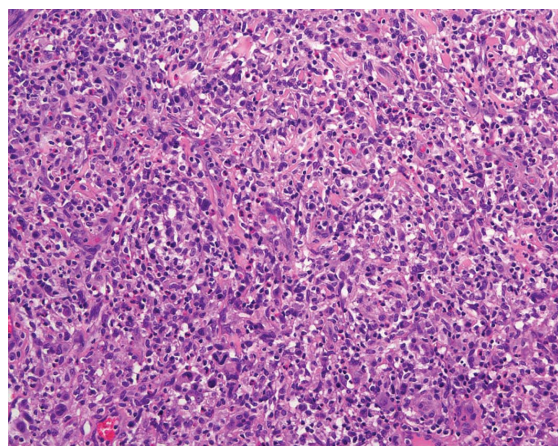
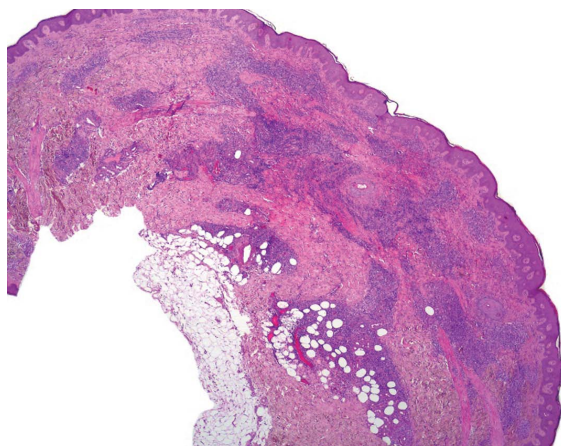
Рис. 1. Множественные узелковые элементы на коже лица, шеи и верхней половины туловища  
Fig. 1. Multiple nodular elements on the skin of the face, neck and upper half of the body

#### Случай 2

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» обратился мужчина 32 лет с жалобами на множественные опухолевидные узлы размерами более 2–3 см в диаметре.

Из анамнеза известно, что в марте 2016 г. пациент отметил появление на коже левой голени и верхних конечностей множественных узлов с тенденцией к быстрому росту.

Выполнена биопсия узла кожи левой голени. При гистологическом исследовании в дерме обнаруживался диффузный неэпидермотропный инфильтрат, состоящий



А

Б

Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата узелкового элемента: А — неэпидермотропный крупноочаговый инфильтрат клинообразной формы, проникающий в подкожную жировую клетчатку; Б — инфильтрат состоит из лимфоидных клеток малых и средних размеров, эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, а также из крупных атипичных лимфоидных клеток, рассеянных в инфильтрате  
Fig. 2. Histological examination of a nodule biopsy specimen: А — non-epidermotropic large-focal wedge-shaped infiltrate penetrating the subcutaneous fatty tissue; Б — infiltrate consisting of small and medium sized lymphoid cells, eosinophilic and neutrophilic leukocytes, as well as large atypical lymphoid cells scattered across the infiltrate



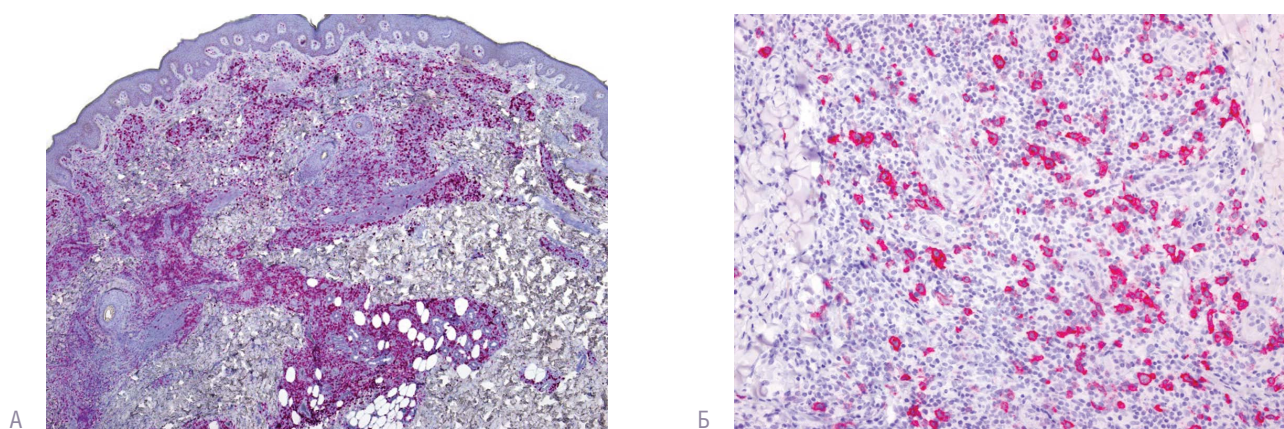


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование биоптата узелкового элемента: А — крупные атипичные клетки экспрессируют CD30 антиген; Б — крупные атипичные клетки экспрессируют CD30 антиген (окрашивание на мембране клеток и в зоне комплекса Гольджи)  
 Fig. 3. Immunohistochemical study of a nodule biopsy specimen: А — large atypical cells expressing the CD30 antigen; Б — large atypical cells expressing the CD30 antigen (staining on the cell membrane and in the Golgi complex)



Рис. 4. Полная регрессия высыпаний после первого введения брентуксимаб ведотина  
 Fig. 4. Complete regression of lesions after the first injection of brentuximab vedotin

из атипичных лимфоидных клеток малого, среднего и крупного размера (рис. 5 а, б), экспрессировавших CD2, CD3 и CD4 антигены с практически полной потерей экспрессии CD5. Меньшее количество клеток инфильтрата экспрессировали CD8 антиген, CD20-позитивные В-лимфоциты располагались небольшими скоплениями. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) составлял около 70–80 % от всех клеток инфильтрата. Экспрессия CD30 определялась на 5–10 % опухолевых клеток (рис. 6).

При молекулярно-генетическом исследовании методом ПЦР выявлена реаранжировка генов бета-цепи Т-клеточного рецептора.

Для исключения вторичного поражения кожи при нодальных Т-клеточных лимфомах выполнено комплексное стадирование пациента, в том числе ПЭТ/КТ и трепанобиопсия костного мозга: внекожных очагов выявлено не было.

Суммируя данные анамнеза, клинической картины и лабораторных исследований, верифицирован диагноз первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной.

Учитывая молодой возраст пациента и неблагоприятный прогноз, было принято решение провести 4 курса

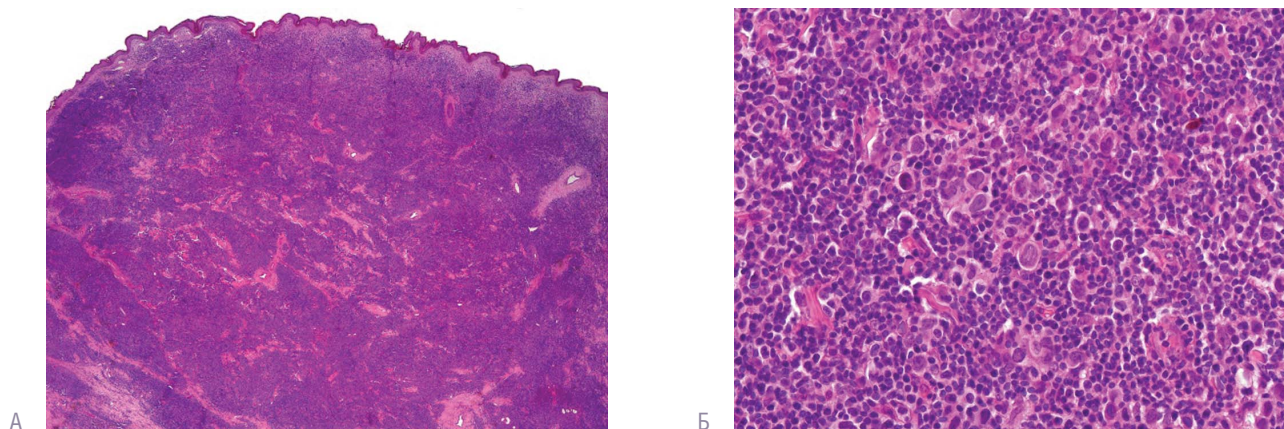


Рис. 5. Гистологическое исследование кожного опухолевого узла: А — диффузный неэпидермотропный лимфоидный инфильтрат в дерме; Б — инфильтрат состоит из атипичных лимфоидных клеток малого, среднего и крупного размера  
 Fig. 5. Histological examination of a skin tumour nodule: А — diffuse non-epidermotropic lymphoid infiltration in the dermis; Б — infiltrate consisting of atypical small-, medium- and large-sized lymphoid cells



высокодозной химиотерапии с включением высоких доз метотрексата, Л-аспарагиназы. По основному заболеванию получен положительный противоопухолевый ответ в виде частичной регрессии узлов, однако в межкурсовом интервале после 4-го курса ХТ отмечено появление новых идентичных образований.

Больному начата 2-я линия терапии с включением препарата гемцитабина, выполнено 3 курса системной химиотерапии по программе ESGAP (этопозид, солумедрол, гемцитабин, цисплатин). В результате опухолевые очаги стали постепенно сокращаться в размерах, пациенту планировалась трансплантация костного мозга для консолидации полученной ремиссии заболевания. После 3-го курса в перерыве вновь отмечена прогрессия заболевания — появился и быстро увеличивался в размерах опухолевидный узел на коже ягодицы (рис. 7) и увеличился в размерах паховый лимфатический узел.

Учитывая рефрактерное течение заболевания, принято решение о проведении 3-й линии терапии с добавлением брентуксимаб ведотина.

Было выполнено 7 циклов лечения, достигнута ремиссия заболевания в виде полного разрешения кожных очагов, на остаточные элементы выполнен курс дистанционной лучевой терапии (СОД 39 Грей).

Учитывая прогрессирующее течение лимфомы, неблагоприятный прогноз, молодой возраст пациента, наличие HLA-идентичного сиблинга, пациенту планируется с целью консолидации стойкой полной ремиссии заболевания выполнение аллогенной трансплантации костного мозга. Срок наблюдения после завершения курсов с брентуксимаб ведотином 12 месяцев, признаков возврата заболевания не отмечается (рис. 8).

### Заключение

Первичные кожные лимфомы представлены широким спектром нозологических форм, имеющих различное клиническое проявление, диагностические критерии, прогноз и терапевтические опции. Определение экспрессии CD30 антигена на опухолевых клетках имеет переменную характеристику в группе Т-клеточных лимфопротифераций с первичным вовлечением кожи, так, при CD30<sup>+</sup> кожных лимфомах, в том числе Лип, отмечается высокий уровень экспрессии антигена, в то время как при ПТКЛ NOS могут быть позитивны единичные опухолевые клетки.

Клиническое течение Лип, как правило, характеризуется образованием папул или узлов на различных участках кожных покровов, обладающих 100 % саморегрессией. Различен лишь промежуток времени до самостоятельного разрешения элементов и наличие или отсутствие косметических дефектов после регрессирования. Лип хорошо отвечает на локальную и другие виды лечения, но в большинстве случаев быстро рецидивирует.

ПТКЛ NOS составляет редкую группу кожных Т-клеточных лимфом, являясь диагнозом исключения. Она клинически характеризуется появлением и быстрым ростом опухолевидных узлов, прогноз значительно хуже в сравнении с другими формами лимфопротиферативных кожных заболеваний. Учитывая редкую частоту встречаемости, в настоящее время стандартов терапии не разработано. Как правило, применяются интенсивные химиотерапевтические режимы по аналогии

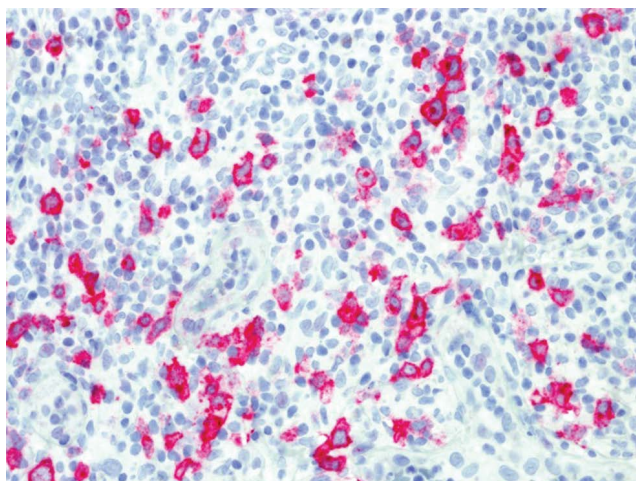


Рис. 6. Экспрессия CD30 определялась на 5–10 % опухолевых клеток  
Fig. 6. Expression of CD30 was determined for 5–10% of tumour cells



Рис. 7. Опухолевидный быстро растущий узел на коже ягодиц  
Fig. 7. Tumorous rapidly growing node on the skin of the buttocks



Рис. 8. Полное разрешение узла с образованием рубцовых изменений на коже ягодицы после терапии  
Fig. 8. Complete resolution of the node with the formation of cicatricial changes on the skin of the buttock after therapy

с нодальными периферическими Т-клеточными лимфомами, вплоть до трансплантации костного мозга.

Использование таргентной терапии, а именно моноклонального CD30-антитела, соединенного с цитостатиком, повышает терапевтические возможности в тех ситуациях, где рутинные лечебные опции оказываются неэффективными. Впервые эффективность брентукси-

маб ведотина была оценена при рефрактерных формах нодальных анапластических лимфом — общий ответ у пациентов как минимум после 3 линий высокодозной химиотерапии был получен в 86 % случаев. Успешный опыт применения препарата способствовал расширению его использования при других лимфомах, включая кожные Т-клеточные опухоли. Также важным и инновационным является сохранение эффективности препарата и при низкой экспрессии антигена CD30 в ряде заболеваний. Возможным объяснением данного феномена являются теории о противоопухолевом эффекте препарата-«спутника», когда воздействие на субстрат заболевания происходит за счет высвобождения монотилауристатина E, так как клинические исследования применения только моноклонального антитела CD30 (SGN30) не показали столь хороших результатов. Не исключается и невысокая чувствительность иммуногистохимического метода при детекции экспрессии CD30 антигена.

Наши клинические наблюдения двух пациентов с рецидивирующим течением Лип и рефрактерной

к 2 линиям терапии ПТКЛ NOS показали высокую чувствительность опухолей к проведению таргентной терапии.

В первом случае удалось достичь полного клинического ответа после 1-го цикла монотерапии БВ, который сохраняется в течение года на момент публикации. Применяемые ранее методы воздействия не приводили к продолжительной ремиссии.

У второго пациента заболевание имело постоянно прогрессирующее течение, несмотря на использование высокодозных курсов химиотерапии с включением максимально потенциально эффективных препаратов при данном заболевании. Сочетание БВ с системной химиотерапией по программе DехаBeat также позволило достичь максимально продолжительной регрессии кожных опухолевых элементов.

Планируемые проспективные исследования эффективности таргентной терапии кожных Т-клеточных лимфом на большем количестве пациентов позволят определить роль и точку приложения БВ для рационального использования данного препарата. ■

## Литература/References

1. Talpur R., Singh L., Daulat S., Liu P., Seyfer S., Trynosky T. et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5051–5060.
2. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S. H. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105(10):3768–3785.
3. Белоусова И. Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. М., 2015. [Belousova I. E. Federal clinical practice guidelines for the management of patients with lymphomas of the skin. Moscow, 2015. (In Russ.)]
4. Wieser I., Oh C. W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):59–67.
5. Bekkenk M. W., Geelen F. A., van Voorst Vader P. C., Heule F., Geerts M. L., van Vloten W. A. et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 2000 Jun 15;95(12):3653–3661.
6. Newland K. M., McCormack C. J., Twigger R., Buelens O., Hughes C. F., Lade S. et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1088–1090.
7. Enos T. H., Feigenbaum L. S., Wickless H. W. Brentuximab vedotin in CD30+ primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol.* 2017 Dec;56(12):1400–1405.
8. Lewis D. J., Talpur R., Huen A. O., Tetzlaff M. T., Duvic M. Brentuximab Vedotin for patients with refractory lymphomatoid papulosis. An analysis of phase 2 results. *JAMA Dermatol.* 2017 Dec 1;153(12):1302–1306.
9. Cerroni L. Skin lymphoma: the illustrated guide/Lorenzo Cerroni. 4th ed. Wiley-Blackwell, 2014. P. 155–162.
10. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A., Harris N. L., Stein H., Siebert R. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375–2390.
11. Niitsu N., Kohori M., Higashihara M., Bessho M. Phase II study of the irinotecan (CPT-11), mitoxantrone and dexamethasone regimen in elderly patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2007 Jan;98(1):109–112.
12. Truemper I., Wulf G., Ziepert M. et al. Alemtuzumab added to CHOP for treatment of peripheral T-cell lymphoma of the elderly: final results of 116 patients treated in the international ACT-2 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2016 May 20;34(15 Suppl):7500.
13. Spectrum Pharmaceuticals, Inc. Phase 1 Dose Finding Study of Belinostat Plus Cyclophosphamide/Vincristine/Doxorubicin/Prednisone (CHOP) Regimen (BelCHOP) for Treatment of Patients With Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01839097> [cited 2017 March 31].
14. Kim Y. H., Tavallaei M., Sundram U., Salva K. A., Wood G. S., Li S. et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3750–3758.

**Информация об авторах**

**Лилия Гамилевна Горенкова\*** — к.м.н., научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926) 600-79-09, +7 (495) 612-23-61; e-mail: l.aitova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

**Сергей Кириллович Кравченко** — к.м.н., доцент, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. +7 (495) 613-24-46; e-mail: [kravchenko.s@blood.ru](mailto:kravchenko.s@blood.ru). <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

**Ирена Эдуардовна Белоусова** — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; профессор кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургского медико-социального института; e-mail: [irena.belousova@mail.ru](mailto:irena.belousova@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>

**Information about the authors**

**Liliya G. Gorenkova\*** — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy for Hemoblastosis with a Hospital and Outpatient Facility, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (926) 600-79-09, +7 (495) 612-23-61; e-mail: [l.aitova@mail.ru](mailto:l.aitova@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

**Sergey K. Kravchenko** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy for Hemoblastosis with a Hospital and Outpatient Facility, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation; tel. +7 (495) 613-24-46; e-mail: [kravchenko.s@blood.ru](mailto:kravchenko.s@blood.ru). <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

**Irena E. Belousova** — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; Prof. of the Department of Pathological Anatomy, Saint Petersburg Medico-Social Institute; e-mail: [irena.belousova@mail.ru](mailto:irena.belousova@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-50-54>

# Ангина буллезная геморрагическая

Боровиков Ю. Е.<sup>1\*</sup>, Букин Ю. К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Частная медицинская практика по дерматовенерологии  
236039, Российская Федерация, г. Калининград, ул. Новый Вал, д. 18–24  
<sup>2</sup> ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи»  
236040, Российская Федерация, г. Калининград, ул. Барнаульская, д. 6

Ангина буллезная геморрагическая (АБГ) — термин, использующийся при описании остро возникающих субэпителиальных пузырей, заполненных кровью, на слизистой полости рта, появление которых не связано с системным заболеванием или нарушением гемостаза. В большинстве случаев для постановки диагноза достаточно характерной клинической картины, для исключения других заболеваний проводится гистологическое исследование. Мы представляем 24-летнего пациента с АБГ, протекающей с рядом клинических особенностей. Во избежание ошибок в диагностике дерматологу важно уметь распознавать АБГ.

Ключевые слова: **ангина буллезная геморрагическая, пузырно-слизистый синдром, геморрагический пузырь, слизистая полости рта**

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

Для цитирования: Боровиков Ю. Е., Букин Ю. К. Ангина буллезная геморрагическая. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):50–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-50-54>



# Angina bullosa hemorrhagica

Yuriy E. Borovikov<sup>1,\*</sup>, Yuriy K. Bukin<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Private Medical Practice in Dermatovenereology  
Novy Val str., 18–24, Kaliningrad, 236039, Russian Federation

<sup>2</sup> Kaliningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care  
Barnaulskaya str., 6, Kaliningrad, 236040, Russian Federation

Angina bullosa hemorrhagica (ABH) is a term used to describe acute, subepithelial oral mucosal blisters filled with blood without any systemic disorder or hemostatic defect. The diagnosis of ABH is largely clinical, and includes elimination of other diseases at histology. We present a 24-year-old patient suffering from ABH with some clinical peculiarities. Recognition of ABH is of great importance to dermatologists, to avoid misdiagnosis.

Keywords: **angina bullosa hemorrhagica, bullous vascular syndrome, hemorrhagic blister, oral mucosa**

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

For citation: Borovikov Yu. E., Bukin Yu. K. Angina bullosa hemorrhagica. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(2):50–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-50-54>

■ Ангина буллезная геморрагическая (*angina bullosa hemorrhagica*) — редкое, с доброкачественным течением заболевание, характеризующееся внезапным возникновением на слизистой ротовой полости и/или ротоглотки субэпителиальных пузырей, наполненных геморрагическим содержимым, их появление не связано с системным заболеванием или нарушением гемостаза [1].

Впервые заболевание было описано в 1933 г. как «*hemophlyctenosis bucal traumatica*» известным аргентинским дерматологом P. L. Valina, который предположил посттравматическую природу возникновения пузырей, в большинстве случаев возникающих у пожилых пациентов, имеющих изменения в системе капилляров [2]. В разные годы в зарубежной литературе для обозначения этого состояния использовались различные термины, в частности «*benign hemorrhagic bullous stomatitis*», «*recurrent oral hemophlyctenosis*», «*traumatic oral hemophlyctenosis*», «*localized oral purpura*» [3, 4]. Термин «*angina bullosa hemorrhagica*» был введен N. J. Badham в 1967 г. [1, 4]. Ссылаясь на некорректность использования термина «*angina*», G. Kirtschig и R. Happle в 1994 г. предложили новое название данного заболевания «*stomatopompholyx hemorrhagica*» [5]. Тем не менее в настоящее время в зарубежных медицинских публикациях термин «*angina bullosa hemorrhagica*» сохраняет свою актуальность и является наиболее часто употребляемым [1, 3, 4].

В 1972 г. А.Л. Машкиллейсоном и соавт. было описано заболевание, названное ими пузырьно-сосудистым синдромом, которое характеризовалось появлением геморрагических пузырей, возникающих после травмы слизистой полости рта, у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Авторы полагали, что сосудистая патология приводит к нарушению прочности соединения эпителия и соединительной ткани [6]. Описанная клиническая и гистологическая картина заболевания полностью соответствовала таковой при ангине буллезной геморрагической (АБГ). В последующих отечественных статьях и монографиях по заболеваниям слизистой полости рта термин «пузырно-сосудистый синдром» по-прежнему сохраняет свою актуальность и рассматривается как одно из возможных проявлений кардиологических заболеваний на слизистой полости рта [7–9].

Ангина буллезная геморрагическая (АБГ) считается редким заболеванием полости рта и ротоглотки, хотя реальная заболеваемость остается неизвестной. Есть мнение, что большинство случаев АБГ не диагностируется в связи с тем, что пациенты не обращаются за медицинской помощью из-за малосимптомности и быстрого саморазрешения высыпаний [4]. Заболевание чаще встречается у лиц среднего возраста и пожилых, преимущественно в возрастной группе старше 50 лет. Случаи АБГ не выявлялись у детей младше 10 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто [1].

АБГ относится к идиопатическим заболеваниям. Конституциональная предрасположенность к АБГ может обуславливать недостаточно прочную связь между эпителием и собственно слизистой оболочкой, а также слабую фиксацию сосудов слизистой [10]. В патогенезе заболевания, вероятно, играют роль незначительные травмы слизистой при еде, употреблении горячих напитков, стоматологических процедурах [11]. Возможным этиологическим фактором является применение в лечении бронхиальной астмы ингаляторов с глюкокортикоидами, которые вызывают атрофию

и уменьшение числа эластических волокон в подслизистом слое, что может приводить к разрыву капилляров и формированию пузырей при АБГ [12]. S. I. Hosain и соавт. сообщили о случае послеоперационной АБГ, вызванной интубацией и экстубацией [13]. В качестве потенциальных этиологических факторов АБГ в ряде статей называются сахарный диабет и артериальная гипертензия [3, 4, 14]. Однако причинную взаимосвязь между АБГ и сахарным диабетом, а также между АБГ и гипертонической болезнью достаточно сложно установить, поскольку эти соматические заболевания достаточно часто встречаются у лиц среднего и пожилого возраста, т.е. в возрастной группе, наиболее подверженной АБГ [15]. АБГ среди других членов семьи выявлялась в 24 % случаев заболевания [16]. P. Stephenson и соавт. не удалось установить никаких предрасполагающих факторов среди 30 пациентов с АБГ в 47 % случаев [17].

Характерным морфологическим элементом сыпи при АБГ является напряженный пузырь с геморрагическим содержимым. Формирование пузыря происходит стремительно, в течение нескольких секунд. У большинства пациентов заболевание представлено солитарным элементом, в 30 % случаев — множественными пузырями. Диаметр пузырей составляет от 0,3 до 4 см. Излюбленная локализация элементов сыпи — мягкое небо, реже латеральные и вентральная поверхности языка, слизистая щек, губы, десны, т.е. участки слизистой, выстланные неороговевающим эпителием [4]. Самопроизвольное вскрытие пузыря происходит в период от нескольких минут до нескольких часов с момента его возникновения с последующим образованием эрозии, которая эпителизируется в среднем течение 3–10 дней без образования рубца [14]. Элементы сыпи могут сопровождаться болевыми ощущениями [15]. Общее состояние пациента не страдает. Крайне редко пузыри при АБГ могут служить причиной развития обструкции дыхательных путей [13, 18]. АБГ рецидивирует у 30 % больных с появлением пузырей на прежнем или новом месте [14]. Частота рецидивов различна и составляет в среднем 1–2 раза в год. Заболевание имеет благоприятный прогноз [4].

В большинстве случаев для постановки диагноза АБГ достаточно характерной клинической картины и анамнеза [1]. Вместе с этим круг заболеваний с развитием пузырей на слизистой полости рта достаточно широк. Геморрагические пузыри могут возникать при лейкозах, васкулитах, тромбоцитопении и ряде других гематологических заболеваний. В связи с этим при обнаружении геморрагических пузырей необходимо проведение лабораторного исследования периферической крови и системы гемостаза [1, 3]. Дифференциальный диагноз АБГ проводится также с пузырчаткой, пемфигоидом слизистых оболочек, буллезным пемфигоидом, герпетиформным дерматитом, приобретенным буллезным эпидермолизом, IgA-линейным дерматозом, буллезным красным плоским лишаем, амилоидозом, фиксированной эритемой, буллезной многоформной экссудативной эритемой, буллезной системной красной волчанкой [1, 3, 4, 19]. При гистологическом исследовании при АБГ выявляется геморрагический субэпителиальный пузырь в сочетании с хроническим воспалительным инфильтратом в пределах *lamina propria* [3]. По результатам биопсии вскрывшегося пузыря

определяется гистологическая картина неспецифической язвы [4]. Результаты реакции прямой иммунофлюоресценции (РПИФ), направленной на выявление отложения IgA, IgG, IgM, C3-фракции комплемента, фибрина, обычно негативные [1, 3, 10, 15], в ряде случаев при РПИФ может наблюдаться фиксация вдоль базальной мембраны IgG и C3-фракции комплемента (обычно результаты трактуются как сомнительная реакция) [4, 18]. В сыворотке пациентов с АБГ при постановке реакции непрямой иммунофлюоресценции аутоантитела не выявляются [3]. Биопсия и иммунофлюоресцентная микроскопия могут быть полезными для исключения других буллезных заболеваний [20].

Пациента, страдающего АБГ, необходимо успокоить, объяснив доброкачественность течения заболевания. Лечение АБГ симптоматическое. Для профилактики вторичной инфекции рекомендуются полоскания с раствором хлоргексидина биглюконата [3, 11]. В редких случаях требуется назначение обезболивающих, противовоспалительных средств, топических стероидов [4]. При возникновении большого интактного пузыря и риска его дальнейшего роста его необходимо вскрыть для профилактики обструкции дыхательных путей [15].

Рекомендуется установить длительное наблюдение за пациентами с АБГ для окончательного исключения других заболеваний, характеризующихся появлением геморрагических пузырей на слизистой полости рта и/или ротоглотки [1].

Ниже мы хотим представить собственное клиническое наблюдение.

Больной Д., 24 лет, житель Германии, обратился за помощью 12.03.18 через 1 час после возникновения на слизистой языка кровавого пузыря с кровянистым содержимым. Пузырь был обнаружен им через несколько минут после приема пищи. Появление высыпания сопровождалось умеренной болью и жжением в очаге. Пациент отрицал факт травмы слизистой полости рта и не принимал лекарственные препараты накануне и в день возникновения сыпи. В анамнезе — atopический дерматит, контактный моллюск. Соматический и семейный анамнез не отягощены.

При дерматологическом осмотре (рис. 1) на левой латеральной поверхности слизистой языка определялся единичный напряженный пузырь бобовидной формы 1,3×0,6 см с геморрагическим содержимым. Высыпания на других участках слизистой и кожи отсутствовали.

Пациенту было рекомендовано дополнительное лабораторное обследование: клинический анализ крови, гемостазиограмма.

Через несколько часов пузырь начал вскрываться с выделением кровянистого содержимого. Полное опорожнение пузыря произошло к концу первых суток с момента его возникновения (рис. 2). Для профилактики вторичной инфекции больному были назначены полоскания полости рта с 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата. По результатам клинического анализа крови, гемостазиограммы патологии выявлено не было. Биопсия пузыря не проводилась в связи с быстрым самопроизвольным вскрытием элемента. С учетом клинического течения заболевания и результатов лабораторного исследования был выставлен клинический диагноз ангины буллезной геморрагической. Пациент был успокоен информацией о доброкачественной природе его заболевания и благоприятном прогнозе. Полная эпителизация без образования рубца наступила к 14-му дню заболевания. До момента заживления пациента беспокоили локальные боль и жжение, которые затрудняли прием пищи. Пациент был взят под дальнейшее динамическое наблюдение.



Рис. 1. Напряженный геморрагический пузырь на левой латеральной поверхности слизистой языка в дебюте заболевания  
Fig. 1. Tense hemorrhagic blister on the left lateral surface of the mucous membrane of the tongue in the debut of the disease

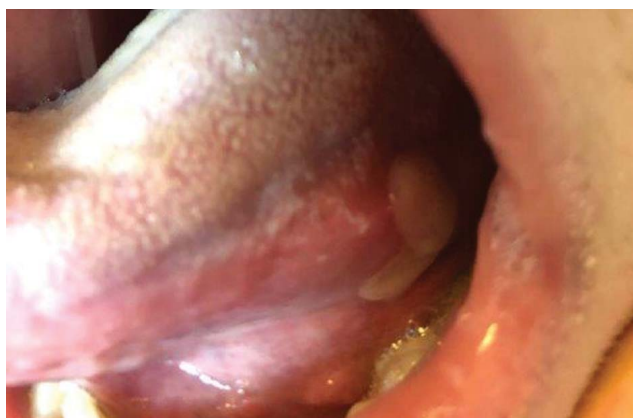


Рис. 2. Вскрывшийся пузырь к концу первых суток с момента его возникновения  
Fig. 2. Opened blister by the end of the first day since its inception

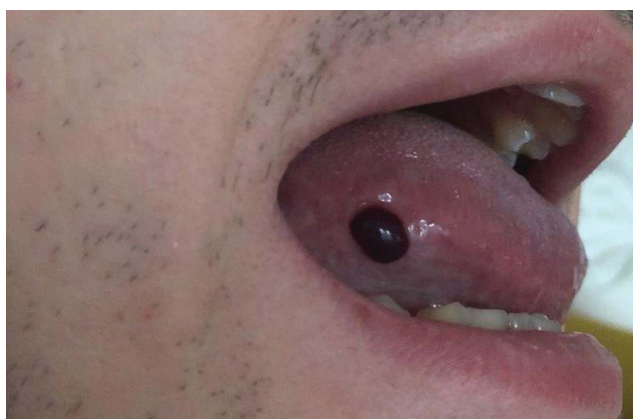


Рис. 3. Пузырь с геморрагическим содержимым на слизистой латеральной поверхности языка справа, возникший при рецидиве заболевания  
Fig. 3. Hemorrhagic blister on the mucous membrane of the right lateral surface of the tongue having appeared during the disease recurrence

ная эпителизация без образования рубца наступила к 14-му дню заболевания. До момента заживления пациента беспокоили локальные боль и жжение, которые затрудняли прием пищи. Пациент был взят под дальнейшее динамическое наблюдение.



Рецидив заболевания был отмечен 08.06.18 и характеризовался появлением напряженного пузыря диаметром 0,7 см с геморрагическим содержимым на слизистой латеральной поверхности языка справа (рис. 3). Возникновение пузыря через несколько минут после приема пищи сопровождалось незначительной локальной болью. При гистологическом исследовании интактного элемента был выявлен субэпителиальный пузырь, заполненный эритроцитами и нитями фибрина, с подлежащим воспалительным инфильтратом, состоящим преимущественно из мононуклеаров. Результат РПИФ (исследован биопат внешне неизмененного участка слизистой в соседней с очагом зоне) для выявления фиксации IgA, IgG, IgM, C3-фракции комплемента отрицательный. Таким образом, диагноз АБГ у данного пациента был подтвержден данными гистологического исследования и иммунофлюоресцентной микроскопии. После взятия биопсии на слизистой полости рта образовались дефекты темно-красного цвета, которые

полностью эпителизировались в течение нескольких дней без образования рубца. В настоящее время мы продолжаем наблюдение за пациентом.

На наш взгляд, описанный случай представляет интерес не только в связи с редкостью данного заболевания, но и рядом особенностей возникновения и течения АБГ у данного пациента: молодой возраст, отсутствие соматического отягощения, относительно длительный период эпителизации эрозии с сохраняющимися болью и жжением на протяжении 14 дней в дебюте заболевания, рецидивирующий характер заболевания с изменением локализации пузырей.

Во избежание терминологической путаницы мы предлагаем использовать для обозначения данного заболевания общепринятое международное название — «ангина буллезная геморрагическая».

Мы рекомендуем учитывать АБГ в повседневной дерматологической практике при проведении дифференциальной диагностики буллезных дерматозов на слизистой полости рта. ■

## Литература/References

1. Singh D., Misra N., Agrawal S., Misra P. Angina bullosa hemorrhagica. *BMJ Case Rep.* 2013. DOI: 10.1136/bcr-2012-008505
2. Balina P. L. Hemophlietosis bucal traumatica. *Rev Arg Dermatol.* 1933;17:194–196.
3. Paci K., Varman K. M., Sayed C. J. Hemorrhagic bullae of the oral mucosa. *JAAD Case Reports.* 2016 Nov;2(6):433–435.
4. Alberdi-Navarro J., Gainza-Cirauqui M. L., Prieto-Elias M., Aguirre-Urizar J. M. Angina bullosa hemorrhagica an enigmatic oral disease. *World J Stomatol.* 2015;4(1):1–7.
5. Kirtschig G., Happle R. Stomatopompholyx hemorrhagica. *JAAD.* 1994;31(5):804–805.
6. Скрипкин Ю. К. (ред.) Кожные и венерические болезни. Т. 3. М.: Медицина, 1996. [Skripkin Yu. K. (ed.) Skin and venereal diseases. Vol. 3. Moscow: Meditsina, 1996. (In Russ.)]
7. Данилевский Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф., Рахний Ж. И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: ОАО «Стоматология», 2001. 271 с. [Danilevskij N. F., Leont'ev V. K., Nesin A. F., Rakhnij Zh. I. Diseases of oral mucosa. Moscow: Stomatologiya, 2001. 271 p. (In Russ.)]
8. Боровский Е. В., Машкиллейсон А. Л. Заболевания слизистой полости рта и губ. М.: МЕДпресс, 2001. 320 с. [Borovskij E. V., Mashkillejson A. L. Diseases of oral mucosa and lips. Moscow: MEDpress, 2001. 320 p. (In Russ.)]
9. Глебова Л. И., Терехов Г. А., Фирфаров К. В. Пузырно-сосудистый синдром в практике врача стоматолога и терапевта. *Стоматолог-практик.* 2015;1:67–68. [Glebova L. I., Terekhov G. A., Phirpharov K. V. Bullous vascular syndrome in the practice of a therapist and a dentist. *Stomatolog-praktik.* 2015;1:67–68. (In Russ.)]
10. Serra D., Schonenberger de Oliveira H., Reis J. P., Vieira R., Figueiredo A. Angina bullosa hemorrhagica: a disorder to keep in mind. *EJD.* 2010;20(4):509–510.
11. Molano P. E., Luna S., Vasquez M. A. Angina bullosa hemorrhagica: a case report. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2017;28(2):422–432.
12. Punniyakodi R., Gurumani C., Thangaraj B. Angina bullosa hemorrhagica: report of two cases. *International Journal of Research in Dermatology.* 2017;3(1):155–157.
13. Hosain S. I., Bounds G., Stanford J. Angina bullosa hemorrhagica causing respiratory obstruction postoperatively. *Anaesthesia.* 1991;46:422.
14. Shashikumar B. M., Reddy R. R., Harish M. R. Oral hemorrhagic blister: An enigma. *Indian J Dermatol.* 2013;58:407.
15. Yayli S., Yayli A. Y. Angina bullosa hemorrhagica. *JDDG.* 2012;10(6):436–437.
16. Edwards S., Wilkinson J. D., Wojnarowska F. Angina bullosa hemorrhagica — a report of three cases and review of literature. *Clinical and Experimental Dermatology.* 1990;15:422–424.
17. Stephenson P., Lamey P.-J., Scully C., Prime S. S. Angina bullosa hemorrhagica: clinical and laboratory features in 30 patients. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology.* 1987;63:560–565.
18. Pahl C., Yarrow S., Stevenson N., Saeed N. R., Dyar O. Angina bullosa hemorrhagica presenting as acute upper airway obstruction. *British Journal of Anaesthesia.* 2004;92(2):283–286.
19. Beguerie J. R., Gonzalez S. Angina bullosa hemorrhagica: Report of 11 cases. *Dermatol Reports.* 2014;6(1):5282.
20. Rai S., Kaur M., Goel S. Angina bullosa hemorrhagica: Report of two cases. *Indian J Dermatol.* 2012;57(6):503.

### Информация об авторах

**Юрий Евгеньевич Боровиков\*** — врач-дерматовенеролог частной медицинской практики по дерматовенерологии; e-mail: bory70@list.ru  
**Юрий Константинович Букин** — главный врач ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи»

### Information about the authors

**Yuriy E. Borovikov\*** — Clinician, Dermatovenereology Doctor, Private Medical Practice in Dermatovenereology; email: bory70@list.ru  
**Yuriy K. Bukin** — Chief Doctor, Kaliningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-55-63>

# Вегетирующая пузырчатка: клинический случай

Карамова А. Э.<sup>\*</sup>, Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Нефедова М. А., Мамедова Е. С.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

**Цель.** Представление клинического случая редкого дерматоза — вегетирующей пузырчатки.

**Материалы и методы.** Проведено клиничко-лабораторное обследование женщины 32 лет, обратившейся с жалобами на высыпания, располагавшиеся преимущественно на слизистых оболочках и в складках кожи, в виде пузырей, пустул, эрозий и вегетаций. Выполнено цитологическое исследование мазка-отпечатка со дна эрозии, гистологическое исследование биоптатов кожи из очага поражения, иммунофлюоресцентное исследование биоптата, взятого из видимо непораженного участка кожи.

**Результаты.** Клинические проявления заболевания и результаты гистологического исследования соответствовали диагнозу вегетирующей пузырчатки, что подтверждалось обнаружением акантолитических клеток в мазке-отпечатке и депозитов IgG в межклеточных промежутках эпидермиса. К регрессу высыпаний привела пероральная терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки.

**Заключение.** Локализация и характер поражения кожи были типичными для вегетирующей пузырчатки. Проведенный комплекс гистологического и иммуноферментного исследований позволили подтвердить диагноз, а назначение адекватной терапии — добиться выраженного клинического улучшения. Описанный случай представлен в связи с редкостью данного дерматоза.

Ключевые слова: **буллезные дерматозы, вегетирующая пузырчатка, иммунофлюоресценция, системные глюкокортикостероиды, преднизолон**

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

Для цитирования: Карамова А. Э., Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Нефедова М. А., Мамедова Е. С. Вегетирующая пузырчатка: клинический случай. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):55–63.  
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-55-63>



# Pemphigus vegetans: A clinical case

Arfenya E. Karamova\*, Vadim V. Chikin, Lyudmila F. Znamenskaya, Maria A. Nefedova, Egana S. Mamedova

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

**Aim.** To present a clinical case of pemphigus vegetans, a rare form of dermatosis.

**Materials and methods.** A clinical and laboratory examination of a 32-year-old woman complaining of rash was carried out. The rash in the form of blisters, pustules, erosions and vegetating lesions was located mainly on the mucous membranes and skin folds. The list of performed examinations included a cytological study of a swab taken from the bottom of a lesion, a histological examination of skin biopsies from a lesion and an immunofluorescence study of biopsy specimens taken from an apparently non-affected skin area.

**Results.** The clinical manifestations of the disease and the results of the conducted histological examinations corresponded to the diagnosis of pemphigus vegetans. The diagnosis was confirmed by the presence of acantholytic cells in the swab and IgG deposits in the intercellular spaces of the epidermis. Oral therapy with prednisone at a dose of 1 mg/kg body weight per day led to regression of the rash.

**Conclusion.** In the investigated clinical case, the localization and nature of skin lesions were typical of pemphigus vegetans. The conducted histological and enzyme immunoassays confirmed the diagnosis, which allowed an adequate therapy to be selected. As a result, the patient demonstrated a pronounced clinical improvement. The described case is presented due to the rarity of this dermatosis.

**Keywords:** bullous dermatoses, pemphigus vegetans, immunofluorescence, systemic glucocorticosteroids, prednisolone

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

For citation: Karamova A. E., Chikin V. V., Znamenskaya L. F., Nefedova M. A., Mamedova E. S. Pemphigus vegetans: A clinical case. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):55–63. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-55-63>



■ **Вегетирующая пузырьчатка** — аутоиммунное буллезное заболевание кожи, развивающееся в результате продукции аутоантител к белкам десмосомального аппарата клеток эпидермиса и слизистых оболочек, вызывающих развитие акантолиза, характеризующееся формированием вегетаций на образующихся после вскрытия пузырей эрозиях [1]. Согласно международной классификации болезней ВОЗ 10-го пересмотра, вегетирующая пузырьчатка является вариантом пемфигуса.

Вегетирующая пузырьчатка — редкое заболевание. Так, при изучении 148 случаев пемфигуса вегетирующая пузырьчатка диагностирована лишь у 1 больной (0,7 %) [2]. В тех случаях, когда вегетирующую пузырьчатку рассматривают как вариант вульгарной, оценивается, что на ее долю приходится 1–2 % всех случаев [3]. Вегетирующая пузырьчатка чаще встречается в Северной Африке — до 9,1 % от числа больных вульгарным пемфигусом [4].

Заболевание выявляется преимущественно у женщин (гендерное соотношение: женщины/мужчины 4,66:1) и начинается в возрасте 40–60 лет (средний возраст дебюта болезни 48 лет) [4]. Тем не менее вегетирующая пузырьчатка может возникнуть у людей всех возрастных групп, включая детей [5–10]. От появления первых высыпаний вегетирующей пузырьчатки до установления диагноза проходит от 15 дней до 25 лет, в среднем — 2,29 ± 6,16 года [4].

Развитие пузырьчатки связано с продукцией аутоантител, направленных против различных белков десмосом. Связывание аутоантител с мишенями приводит к разрушению десмосомальных связей между кератиноцитами, что морфологически проявляется акантолизом с формированием внутриэпидермальных пузырей [11]. При вегетирующей пузырьчатке мишенями антител являются те же антигены, что и при вульгарной пузырьчатке — десмоглеины 1-го и 3-го типа. Антитела к десмоглеину 3-го типа ответственны за акантолиз в эпителии слизистых оболочек, тогда как антитела к десмоглеину 1-го типа вызывают акантолиз в эпидермисе. Присутствие обоих типов антител приводит к развитию акантолиза как в коже, так и в слизистых оболочках [12].

К отличиям вегетирующей пузырьчатки от вульгарной относят продукцию аутоантител, которые связываются с другими белками десмосом, такими как десмоколлина 1 и 2 и периплакин, что считается возможным объяснением особенностей клинических проявлений [13]. Различия клинической картины вегетирующей пузырьчатки и вульгарной объясняют также разным составом подклассов IgG-аутоантител, обнаруживаемых у больных этими заболеваниями. У больных вегетирующей пузырьчаткой преобладают IgG2 и IgG4 аутоантитела, у больных вульгарной пузырьчаткой максимальная активность принадлежит IgG1 и IgG4 аутоантителам. Предполагается, что клинические и гистологические проявления вегетирующей пузырьчатки связаны с более высокой концентрацией в очагах поражения подклассов IgG, активирующих комплемент [12].

Формирование вегетаций в области складок связано с развивающейся в условиях окклюзии и мацерации кожи бактериальной инфекцией [14–17]. Однако это не объясняет появления вегетирующих очагов поражения за пределами складок кожи. Предполагается также, что в развитии вегетаций играет роль Th-2-опосредо-

ванная иммунная реакция с участием IgG4–IgG2 типов аутоантител и цитокинов, в результате которой стимулируется пролиферация эпителия и активируется хемотаксис эозинофилов [12, 15].

Выделяют 2 типа вегетирующей пузырьчатки: вегетирующая пузырьчатка Нойманна и вегетирующая пузырьчатка Аллопо, названные по именам авторов, которые описали это заболевание (в 1876 и 1889 году соответственно) [3, 18]. Чаще встречается вегетирующая пузырьчатка Нойманна [4].

Вегетирующая пузырьчатка Нойманна манифестирует, как и вульгарная, с образования вялых пузырей, которые быстро вскрываются с образованием эрозий. Однако, в отличие от вульгарной пузырьчатки, на месте эрозий формируются гипертрофические грануляции, которые разрастаются и эволюционируют в вегетации, выделяющие серозную жидкость и гной. По краям эрозий начинается рост новых вегетаций, которые со временем становятся сухими, гиперкератотическими и растрескавшимися. Гистологические проявления вегетирующей пузырьчатки Нойманна характеризуются папилломатозом и акантозом с интраэпидермальными везикуляцией и супрабазальным акантолизом. Интраэпидермальные пустулы из нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов имеются в небольшом количестве или отсутствуют. Течение заболевания длительное, с частыми рецидивами.

Вегетирующая пузырьчатка Аллопо начинается с появления пустул, которые после вскрытия превращаются в инфицированные эрозии. Эти эрозии, увеличиваясь в числе и размерах, сливаются и постепенно становятся болезненными вегетирующими очагами с центробежным ростом [3, 19]. При пузырьчатке Аллопо, как и при пузырьчатке Нойманна, в очагах поражения обнаруживается акантоз, иногда с акантолизом, имеются многочисленные, в том числе крупные эозинофильные абсцессы, а также участки эозинофильного спонгиоза [20]. Вегетирующая пузырьчатка Аллопо имеет относительно доброкачественное течение с возможностью развития спонтанных ремиссий.

Выделение этих типов вегетирующей пузырьчатки считается условным, поскольку их развитие определяется, вероятно, индивидуальной реактивностью организма больных, а не действием различных патогенных стимулов [3, 21]. Иногда у одного больного одновременно могут сосуществовать проявления, характерные для обоих типов вегетирующей пузырьчатки, или они могут переходить один в другой [4, 16, 22]. В длительно существующих очагах поражения вегетирующей пузырьчатки гистологическая картина будет иметь признаки обоих типов заболевания [20]. R. Mergler и соавт. (2017) указывают, что не всегда клинические проявления вегетирующей пузырьчатки позволяют установить тип заболевания [1].

#### **Приводим наше наблюдение**

Большая Н., 32 лет, поступила в отделение круглосуточного стационара ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в сентябре 2018 года с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, подмышечных впадин и паховых складок, а также на слизистую оболочку полости носа, рта и на красной кайме губ, боли при приеме пищи и глотании. Считает себя больной с августа 2018 года, когда впервые отметила появление

высыпаний на слизистой оболочке полости рта в виде болезненных эрозий ярко-красного цвета. Начало заболевания связывает с экстракцией зубов, проводившейся за три недели до появления высыпаний, и приемом ципрофлоксацина.

Через несколько дней после возникновения эрозий отметила появление выраженной сухости и трещин красной каймы губ. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно использовала мазь Левомеколь с положительным эффектом в виде эпителизации трещин. Через 2 недели отметила распространение высыпаний на кожу волосистой части головы, слизистую оболочку полости носа, подмышечных впадин и паховых складок в виде зловонных эрозий с серозным и гнойным отделяемым. Впервые обратилась к врачу-дерматовенерологу в КДЦ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, где предполагались диагнозы «Многоформная экссудативная эритема? Вульгарная пузырчатка? Пиодермия?» и рекомендовано лечение в условиях стационара.

Патологический кожный процесс носил распространенный характер и локализовался на слизистой оболочке полости рта, носа, на красной кайме губ, на коже волосистой части головы, подмышечных впадин и паховых складок (рис. 1).

На красной кайме губ имелись глубокие трещины и плотные корки сероватого цвета, на слизистой оболочке полости носа — эрозии ярко-розового цвета

с обильным серозным отделяемым, геморрагические корки; на слизистой оболочке полости рта в области щек и на боковых поверхностях языка — эрозии ярко-красного цвета; на коже волосистой части головы — эритематозные очаги ярко-розового цвета, в пределах которых располагались пустулы, плотно прилегающие чешуйко-корки желтого цвета и обильное гнойное отделяемое. На коже в области подмышечных впадин — множественные эрозии ярко-розового цвета с мягкими зловонными вегетациями сероватого цвета на поверхности, сливающиеся в обширные очаги. На коже лобковой области и паховых складок, с переходом на кожу больших половых губ, имелись множественные эрозии ярко-красного цвета с вегетациями на поверхности, покрытые серым налетом. По краям эрозий отмечались обрывки эпидермиса беловато-серого цвета. Околоногтевой валик II пальца левой кисти застойно-красного цвета, с отеком.

По данным клинического анализа крови наблюдалась абсолютная и относительная эозинофилия, соответственно 1552 кл/мкл и 19 %. Другие показатели клинического анализа крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи — без отклонений.

При цитологическом исследовании мазка-отпечатка со дна эрозий слизистой оболочки полости рта обнаружены акантолитические клетки.

В результате исследования биоптата видимо неопределенной кожи с помощью непрямой реакции иммуно-



Рис. 1. Вегетирующая пузырчатка. Поражение красной каймы губ, слизистой оболочки рта и носа (А, Б), кожи волосистой части головы (В), подмышечных (Г) и паховых складок (Д)

Fig. 1. Pemphigus vegetans. Lesions of the red border of the lips, mucous membranes of the mouth and nose (A, B), the scalp (B), axillary (Г) and inguinal folds (Д)



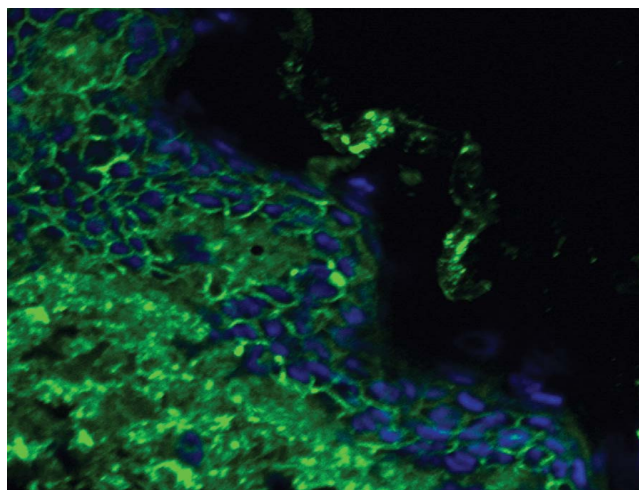


Рис. 2. Vegetирующая пузырчатка. Отчетливая фиксация IgG в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса (в виде «сетки»). Реакция иммунофлюоресценции,  $\times 600$

Fig. 2. Pemphigus vegetans. A distinct fixation of IgG in the intercellular spaces of all layers of the epidermis (in the form of a "grid"). Immunofluorescence reaction,  $\times 600$

флюоресценции выявлена ярко выраженная на всем протяжении отчетливая фиксация IgG в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса в виде «сетки» (рис. 2). Значимой фиксации IgA и IgM в структурах кожи не выявлялось. Наблюдавшаяся иммунофлюоресцентная картина соответствовала клиническому диагнозу акантолитической пузырчатки.

При гистологическом исследовании биоптата кожи, взятого с участка свежесформированного пузыря, выявлен крупный супрабазальный пузырь, в просвете которого определялись акантолитические клетки, фибрин, лейкоциты, эозинофилы (рис. 3А). В области пузыря воспалительные изменения в дерме были представлены диффузными лимфоцитарными инфильтратами с примесью эозинофильных гранулоцитов. Морфологические изменения соответствовали клиническому диагнозу акантолитической пузырчатки.

При гистологическом исследовании биоптата кожи, взятого из очага поражения с вегетациями, выявлен резко выраженный папилломатоз с формированием на одном из участков супрабазального пузыря, заполненного фибрином, лейкоцитами, эозинофилами, единичными акантолитическими клетками (по типу пустулы) (рис. 3Б). Воспалительные изменения в дерме в области пузыря были представлены, так же как и при первом гистологическом исследовании, диффузными лимфоцитарными инфильтратами с примесью эозинофильных гранулоцитов. Морфологическая картина соответствовала клиническому диагнозу вегетирующей пузырчатки.

На основании клинико-анамнестических данных, результатов цитологического, гистологического и иммунофлюоресцентного исследований установлен диагноз «Вегетирующая пузырчатка».

Проведено лечение преднизолоном в дозе 60 мг в сутки перорально (из расчета 1 мг на кг массы тела), бетаметазоном в дозе 1 мл внутримышечно № 1, офлоксацином в дозе 200 мг 2 раза в сутки внутривенно, калия и магния аспаргинатом по 1 таблетке 3 раза в день, кальция карбонатом + колекальциферолом по 1 таблетке 2 раза в день. На очаги поражения на красной кайме губ наносили крем мометазона. Очаги поражения обрабатывали раствором метиленового синего и хлоргексидина.

На 3-й день после начала терапии преднизолоном отмечена положительная динамика: прекратилось появление свежих пузырей, уменьшилось количество гнойного отделяемого в очагах поражения на коже волосистой части головы, наблюдалось отторжение корок на красной кайме губ. На 6-й день лечения началась эпителизация трещин на красной кайме губ, эрозий на слизистой оболочке полости рта и носа, отмечено уплощение вегетаций на коже подмышечных впадин и паховых складок. Полная эпителизация трещин на красной кайме губ, эрозий на слизистой оболочке полости рта и носа, а также регресс большинства вегетаций на коже подмышечных впадин и паховых складок отмечены на 20 день лечения. Через месяц после начала терапии отмечался полный регресс высыпаний,

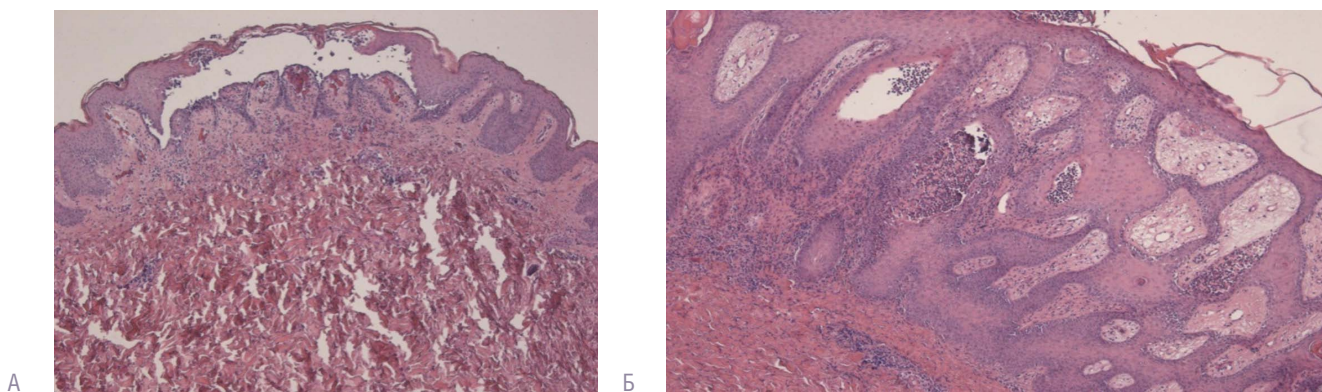


Рис. 3. Vegetирующая пузырчатка. Морфологическое исследование биоптата кожи со свежим пузырем (А). На одном из участков имеется крупный супрабазальный пузырь. В просвете пузыря акантолитические клетки, фибрин, лейкоциты, эозинофилы. Морфологическое исследование биоптата кожи из вегетирующего очага поражения (Б). Эпидермис резко утолщен с выраженным акантозом, папилломатозом, умеренным гиперкератозом, на одном из участков имеется супрабазальный пузырь по типу пустулы, заполненный фибрином, лейкоцитами, эозинофилами, единичными акантолитическими клетками, окраска гематоксилином-эозином,  $\times 50$

Fig. 3. Pemphigus vegetans. The morphological study of a skin biopsy specimen with a fresh blister (A). A large suprabasal blister is observed in one of the sites. The lumen of the blister demonstrate acantholytic cells, fibrin, leukocytes, eosinophils, single acantholytic cells. Hematoxylin eosin staining,  $\times 50$





Рис. 4. Регресс высыпаний вегетирующей пузырчатки на красной кайме губ, слизистых оболочках носа и полости рта, на волосистой части головы, подмышечной и паховой областях (А–Д) в процессе глюкокортикостероидной терапии  
 Fig. 4. Regression of pemphigus vegetans eruptions on the red border of the lips, mucous membranes of the nose and mouth, on the scalp, axillary and inguinal areas (A–D) during glucocorticosteroid therapy

на месте которых остались гиперпигментированные пятна (рис. 4).

Начато постепенное снижение дозы преднизолона, которая в мае 2019 года составила 20 мг в сутки. Появление свежих высыпаний не отмечается.

### Обсуждение

Локализация высыпаний у находившейся под нашим наблюдением пациентки (слизистая оболочка полости рта, подмышечные и паховые складки) была типичной для вегетирующей пузырчатки. Кроме того, характерным для вегетирующей пузырчатки является поражение красной каймы губ, которое также имелось у пациентки. Поражение полости рта обычно проявляется эрозиями и не отличается от вульгарной пузырчатки. Однако при вегетирующей пузырчатке возможны и другие проявления поражения полости рта: образование борозд и извилин на языке, придающих ему церебриформный вид, а также располагающиеся на красной кайме губ, деснах, твердом небе множественные белые бородавчатые папулы, трещины, эрозии и корки, формирующие картину «булыжной мостовой» [23]. Эрозии на слизистой оболочке полости рта и красной кайме губ могут сопровождаться резкой болезненностью и затруднением приема пищи. Описан случай потери массы тела больной вегетирующей пузырчаткой на 12 кг за 4 месяца болезни [23]. С самых первых описаний заболевания обсуждается связь развития болезни со

стоматологическими процедурами в полости рта [24]. У описанной нами пациентки первые проявления болезни в виде эрозивного поражения слизистой оболочки полости рта возникли после экстракции зубов.

Течение заболевания и клиническая картина у находившейся под нашим наблюдением пациентки, характеризовавшиеся дебютом заболевания в виде эрозий на слизистой оболочке полости рта, к которым в последующем присоединились эрозивные поражения кожи преимущественно крупных складок и вокруг естественных отверстий, эволюционировавшие в вегетирующие высыпания, соответствовали вегетирующей пузырчатке, описанной Нойманном. У больных вегетирующей пузырчаткой может также развиваться поражение ногтевого ложа и/или околоногтевых валиков [25]. Эритема и отечность ногтевого валика II пальца левой кисти наблюдались и у нашей пациентки.

Характер и излюбленная локализация высыпаний вегетирующей пузырчатки определяет список заболеваний кожи, с которыми требуется проводить дифференциальную диагностику: болезнь Хейли — Хейли, IgA-пузырчатка и паранеопластическая пузырчатка [23]. Затруднения в установлении диагноза возникают в случае ограниченных пустулезных высыпаний, особенно в начале болезни, когда локализация поражений может ограничиваться волосистой частью головы, пупочной областью, пальцами рук или ног, поражением ногтей. В таких случаях необходимо проводить дифференциальную диа-

гностику с бактериальными и микотическими поражениями кожи, пустулезным ладонно-подошвенным псориазом (*acrodermatitis continua Hallopeau*) с использованием лабораторных методов исследования.

Обнаружение акантолитических клеток при цитологическом исследовании мазка-отпечатка со дна эрозии у нашей пациентки позволило предположить диагноз акантолитической пузырчатки, подтвержденный иммунофлюоресцентным исследованием биоптата видимо неповрежденной кожи. Тем не менее депозиты IgG на клеточной поверхности кератиноцитов в эпидермисе являются характерным иммунофлюоресцентным признаком любого типа пемфигуса, за исключением IgA пузырчатки, поэтому иммунопатологическая картина вегетирующей пузырчатки может быть неотличима от вульгарной [26].

Признаки, отличающие вегетирующую пузырчатку от вульгарной, можно выявить при гистологическом исследовании, хотя на ранних сроках развития морфологические проявления этих заболеваний могут быть идентичными, ограничиваясь супрабазальным акантолизом. Однако полностью сформировавшиеся поражения вегетирующей пузырчатки будут гистологически проявляться акантозом и папилломатозом, иногда — с выраженной псевдоэпителиоматозной гиперплазией, и наличием интраэпидермальных эозинофильных абсцессов. Супрабазальный акантолиз может быть слабо выраженным или не определяться [20]. В биоптате кожи из вегетирующего очага поражения нашей пациентки были также обнаружены гиперплазия эпидермиса, папилломатоз, акантоз и интраэпидермальные микроабсцессы, выраженная степень везикуляции и большое количество эозинофильных гранулоцитов в воспалительном инфильтрате, которые являются признаками вегетирующей пузырчатки.

Часто у больных вегетирующей пузырчаткой выявляют эозинофилию крови, которая может достигать 5400 клеток/мм<sup>3</sup> [4]. У нашей пациентки также обнаружена эозинофилия (1552 клеток/мм<sup>3</sup>).

Среди осложнений вегетирующей пузырчатки наиболее частыми являются инфекционные. К самым частым инфекционным осложнениям относят поражения кожи, а наиболее тяжелым является сепсис, который может стать причиной летального исхода [4]. О тяжести вегетирующей пузырчатки свидетельствуют данные I. Zarea и соавт. (2011), которые отметили среди наблюдавшихся ими больных высокую долю смертности (17,64 %) и высокий уровень смертности (56,54 на 1000 пациентов в год) со средним временем выживаемости до наступления смерти  $103,88 \pm 13,6$  месяца ( $8,65 \pm 1,13$  года) [4].

Основой терапии больных вегетирующей пузырчаткой, как и вульгарной, являются системные глюкокор-

тикостероиды [27, 28], без применения которых заболевание может быстро привести к летальному исходу. В описанном в 1928 г. случае смерть пациента наступила примерно через 3–4 месяца от появления первых высыпаний вегетирующей пузырчатки в полости рта [24]. В другом случае смерть пациента наступила примерно через 10 месяцев после начала заболевания [29].

Доза системных глюкокортикостероидов назначается из расчета 1 мг на 1 кг/массы тела перорально. У находившейся под наблюдением пациентки доза преднизолона 1 мг/кг в сутки перорально также оказалась эффективна. В случае недостаточного эффекта при использовании системных глюкокортикостероидов рекомендуется включение в терапию иммунодепрессантов (азатиоприн, циклоспорин, циклофосфамид, микофенолатамофетил, дапсон и метотрексат), что может усилить эффект глюкокортикостероидов и ускорить достижение ремиссии [27, 28]. В случае появления резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии и развития нежелательных явлений предложено использовать экстракорпоральный фотофорез [30]. Для лечения ограниченных очагов вегетирующей пузырчатки предложено внутриочаговое введение кортикостероидов, после чего наблюдался быстрый регресс высыпаний [4, 31].

В случае наличия пустулезных высыпаний и развития инфекционных осложнений больным вегетирующей пузырчаткой может потребоваться системная и наружная антибактериальная терапия. При ограниченных высыпаниях показана эффективность 10-дневного курса терапии комбинированным препаратом амоксициллин + клавулановая кислота перорально в сочетании с обработкой очага поражения раствором риванола [31].

Снижение дозы системных глюкокортикостероидов больным вегетирующей пузырчаткой должно быть постепенным и медленным, так как высок риск развития рецидива болезни. Отмечено, что развитие рецидива вегетирующей пузырчатки в первые 30 месяцев после начала лечения отмечалось более чем у 80 % больных, и у половины больных рецидив развился в течение первого года терапии [4]. Продолжительность клинической ремиссии в случае развития рецидива составляла в среднем 23 месяца.

### Заключение

Описанный случай представлен в связи с редкостью данного дерматоза. Локализация и характер поражения кожи были типичными для вегетирующей пузырчатки. Проведенный комплекс гистологического и иммуноферментного исследований позволил подтвердить диагноз, а назначение адекватной терапии — добиться выраженного клинического улучшения. ■

## Литература/References

1. Mergler R., Kerstan A., Schmidt E. et al. Atypical clinical and serological manifestation of pemphigus vegetans: a case report and review of the literature. *Case Report Dermatol.* 2017;9:121–130.
2. Uzun S., Durdu M., Akman A. et al. Pemphigus in the mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol.* 2006;45:523–528.
3. Ruocco V., Ruocco E., Caccavale S. et al. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol.* 2015;33(4):471–476.
4. Zaraq I., Sellami A., Bouguerra C. et al. Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1160–1167.
5. Mahé A., Flagueul B., Cissé I. et al. Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol.* 1996;134:114–119.
6. Morelli J. G., William M., Weston M. D. Childhood immunobullous disease following a second organ transplantation. *Pediatr Dermatol.* 1999;3:205–207.
7. Weston W. L., Friednash M., Hachimoto T. et al. A novel childhood pemphigus vegetans variant of intra-epidermal neutophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:635–637.
8. Wananukul S., Prongprasit P. Childhood pemphigus. *Int J Dermatol.* 1999;38:29–35.
9. Sillevs Smitt J. H., Mulder T. J., Albeda F. W., Van Nierop J. C. Pemphigus vegetans in a child. *Br J Dermatol.* 1992;127:289–291.
10. Базаев В. Т., Цебоева М. Б., Царуева М. С., Джанаев М. Ф. Вегетирующая пузырчатка, имитирующая рак кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(3):146–150. [Bazaev V. T., Tseboeva M. B., Tsarueva M. S., Dzhanaev V. F. Pemphigus vegetans imitating skin cancer. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2017;20(3):146–150. (In Russ.)]
11. Joly P., Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol.* 2011;29:432–436.
12. Hashizume H., Iwatsuki K., Takigawa M. Epidermal antigens and complement-binding anti-intercellular antibodies in pemphigus vegetans, Hallopeau type. *Br J Dermatol.* 1993;129:739–743.
13. Hashimoto K., Hashimoto T., Higashiyama M. et al. Detection of anti-desmocollins I and II autoantibodies in two cases of Hallopeau type pemphigus vegetans by immunoblot analysis. *J Dermatol Sci.* 1994;7(2):100–106.
14. Ma D. L., Fang K. Hallopeau type of pemphigus vegetans confined to the right foot: case report. *Chin Med J.* 2009;122(5):588–590.
15. Monshi B., Marker M., Feichtinger H. et al. Pemphigus vegetans — immunopathological findings in a rare variant of pemphigus vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:179–183.
16. Serwin A. B., Bokinić E., Chodynica B. Pemphigus vegetans in a patient with lung cancer. *Dermatol Online J.* 2005;11:13.
17. Nanda S., Grover C., Garg V. K., Reddy B. S. Pemphigus vegetans of hallopeau. *Indian J Dermatol.* 2005;50:166–167.
18. Jansen T., Messer G., Meurer M., Plewig G. Pemphigus vegetans Eine historische Betrachtung. *Hautarzt.* 2001;52:504–509.
19. Ahmed A. R. Clinical features of pemphigus. *Clin Dermatol.* 1983;1:13–21.
20. Mascaro J. M. Jr. Histological and immunofluorescence diagnosis of autoimmune blistering diseases. In: Murrell D. F. (ed.) *Blistering diseases: clinical features, pathogenesis, treatment.* Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag, 2015. P. 161–191.
21. Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2012. 144 с. [Samtsov A. V., Belousova I. E., Bullosa Dermatoses. Saint Petersburg: KOSTA, 2012. 144 p. (In Russ.)]
22. Markopoulos A. K., Antoniadis D. Z., Zaraboukas T. Pemphigus vegetans of the oral cavity. *Int J Dermatol.* 2006;45:425–428.
23. Mendes-Bastos P., Amaro C., Fernandes C. Cobblestone mouth: an exuberant oral presentation of pemphigus vegetans. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:72–73.
24. Халецкая А. М. Pemphigus vegetans, связанный с сапрофитной микрофлорой полости рта. *Русский Вестник Дерматологии.* 1928;VI(2):148–154. [Khaletskaya A. M. Pemphigus vegetans associated with saprophytic microflora of the oral cavity. *Russian Bulletin of Dermatology.* 1928;VI(2):148–154. (In Russ.)]
25. Sukakul T., Varothai S. Chronic paronychia and onychomadesis in pemphigus vegetans: an unusual presentation in a rare autoimmune disease. *Case Rep Med.* 2018 Jan 11;2018:5980937.
26. Hertl M., Jedlickova H., Karpati S. et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment — guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):405–414.
27. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Federal clinical guidelines. *Dermatovenereology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections.* Moscow: Delovoy Ekspres, 2016. 768 p. (In Russ.)]
28. Hammers C., Schmidt E., Borradori L. Pemphigus vegetans. In: Katsambas A., Lotti T., Dessinioti C., D'Erme A. (eds) *European Handbook of Dermatological Treatments.* Heidelberg: Springer, 2015. P. 701–705.
29. Морейкис И. М., Медведева И. И. Случай вегетирующей пузырчатки с резкой задержкой хлоридов и понижением функциональной способности почек. *Русский вестник дерматологии.* 1927;V(6):576–582. [Moreykyis I. M., Medvedeva I. I. The case of vegetative pemphigus with a sharp delay of chlorides and a decrease in the functional ability of the kidneys. *Russian Bulletin of Dermatology.* 1927;V(6):576–582 (In Russ.)]
30. Kaiser J., Kaatz M., Elsner P., Ziemer M. Complete remission of drug-resistant Pemphigus vegetans treated by extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:843–844.
31. Çetinarslan T. S., Ermertcan A. T., Temiz P., Kurutepe S. Pemphigus vegetans arising in umbilicus: Successful clearance with intralesional steroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84:522.

### **Информация об авторах**

**Арфеня Эдуардовна Карамова\*** — к.м.н., заведующая отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: karamova@cnikvi.ru

**Вадим Викторович Чикин** — д.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Людмила Федоровна Знаменская** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Мария Андреевна Неведова** — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Егана Санановна Мамедова** — врач-дерматовенеролог отдела диагностики и терапии распространенных дерматозов Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Information about the authors**

**Arfenya E. Karamova\*** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: karamova@cnikvi.ru

**Vadim V. Chikin** — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Lyudmila F. Znamenskaya** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Maria A. Nefedova** — Junior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Egana S. Mamedova** — Dermatovenereologist, Department of the Diagnosis and Therapy of Common Dermatoses, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation



<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-64-67>

# Случай онихоматрикомы у женщины 53 лет

Лищук С. В., Катунина О. Р.\*, Дубова Е. А., Павлов К. А.

Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России  
123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

В статье представлено наблюдение случая редкой опухоли ногтевого матрикса — онихоматрикомы — у женщины 53 лет.

**Ключевые слова:** коррекция мимических морщин, инкоботулоксин А, варианты восстановления БТА, персонификация методики ботулинотерапии, применение различных разведений БТА

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

**Для цитирования:** Лищук С. В., Катунина О. Р., Дубова Е. А., Павлов К. А. Случай онихоматрикомы у женщины 53 лет. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):64–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-64-67>

# The case of onychomatricoma in a 53-year-old woman

Sergey V. Lishchuk, Oksana R. Katunina\*, Elena A. Dubova, Konstantin A. Pavlov

---

Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center,  
Federal Medical and Biological Agency of Russia  
Marshalla Novikova str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation

This paper presents a case of onychomatricoma — a rare tumour of the nail matrix — in a 53-year-old woman.

**Keywords:** **mimic wrinkle correction, incobotulinumtoxin A, BTA restoration options, botulinum toxin therapy individualization, application of various BTA dilutions**

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

**For citation:** Lishchuk S. V., Katunina O. R., Dubova E. A., Pavlov K. A. The case of onychomatricoma in a 53-year-old woman. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):64–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-64-67>

---

■ Дифференциальная диагностика новообразований кожи является сложной задачей. Сложность диагностики обусловлена многообразием опухолей кожи и сходством клинических проявлений опухолей различного гистогенеза.

Онихоматрикома — это редкая доброкачественная опухоль из клеток матрикса ногтя — участка эпителия ногтевого ложа, расположенного под корневой частью пластинки ногтя, за счет деления клеток которого происходит рост ногтя. Существует также мнение, что онихоматрикома является соединительнотканной гамартомой, имитирующей структуры матрикса ногтя [1]. Впервые онихоматрикома была описана R. Varan и A. Kint в 1992 году [2]. На сегодняшний день, по данным разных авторов, описано от 31 до 80 случаев онихоматрикомы. Лечение онихоматрикомы хирургическое. Приводим клиническое наблюдение случая онихоматрикомы.

Пациентка М., 53 лет, в июне 2018 года обратилась в частное медицинское учреждение с жалобами на образование в области основания ногтевой пластины I пальца правой кисти. Со слов пациентки образование появилось около 5 лет назад после травмы пальца. При осмотре обнаружено полиповидное утолщение кожи в области проксимального края ногтевой пластины. Окраска кожи в области полиповидного утолщения не изменялась. Ногтевая пластина I пальца была желтого цвета, утолщена по всей длине, наблюдалась ее деформация за счет формирования вертикальных бороздок и полос. Субъективных ощущений пациентка не отмечала. Необходимо отметить, что ранее несколько раз пациентка получала терапию по поводу лечения онихомикоза. Однако при неоднократном повторном микроскопическом исследовании соскоба ногтевой пластины фрагментов мицелия гриба не было обнаружено. Пациентке был установлен клинический диагноз «Акральная фиброкератома, ониходистрофия I пальца правой кисти», проведено удаление ногтевой пластины с последующим хирургическим иссечением образования под местной анестезией ультракаином.

Гистологически образование было представлено сосочковидными разрастаниями плотной фиброзиро-

ванной соединительнотканной стромы, выстланными несколькими рядами кубовидных эпителиальных клеток матрикса ногтя (рис. 1). Между коллагеновыми пучками обнаруживались полнокровные сосуды. Обнаруженные гистологические изменения соответствовали картине онихоматрикомы.

### Обсуждение

Диагностика онихоматрикомы представляет трудную задачу для дерматологов в силу того, что это образование наблюдается достаточно редко. В ряде описанных в литературе случаев авторы сообщают о локализации онихоматрикомы под ногтевой пластиной, что требует полного или частичного отделения ногтевой пластины для получения биопсийного материала. Кроме того, морфологическая диагностика онихоматрикомы может быть затруднена в связи с тем, что на исследование могут быть доставлены фрагментированные образцы ткани с артериальными повреждениями. Некоторые авторы отмечают, что онихоматрикома чаще возникает у женщин среднего возраста с пиком заболеваемости в пятом десятилетии жизни [3], другие авторы считают, что у лиц мужского и женского пола онихоматрикома развивается с одинаковой частотой [4]. Полагают, что онихомикоз может быть предрасполагающим фактором для возникновения онихоматрикомы (реактивная теория поражения), с другой стороны, онихоматрикома также может считаться предрасполагающим фактором для развития онихомикоза. В литературе описаны случаи сочетания онихоматрикомы с онихомикозом [5], а также приводятся сообщения о необычных клинических проявлениях этой опухоли, например в виде кожного рога или продольной меланонихии [6].

Клинически онихоматрикомы дифференцируют с онихомикозом, фиброкератомой, околоногтевой фибромой, плоскоклеточной карциномой, болезнью Боуэна, обыкновенной бородавкой, продольной меланонихией, остеохондромой. Гистологически онихоматрикома может иметь сходство с фиброкератомой и околоногтевой фибромой.

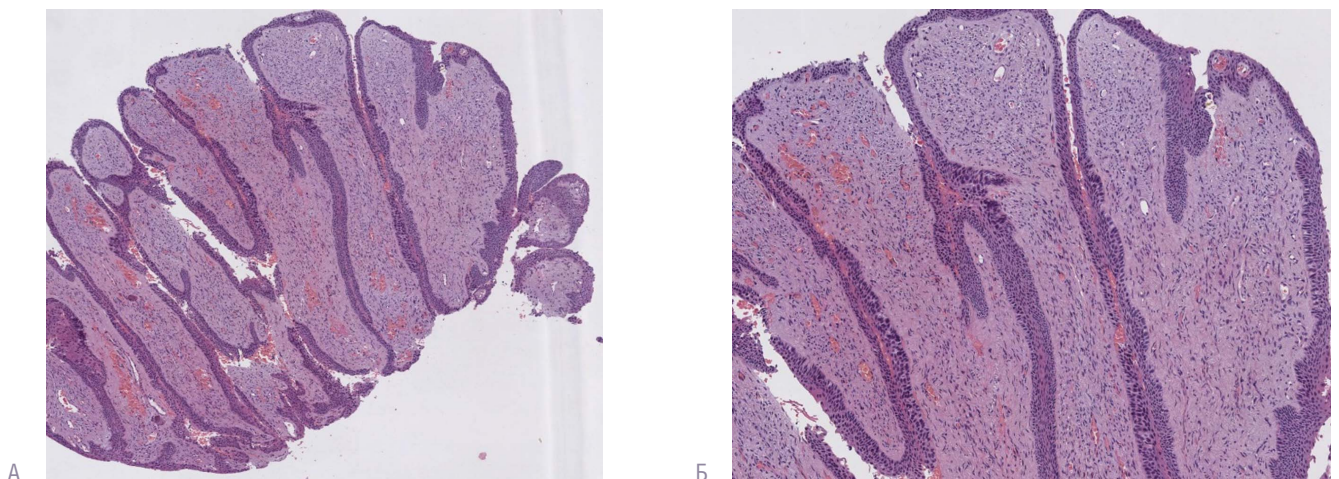


Рис. 1. Сосочковидные разрастания онихоматрикомы, образованные фиброзированной соединительнотканной стромой, выстланы несколькими рядами эпителиальных клеток матрикса ногтя

Fig. 1. Papillary-like growth areas of onychomatricoma, which are formed by a fibrotic connective tissue stroma, are lined with several layers of epithelial cells of the nail matrix

**Заключение**

Описанное наблюдение представляет клинический интерес, поскольку является редкой патологией кожи. В настоящее время онихоматрикома остается плохо изученной опухолью, в России случаи онихоматрикомы не описаны. В связи с медленным ростом и отсутствием

субъективных ощущений пациенты могут обращаться к врачу через несколько лет от момента появления. Несмотря на то что онихоматрикома изначально считалась доброкачественным поражением ногтей, некоторые авторы предполагают, что злокачественный потенциал этой опухоли не может быть полностью исключен. ■

**Литература/References**

1. Perrin C., Goettmann S., Baran R. Onychomatricoma: clinical and histopathologic findings in 12 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(4 Pt 1):560–564.
2. Baran R., Kint A. Onychomatricoma. Filamentous tufted tumour in the matrix of a funnel-shaped nail: a new entity (report of three cases). *Br J Dermatol.* 1992;126:510–515.
3. Kint A., Baran R., Geerts M. L. The onychomatricoma: An electron microscopic study. *J Cutan Pathol.* 1997;24(3):183–188.
4. Tosti A., Piraccini B. M., Calderoni O., Fanti P. A., Cameli N., Varrotti E. Onychomatricoma: report of three cases, including the first recognized in a colored man. *Eur J Dermatol.* 2000;10:604–606.
5. Fayol J., Baran R., Perrin C., Labrousse F. Onychomatricoma with misleading features. *Acta Derm Venereol.* 2000;80:370–372.
6. Di Chiacchio N., Tavares G. T., Padoveze E. H., Bet D. L., Di Chiacchio N. G. Onychomatricoma. *Surg Cosmet Dermatol.* 2013;5(1):10–14.

**Информация об авторах**

**Сергей Владимирович Лищук** — к.м.н., заведующий Государственным научным центром Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России

**Оксана Рахимовна Катунина\*** — д.м.н., врач-патологоанатом Государственного научного центра Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России; тел.: +7 (916) 540-17-30; e-mail: o.katunina@rambler.ru

**Елена Алексеевна Дубова** — д.м.н., врач-патологоанатом Государственного научного центра Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России

**Константин Анатольевич Павлов** — к.м.н., врач-патологоанатом Государственного научного центра Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России

**Information about the authors**

**Sergey V. Lishchuk** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia

**Oksana R. Katunina\*** — Dr. Sci. (Med.), Pathologist, Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: +7 (916) 540-17-30; e-mail: o.katunina@rambler.ru

**Elena A. Dubova** — Dr. Sci. (Med.), Pathologist, Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia

**Konstantin A. Pavlov** — Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia



<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-68-73>

# Клинические случаи осложненного течения первичной сифиломы

Евсеева А. Л.<sup>1</sup>, Кошкин С. В.<sup>1\*</sup>, Рябова В. В.<sup>1</sup>, Коврова О. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

<sup>2</sup> Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер 610000, Российская Федерация, г. Киров, ул. Семашко, д. 2а

Представлено два клинических случая осложненного течения первичного периода сифилиса. Внимания заслуживает именно злокачественное течение твердого шанкра, что может вызвать определенные диагностические трудности.

Ключевые слова: **первичная сифилома, фимоз, парафимоз**

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

Для цитирования: Евсеева А. Л., Кошкин С. В., Рябова В. В., Коврова О. С. Клинические случаи осложненного течения первичной сифиломы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):68–73. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-68-73>

# Clinical cases of a complicated course of the primary period of syphilis

Anna L. Evseeva<sup>1</sup>, Sergey V. Koshkin<sup>1\*</sup>, Vera V. Ryabova<sup>1</sup>, Olga S. Kovrova<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Karla Marksa str., 112, Kirov, 610027, Russian Federation

<sup>2</sup> Kirov Regional Dermatology Hospital  
Semashko str., 2a, Kirov, 610000, Russian Federation

Two clinical cases of a complicated course of the primary period of syphilis are present. Attention deserves the severity of the clinical picture of a solid chancre, which could cause certain diagnostic difficulties.

Keywords: **chancre, phymosis, paraphymosis**

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

For citation: Evseeva A. L., Koshkin S. V., Ryabova V. V., Kovrova O. S. Clinical cases of a complicated course of the primary period of syphilis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(2):68–73. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-68-73>

---

■ Сифилис — хроническое системное инфекционное заболевание с последовательной сменой стадий болезни, вызываемое *Treponema pallidum*. Заболевание может поражать практически все органы и системы организма, часто имитируя другие болезни [1, 2].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 6 миллионов новых случаев заражения сифилисом. За последние десятилетия изменилась клиническая картина и характер течения заболевания, возросла частота латентных форм, увеличился удельный вес нейро- и висцерального сифилиса. Помимо этого, наблюдается увеличение частоты атипичных и осложненных форм твердого шанкра, что обуславливает сложность диагностики и приводит к диагностическим ошибкам, несвоевременному выявлению, распространению заболевания и неадекватному лечению больных [3, 4].

Клиническим проявлением первичного периода сифилиса является твердый шанкр, возникающий в месте внедрения спирохеты. В результате травматизации или в случае присоединения вторичной инфекции (пиококковая, иногда фузоспиреллезная флора — симбиоз палочек Плаута и спирохет Венсана) могут развиваться осложнения первичной сифиломы [5, 6]. Как правило, осложнения твердого шанкра развиваются на фоне ослабления защитных сил организма (хронические заболевания, алкоголизм). У мужчин шанкр осложняется фимозом и парафимозом. В первом случае наблюдается яркая гиперемия, болезненность, гнойное отделяемое, выраженный отек крайней плоти, в результате чего половой член приобретает колбовидную форму, крайняя плоть за головку члена не заворачивается. В некоторых случаях через отечные ткани можно пропальпировать твердый шанкр. В случае попытки пациента самостоятельно обнажить головку может возникнуть парафимоз. Головка полового члена остается обнаженной и сдавлена кольцом резко отечной и воспаленной крайней плоти [2, 7]. Парафимоз следует рассматривать как чрезвычайную ситуацию, которая приблизительно у трети пациентов требует хирургического вмешательства (проведения циркумцизии) [8].

Приводим первое наблюдение из клинической практики.

Пациент П. 1972 г. р. (39 лет) поступил в стационар 16.03.2012.

На момент поступления предъявлял жалобы на высыпания в области половых органов.

Из анамнеза заболевания: около месяца назад отметил увеличение паховых лимфоузлов, в связи с чем обратился амбулаторно к хирургу по месту жительства. Хирургическая патология была исключена, пациент направлен на консультацию к дерматовенерологу по месту жительства. Обследован в поликлинике Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера (КОККВД), при осмотре на головке полового члена обнаружены 2 эрозии округлой формы до 1 см в диаметре со скудным серозным отделяемым, методом темнопольной микроскопии в отделяемом эрозий обнаружена *Tr. pallidum* от 15.03.2012, направлен на стационарное лечение в венерологическое отделение. Антибиотики в течение последнего года не принимал. Самостоятельно использовал примочки с настоем ромашки, без положительного эффекта. Со слов пациента ранее обследование проходил примерно 2 года назад.

Из анамнеза жизни: разведен, сожительствует с гражданкой Д. 27 лет (обследована, Диагноз: А51.3. вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек от 16.03.2012); помимо этого отмечает случайные половые контакты.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, ангина.

Аллергические реакции, непереносимость лекарственных средств, ВИЧ, туберкулез, гепатиты А, В, С, гемотрансфузии, ОКИ, малярия, корь, ранее перенесенные ИППП — отрицает. ФЛГ от 28.01.2015 в норме.

Вредные привычки: курит, регулярно употребляет алкоголь.

Объективное состояние на момент поступления без особенностей.

Локальный статус на момент поступления в стационар: волосы не разрезаны, кожные покровы свободны от специфических высыпаний, наружные половые органы развиты правильно. Головка полового члена обнажена, сдавлена кольцом резко отечной и воспаленной крайней плоти, не закрывается. На головке 2 эрозии диаметром 5 и 7 мм, ярко-красного цвета, округлой формы. Паховые лимфоузлы увеличены справа до 2,5 см в диаметре, слева — до 1 см. При пальпации безболезненные, плотные, не спаяны между собой и с окружающими тканями, кожа над ними не изменена.

Обследование в стационаре:

Лабораторные исследования: в общем анализе крови от 19.03.2012 СОЭ — 45 мм/ч, остальные показатели — в пределах нормы. В общем анализе мочи от 19.03.2012 патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови — билирубин 8,31 ммоль/л; АСТ — 82,1 Ед/л; АЛТ — 204,9 Ед/л; ЩФ — 885 Ед/л. Кал на я/г от 19.03.2012: я/г не обнаружены. Мазок на *N. gon.* и *Tr. vaginalis* от 16.03.2012: не обнаружены; лейкоциты 0–1 в п/зр.

Серологическое обследование при поступлении: реакция микропреципитации (РМП) 4+ (резкоположительная), титр 1:32 от 20.03.2012; ИФА IgG от 20.03.2012: 4+ (резкоположительная), ИФА IgM от 20.03.2012: обнаружены антитела к *Tr. pallidum*.

На основании клинических данных и лабораторных исследований установлен диагноз: А51.0. Первичный сифилис половых органов. Сифилитический шанкр. Парафимоз. Паховый лимфаденит. Обнаружена *Tr. pallidum* от 15.03.2012.

Назначено специфическое противосифилитическое лечение: натриевая соль бензилпенициллина по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки в/м в течение 10 дней [9]. Температурная реакция на начало лечения 40,0 °С.

Консультация уролога от 17.03.2012: диагноз: парафимоз на фоне основного заболевания. Перевод в урологическое отделение для хирургического вмешательства (препуциотомия) с назначенным специфическим лечением.

22.03.2012 переведен из урологического отделения в КОККВД в удовлетворительном состоянии на долечивание бензилпенициллином по схеме. Жалоб при поступлении не предъявляет. Консультирован специалистами (невролог, окулист) — специфической патологии не выявлено; консультация терапевта от 22.03.2012: диагноз: гепатит неуточненный. Рекомендовано: Гептрал в/в 400 мг № 10; консультация терапевта по месту жительства после выписки.



Рис. 1. Первичная сифилома. Парафимоз. Паховый лимфаденит  
Fig. 1. Primary syphiloma. Paraphimosis. Inguinal lymphadenitis



Рис. 2. Первичная сифилома. Парафимоз. Паховый лимфаденит  
Fig. 2. Primary syphiloma. Paraphimosis. Inguinal lymphadenitis

Общая курсовая доза 60 000 000 ЕД бензилпенициллина. Лечение перенес удовлетворительно. Получил полный курс специфического лечения [9].

При осмотре на момент выписки из стационара: состояние удовлетворительное. Кожные покровы свободны от специфических высыпаний: наружные проявления сифилиса полностью разрешились.

При выписке рекомендовано: клиничко-серологический контроль у дерматовенеролога по месту жительства [9].

Второй клинический случай.

Пациент Д. 1959 г.р. (57 лет) поступил в стационар 11.03.2016.

На момент поступления предъявлял жалобы на высыпания в области половых органов, на коже туловища.

Из анамнеза заболевания: отек крайней плоти заметил примерно 2 месяца назад, к врачу не обращался, самостоятельно не лечился. Около месяца назад появилась сыпь на коже туловища и конечностей. Обратился к дерматовенерологу по месту жительства, направлен в поликлинику КОККВД для уточнения диагноза. При осмотре в поликлинике КОККВД — на коже туловища розеолезные высыпания, единичные папулы на ладонях и подошвах, фимоз. РПМ (4+) от 04.03.2016, титр 1:64, ИФА IgM: обнаружены антитела к *Tr. pallidum* от 04.03.2016, РИФ (4+) от 04.03.2016. Направлен на стационарное лечение в венерологическое отделение. Со слов пациента ранее обследование проходил около 2 лет назад, когда был госпитализирован в терапевтический стационар по поводу пневмонии.

Из анамнеза жизни: холост. Проживает один, постоянной половой партнерши не имеет.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, пневмония, аппендэктомия в 1981 г.

Аллергологический анамнез спокоен. Непереносимость лекарственных средств отрицает. ВИЧ, туберкулез, гепатиты А, В, С, гемотрансфузии, ОКИ, малярия, ранее перенесенные ИППП — отрицает. ФЛГ № 109 от 26.02.2016 в норме.

Вредные привычки: курит, алкоголь употребляет по праздникам.

Объективное состояние на момент поступления без особенностей.

Локальный статус на момент поступления в стационар: волосы не разрежены, на коже груди, живота, боковых поверхностей туловища наблюдаются множественные пятна розово-красного цвета до 0,7 см в диаметре, не возвышающиеся над поверхностью кожи, без шелушения, склонности к слиянию и группировке, при надавливании — пятно бледнеет. На коже ладоней и подошв единичные плоские папулезные элементы буро-красного цвета до 0,5 см в диаметре с шелушением по периферии («воротничок» Биетта). Наружные половые органы развиты правильно. Выражена гиперемия и инфильтрация кожи лобка, мошонки и паховых складок. Крайняя плоть резко отечна, инфильтрирована, головка полового члена не открывается. Паховые лимфоузлы увеличены до 1 см с обеих сторон. При пальпации безболезненные, плотные, не спаяны между собой и с окружающими тканями, кожа над ними не изменена.

Обследование в стационаре:

Лабораторные исследования: в общем анализе крови от 14.03.2016 СОЭ — 56 мм/ч, остальные показатели — в пределах нормы. В общем анализе мочи от 15.03.2016 патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови — билирубин 12,51 ммоль/л; АСТ — 17,7 Ед/л; АЛТ — 22,8 Ед/л; ЩФ — 81,2 Ед/л. Кал на я/г от 16.03.2016: я/г не обнаружены. Мазок на *N. gon.* и *Tr. vaginalis* от 11.03.2016: не обнаружены; лейкоциты 0–1 в п/зр.

Серологические исследования при поступлении: РМП 4+, титр 1:64 от 15.03.2016; ИФА IgG от 15.03.2016: 4+, ИФА IgM от 15.03.2016: обнаружены антитела к *Tr. pallidum*.

На основании клинических данных и лабораторных исследований установлен диагноз: А51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек (розеолезно-



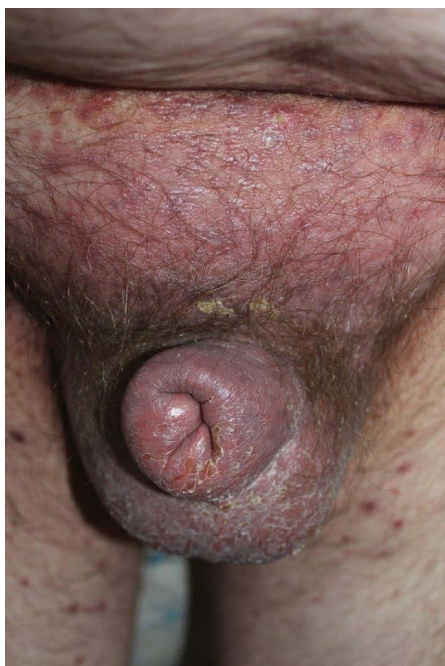


Рис. 3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. Остатки твердого шанкра. Фимоз  
Fig. 3. Secondary syphilis of the skin and mucous membranes. Remains of a chancre. Phimosis

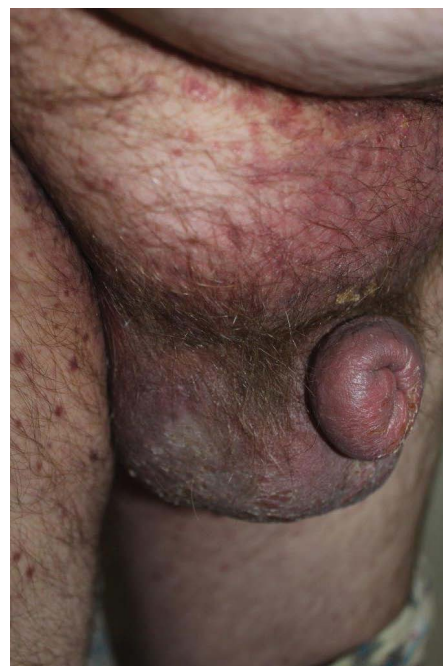


Рис. 4. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. Остатки твердого шанкра. Фимоз  
Fig. 4. Secondary syphilis of the skin and mucous membranes. Remains of a chancre. Phimosis

папулезная сыпь). Остатки твердого шанкра. Фимоз. Паховый лимфаденит.

Назначено специфическое противосифилитическое лечение: натриевая соль бензилпенициллина по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки в/м в течение 28 дней [3]. Температурная реакция на начало лечения 39,8 °С.

Консультирован специалистами (невролог, окулист, терапевт) — специфической патологии не выявлено (13.03.2016).

Общая курсовая доза 168 000 000 ЕД бензилпенициллина. Лечение перенес удовлетворительно. Получил полный курс специфического лечения [3].

При осмотре на момент выписки из стационара: состояние удовлетворительное. Кожные покровы свободны от специфических высыпаний: наружные проявления сифилиса полностью разрешились.

Серологические обследования при выписке из стационара: РМП 4+, титр 1:16 от 06.04.2016; ИФА IgG от 06.04.2016: 4+, ИФА IgM от 06.04.2016: антитела к *Tr. pallidum* не обнаружены.

При выписке рекомендовано: клинико-серологический контроль у дерматовенеролога по месту жительства [3].

### Заключение

Хочется обратить внимание на то, что, несмотря на определенные успехи в мероприятиях по профилактике сифилиса, включающих санитарно-просветительскую работу, скрининг отдельных групп населения, подверженных повышенному риску инфицирования [3], диспансеризацию населения, имеют место случаи осложненного течения первичного сифилиса. В обоих представленных случаях осложнения возникли не спонтанно, а в результате невнимательного отношения к собственному здоровью, игнорирования клинических признаков заболевания, попыток самолечения. Распространение сифилитической инфекции можно предупредить, используя относительно простые мероприятия в рамках охраны здоровья населения, регламентированные контрольно-действующими документами (Приказ МЗ РФ № 291 от 30.07.2001 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем»).

Приведенные случаи, возможно, привлекут внимание к проблеме сифилиса не только дерматовенерологов, но и врачей других специальностей, например урологов и хирургов. ■

## Литература/References

1. Вольф К., Голдсмит Л. А., Кац С. И., Джилкрест Б. А., Паллер Э. С., Леффель Д. Дж. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Т. 3. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, 2013. С. 2129–2154. [Wolff K., Goldsmith L. A., Katz S. I., Gilchrist B. A., Paller A. S., Lef-fell D. J. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Vol. 3. Moscow: Izdatelstvo Panfilova; BINOM; 2013. P. 2129–2154. (In Russ.)]
2. Тарасенко Г. Н., Артемьев Е. М. Фагеденический шанкр: слу-чай из практики. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(1):62–64. [Tarasenko G. N., Artemyev E. M. Phagedenic chancre: a case history. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015;18(1):62–64. (In Russ.)]
3. Кубанова А. А. (ред.) Клинические рекомендации по дермато-венерологии для врачей. М., 2015. С. 601–602. [Kubanova A. A. (ed.) Clinical recommendations for dermatovenerology for doctors. Moscow, 2015. P. 601–602. (In Russ.)]
4. Кошкин С. В., Чермных Т. В., Коврова О. С., Евсеева А. Л., Ря-бова В. В. Ассоциативная связь вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек с антигенами гистосовместимости первого класса. Вестник дер-матологии и венерологии. 2017;2:27–33. [Koshkin S. V., Chermnykh T. V., Zaitseva G. A., Evseeva A. L., Ryabova V. V. Associative connection of second-ary syphilis of skin and mucous membranes with the histocompatibility antigenes of the first class. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;2:27–33. (In Russ.)]
5. Олисов А. О., Владимиров В. В. Фагеденизация твердого шанкра у молодой женщины. Российский журнал кожных и венери-ческих болезней. 2016;19(6):378–380. [Olisov A. O., Vladimirov V. V. A rare complication of the chancre (phagedenic ulcer) in young woman. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases = Rossiyskii Zhurnal Kozh-nykh i Venericheskikh Boleznei. 2016;19(6):378–380. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-6-
6. Кошкин С. В., Чермных Т. В. Клинические проявления ранних форм сифилиса. Атлас. 2010;8:34. [Koshkin S. V., Chermnykh T. V. Clini-cal manifestations of early forms of syphilis. 2010;8:34. (In Russ.)]
7. Асхаков М. С., Чеботарев В. В. Первичный период сифилиса (syphilis primaria). Вестник молодого ученого. 2016;1:49–56. [Askha-kov M. S., Chebotaryov V. V. Primary period of syphilis (syphilis primaria) Vestnik mladogo uchenogo. 2016;1:49–56. (In Russ.)]
8. Аль-Шукри С. Х., Боровец С. Ю., Голощавов Е. Т., Горба-чев А. Г., Белоусов В. Я., Борискин А. Г. и др. Клинические рекомен-дации по оказанию скорой медицинской помощи при травме мужских мочеполовых органов, инородном теле уретры и мочевого пузыря, фимозе и парафимозе. Урологические ведомости. 2013;III(4):22–28. [Al-Shukri S. Kh., Borovets S. Yu., Goloshchapov E. T., Gorbachev A. G., Belousov V. Ya., Boriskin A. G. et al. Clinical recommendations for the pro- vision of emergency medical care for male urogenital trauma, foreign body of the urethra and bladder, phimosis and paraphimosis. Urological Bulletin. 2013;III(4):22–28. (In Russ.)]
9. Кубанова А. А. (ред.) Дерматовенерология, 2010. (Клинические рекомендации Российское общество дерматовенерологов). М.: ДЭК-ПРЕСС, 2010. 428 с. [Kubanova A. A. (ed.) Dermatovenerology 2010. (Clinical guidelines. Clinical recommendation (Russian Society of Derma- tovenereologists and Cosmetologists). Moscow: DEKS-PRESS, 2010. 428 p. (In Russ.)]

## Информация об авторах

**Анна Леонидовна Евсеева** — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского уни-верситета Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Сергей Владимирович Кошкин\*** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировско-го государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (912) 825-41-16; e-mail: koshkin\_sergei@mail.ru

**Вера Владимировна Рябова** — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ольга Сергеевна Коврова** — заведующая венерологическим отделением Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера

## Information about the authors

**Anna L. Evseeva** — Research Assistant, Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Sergey V. Koshkin\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (912) 825-41-16; e-mail: koshkin\_sergei@mail.ru

**Vera V. Ryabova** — Research Assistant, Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Olga S. Kovrova** — Head of the Venereological Department, Kirov Regional Dermatology Hospital

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-74-80>

# Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита

Олисова О. Ю.\*, Свистунова Д. А., Чернявская Л. М., Анпилогова Е. М.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, к. 1

Лечение псориаза и псориатического артрита, особенно среднетяжелого и тяжелого течения, представляет трудности. В последнее время активно развиваются различные методы молекулярной медицины, однако особого внимания заслуживает таргетная терапия, заключающаяся в использовании химических агентов, направленных конкретно на определенный белок или фермент. Таргетная терапия является перспективным направлением во многих отраслях медицины, особенно в дерматологии.

Несмотря на широкий спектр возможностей биологических препаратов, их применение может сопровождаться повышением рисков возникновения инфекционных процессов и злокачественных новообразований, что делает поиск новых фармакологических решений в таргетной терапии еще более актуальным.

В настоящем обзоре представлены возможности и перспективы терапевтического применения ингибитора фосфодиэстеразы-4 из группы малых молекул — препарата апремиласт, прежде всего при лечении псориаза и псориатического артрита.

Ключевые слова: **псориаз, псориатический артрит, малые молекулы, ингибитор фосфодиэстеразы-4, апремиласт**

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

Для цитирования: Олисова О. Ю., Свистунова Д. А., Чернявская Л. М., Анпилогова Е. М. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):74–80. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-74-80>

# Phosphodiesterase-4 inhibitor in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

Olga Yu. Olisova\*, Darya A. Svistunova, Lydia M. Chernyavskaya, Ekaterina M. Anpilogova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Bolshaya Pirogovskaya str., 4, korpus 1, Moscow, 119435, Russian Federation

Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis, especially moderate and severe, represents difficulties. Recently, various methods of molecular medicine have been actively developed, however, targeted therapy deserves special attention, which consists of chemical agents that have specific target as a specific protein or enzyme. Targeted therapy is a promising direction in many branches of medicine, especially in dermatology.

Despite the wide range of biological products, their use may be accompanied by an increased risk of infectious processes and malignant neoplasms, which makes the search for a new pharmacological solution in targeted therapy even more relevant.

This review presents the possibilities and prospects for the therapeutic use of the phosphodiesterase-4 inhibitor from the group of small molecules — apremilast, primarily in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis.

**Keywords:** psoriasis, psoriatic arthritis, small molecules, phosphodiesterase-4 inhibitor, apremilast

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

**For citation:** Olisova O. Yu., Svistunova D. A., Chernyavskaya L. M., Anpilogova E. M. Phosphodiesterase-4 inhibitor in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):74–80.  
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-74-80>



■ Лечение псориаза и псориатического артрита, особенно его тяжелых и рефрактерных форм, по-прежнему представляет определенные сложности. В последнее время активно развиваются различные методы молекулярной медицины, однако особого внимания заслуживает таргетная терапия, заключающаяся в использовании химических агентов, направленных конкретно на определенный белок или фермент. Таргетная терапия является перспективным направлением во многих отраслях медицины, особенно в дерматологии.

Несмотря на широкий спектр возможностей генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), их применение может быть ограничено из-за повышенного риска возникновения инфекционных процессов и злокачественных новообразований, что делает поиск новых фармакологических решений в таргетной терапии еще более актуальным [1, 2].

В последние годы существенно изменились представления о патогенезе псориаза, и сейчас его рассматривают как системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы, в возникновении которого главенствующую роль занимают дендритные антигенпрезентирующие клетки, отвечающие на действие триггеров секрецией провоспалительных цитокинов интерлейкина-12 и -23 (IL-12 и IL-23) [3]. Именно поэтому стали появляться и новые направления терапии псориаза, отличительной чертой которых является таргетность воздействия. В этой связи разработка нового направления терапии больных псориазом и псориатическим артритом с использованием селективных ингибиторов сигнальных путей, также именуемых малыми молекулами, представляется особенно актуальной [4].

Малые молекулы — новая группа терапевтических агентов с низкой молекулярной массой (<1кД), действие которых заключается в регуляции уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. К существенным достоинствам препаратов данной группы можно отнести простоту их применения (*per os* или местно), а также хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности. Таргетные препараты легко синтезировать, что значительно снижает стоимость их производства и делает более доступными для пациентов (табл. 1) [5].

Относительно недавно появился апремиласт, основой действия которого является его способность блокировать ключевой внутриклеточный фермент — фосфодиэстеразу 4 типа (ФДЭ-4) в клетках воспаления [6].

ФДЭ-4, присутствующая в иммунных клетках, является внутриклеточным нерецепторным ферментом, катализирующим гидролиз циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ), участвующего в моделировании воспаления и влияющего на процесс пролиферации эпителия [7, 8].

Действуя внутриклеточно, апремиласт ингибирует фосфодиэстеразу-4 и увеличивает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, тем самым снижая уровни провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли- $\alpha$  [ФНО- $\alpha$ ], интерлейкина-23 [IL-23] и интерферона- $\gamma$  [IF $\gamma$ ]) и увеличивая уровни противовоспалительных цитокинов (например IL-10). Блокирование пути сигнальной трансдукции в клетках врожденного (моноциты) и приобретенного (Т-клетки) иммунитета, а также в неиммунных клетках (кератиноциты, синовиальные фибробласты), ответственного за выработку и выброс ряда цитокинов и хемокинов, приводит к подавлению воспалительного процесса [9]. Помимо этого, благодаря тому что молекула апремиласта не является биологической по структуре, а получена в результате химического синтеза, данный препарат не является иммуногенным [10]. Все эти свойства апремиласта позволяют считать его перспективным средством таргетной терапии псориаза и псориатического артрита.

**Апремиласт: монотерапия псориаза и псориатического артрита**

Несколько исследований продемонстрировали высокую эффективность апремиласта при лечении псориаза. В 2016 г. канадской ассоциацией псориаза было проведено исследование с участием 343 пациентов с псориазом средней и тяжелой степени, в качестве основного метода лечения которых использовались биологические агенты (n = 218) и небиологическая системная терапия (n = 125). Среди небиологических видов терапии (метотрексат, фототерапия, циклоспорин) апремиласт ассоциировался с самой высокой (62 %) долей удовлетворенности пациентов результатами лечения. Среди биологических агентов (инфликсимаб, этанерцепт и другие) самые высокие показатели были достигнуты при лечении устекинумабом — 77 % и адалимумабом — 72 % [11].

М. Knuckles и соавт. провели опрос 83 американских дерматологов, согласно которому в результате терапии апремиластом у 54 % из 70 пациентов с псори-

Таблица 1. Особенности малых молекул  
Table 1. Features of small molecules

Критерии	Малые молекулы	Биологическая терапия
Молекулярный вес	Низкий (<1000 Да)	Высокий (>1000 Да)
Химическая структура	Синтетическая малая молекула	Белок
Таргетная специфичность	Внутриклеточная специфичность	Внеклеточная специфичность
Механизм действия	Ингибирование фермента	Блокировка/уменьшение
Время полураспада	Обычно короткое	>
стабильность	Высокая	Чувствительность к высоким температурам и протеазе
Распространение	Потенциально широкое	Ограниченное
Способ применения	Перорально/местно	Парентерально
Иммуногенность	-	+

азом средней степени тяжести было достигнуто значительное улучшение [12].

Интересно также небольшое итальянское исследование, включавшее 10 пациентов с бляшечным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения (PASI  $\geq$  10), получавших апремиласт. Спустя 12 недель 6 пациентов из 10 (60 %) достигли PASI 50, а 3 из 10 (30 %) — PASI 75. Через 16 недель от начала терапии апремиластом 9 пациентов из 10 (90 %) достигли PASI 75 и 3 из 10 (30 %) — PASI 90. При этом основным побочным эффектом, возникшим в первые недели лечения, была диарея, которая со временем спонтанно разрешилась [13].

K. Reich и соавт. провели исследование, длившееся 104 недели, в которое вошли 250 пациентов с псориазом умеренной и тяжелой степени тяжести. В результате терапии достигнуто стойкое значительное улучшение состояния кожных покровов, в том числе кожи волосистой части головы, ногтей, а также отмечалось снижение интенсивности зуда и улучшение качества жизни пациентов в целом. Побочные эффекты в виде умеренных диареи и тошноты самостоятельно проходили в течение месяца [14].

A. Ighani и соавт. также сообщают о высокой эффективности монотерапии апремиластом. Так, из 34 пациентов, получавших апремиласт по поводу тяжелого псориаза, 19 (55,9 %) достигли PASI 75 в течение 16 недель. Среди побочных эффектов чаще всего отмечались головная боль (32,4 %), тошнота (20,6 %), диарея (14,7 %), снижение веса (8,8 %) [15].

Монотерапия апремиластом эффективна и в лечении псориазического артрита. Так, у 527 пациентов с активным ПА, не получавших базисные антиревматические препараты, за 52 недели терапии апремиластом удалось достичь значительного улучшения по ACR 50 (индекс оценки улучшения американской коллегии ревматологов) по сравнению с плацебо, и в целом отмечалась хорошая переносимость этого препарата [16]. В другом исследовании уже на 24-й неделе пациенты, получавшие апремиласт в дозе 30 мг два раза в сутки, продемонстрировали значительное уменьшение клинических проявлений энтезита и дактилита по сравнению с плацебо [17].

Отдельно следует остановиться на псориазическом поражении ногтей, которое трудно поддается лечению. Лечение псориаза ногтей является сложной задачей, отчасти из-за медленного роста ногтевой пластины и последующей оценки в визуальной динамике [18].

Проведен специальный анализ двух идентичных рандомизированных контролируемых исследований, ESTEEM 1 и ESTEEM 2 («Изучение эффективности и безопасности апремиласта при псориазе»), по результатам которого применение апремиласта в дозе 30 мг два раза в день приводило к улучшению показателя индекса NPSI 50 (индекс поражения ногтей) на 32 неделе терапии [19, 20].

Munoz-Santos и соавт. продемонстрировали значительный эффект монотерапии апремиластом при среднетяжелом ладонно-подошвенном псориазе с поражением ногтей (поражение всех 10 ногтей длительностью 10 лет), резистентном к ранее применяемым метотрексату, ретиноидам, этанерцепту и устекинумабу. Уже через 12 недель от начала лечения было достигнуто значительное улучшение и у пациента появились здоровые ногтевые пластины [21].

### **Апремиласт: комбинированная терапия псориаза**

Вероятно, перспективным направлением применения апремиласта является его комбинация с другими препаратами. Канадскими исследователями из Торонто проведено исследование с участием 48 пациентов с бляшечным псориазом. В течение 52 недель первая группа пациентов (n = 21) получала монотерапию апремиластом, вторая (n = 27) — апреиласт в комбинации с другими препаратами: метотрексатом (18,5 %), этанерцептом (18,5 %) и устекинумабом (18,5 %), что привело к поддержанию терапевтического эффекта примерно у двух третей пациентов из обеих групп. Таким образом, отмечается возможность использования апреиласта в сочетании с биологическими или системными препаратами для долгосрочного контроля заболевания, особенно в случаях, когда не удается контролировать течение псориаза одним препаратом [22].

Исследования последних лет показали, что для контроля пациентов с псориазом может быть необходимо комбинированное использование системных препаратов с различными механизмами действия. Комбинированная терапия способствует контролю профиля безопасности и профилактике кумулятивной токсичности [23].

Mohn'd AbuHilal и соавт. провели ретроспективный обзор, по данным которого у 81 % пациентов из 67 удалось достичь PASI 75 через 12 недель от момента присоединения апреиласта к начальной терапии (УФБ-311 нм, метотрексат, ацитретин, циклоспорин, этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) [24].

Американскими учеными описан случай комбинированной терапии циклоспорином и апреиластом у пациента с псориазом и ПА. При этом ранее проводимая монотерапия этанерцептом, адалимумабом и устекинумабом не оказала ощутимого эффекта. Более того, на фоне терапии метотрексатом у пациента развился фиброз печени. В результате проводимой комбинированной терапии удалось достичь почти полного очищения кожных покровов от псориазических высыпаний [23].

Yong Liu и соавт. сообщают о безопасном применении апреиласта в комбинации с метотрексатом у пациентов с псориазом и псориазическим артритом по следующей схеме: 7,5–20 мг метотрексата перорально в 1-й и на 8-й день терапии и апреиласт в дозе 30 мг 2 раза в день с 3-го по 8-й день терапии. При этом установлено, что оба препарата при одновременном назначении не оказывают негативного влияния на фармакокинетику друг друга [25].

Дерматологам из Сан-Франциско удалось достичь почти полной ремиссии бляшечного псориаза у пациента при комбинированной терапии апреиластом и адалимумабом, до этого в течение 17 лет не получавшего клинического ответа на фоне антипсориазической терапии [26].

Имеются данные Brooke Rothstein и соавт. об успешном применении комбинации апреиласта и секукинумаба. Так, долгое время пациенту проводилась неэффективная терапия устекинумабом, инфликсимабом, адалимумабом, ацитретином и циклоспорином. Однако сочетанное применение апреиласта в дозе 30 мг 2 раза в день и секукинумаба 300 мг ежемесячно уже через 3 месяца позволило достичь значительного улучшения кожного процесса [27].

Крайне интересный случай резистентного ко всей имеющейся терапии бляшечного псориаза с фенотипом HLA-C\*18:01 описан итальянскими дерматологами. Так, кожный процесс не отвечал на все виды терапии агентами анти-ФНО-альфа и анти-ИЛ-17А и другую терапию. Но все же незначительный эффект был получен при сочетанном применении апремиласта и устекинумаба [28].

Помимо этого, апремиласт применяется и в комбинации с физиотерапевтическими методами лечения. Благодаря синергизму достигается более выраженный положительный эффект от проводимой терапии [29].

Vagel и соавт. провели 12-недельное исследование, в которое вошли 22 пациента с бляшечным среднетяжелым и тяжелым псориазом. Лечение заключалось в приеме апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день и проведении фототерапии УФБ-311 нм 3 раза в неделю. В результате такой терапии 73 % (16 из 22 участников) достигли PASI 75 на 12-й неделе. Средние показатели по PASI, визуально-аналоговой шкале боли и зуда (VAS), дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и глобального индекса тяжести заболевания (PGA) улучшились на 77, 77, 69, 70 и 67 % соответственно на 12 неделе [30].

Псориаз часто ассоциирован с псориатическим артритом и, несмотря на доказанную клиническую эффективность монотерапии апремиластом в лечении псориаза и ПА, некоторые пациенты с тяжелым течением заболевания нуждаются в комбинированной терапии [31].

Так, проведен метаанализ 8 рандомизированных контролируемых клинических исследований 3086 пациентов с активным псориатическим артритом, в результате которого было выявлено, что комбинированное применение тофацитиниба 10 мг 2 раза в сутки

и апремиласта 30 мг 2 раза в сутки было наиболее эффективным и не сопровождалось появлением серьезных побочных эффектов [32].

Вместе с тем стоит отметить, что одновременный прием апремиласта и ферментных индукторов (рифампицин, рифампин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) может привести к снижению его эффективности [33, 34].

Опубликованы данные о применении апремиласта и при других заболеваниях, в частности атопическом дерматите [35–39], синдроме Сафо (пустулезный артроостеит) [40], ревматоидном артрите [41], буллезном эпидермолизе [42, 43], болезни Девержи [44–46], болезни Хейли — Хейли [47], акродерматите Аллопо [48], дискоидной красной волчанке [49], икhtiозе [50].

Таким образом, применение апремиласта является эффективным при среднетяжелом и тяжелом псориазе, в том числе при наличии коморбидных состояний, а также псориатическом артрите, особенно в тех случаях, когда предшествующая терапия не принесла желаемых результатов или отмечалась ее непереносимость. На основе данных исследований можно сделать вывод о том, что апремиласт обладает благоприятным профилем безопасности, а также не увеличивает значительно риск развития инфекционных процессов и злокачественных новообразований [51].

Одним из направлений лечения данной патологии можно считать комбинированную терапию апремиластом с другими препаратами, используемыми в терапии псориаза, как местными, так и системными. Апремиласт может быть эффективен в сочетании с фототерапевтическими методами, системными и биологическими препаратами, у пациентов с отсутствием длительного положительного ответа на монотерапию этими средствами. ■

## Литература/References

1. Spadaccini M., D'Alessio S., Peyrin-Biroulet L., Danese S. PDE4 Inhibition and Inflammatory Bowel Disease: A Novel Therapeutic Avenue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6):1276. DOI: 10.3390/ijms18061276
2. Zhang Z., Fan W., Yang G., Xu Z., Wang J., Cheng Q. et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017 Mar 22;7(3):e012567.
3. Kim J., Krueger J. G. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol. Clin*. 2015 Jan;33(1):13–23.
4. Garcet S., Nograles K., Correa da Rosa J., Schafer P. H., Krueger J. G. Synergistic cytokine effects as apremilast response predictors in patients with psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.05.039
5. Afra T. P., Razmi M., Dogra S. Apremilast in Psoriasis and Beyond: Big Hopes on a Small Molecule. *Indian Dermatol Online J*. 2019 Jan-Feb;10(1):1–12.
6. Pincelli C., Schafer P. H., French L. E., Augustin M., Krueger J. G. Mechanisms Underlying the Clinical Effects of Apremilast for Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2018 Aug 1;17(8):835–840.
7. Li H., Zuo J., Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9. DOI: 10.3389/fphar.2018.01048
8. Dorokhov V. S., Golovanov I. S., Tartakovsky V. A., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Diastereoselective synthesis and profiling of bicyclic imidazolidinone derivatives bearing a difluoromethylated catechol unit as potent phosphodiesterase 4 inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2018. DOI: 10.1039/c8ob01039k
9. 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
10. 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.
11. Ighani A., Yu A. M., Sandhu V. K., Barankin B., Manolson M. F. Satisfaction and Awareness of Systemic Psoriasis Treatments: A National Survey Comparing Biologic and Nonbiologic Users. *J Cutan Med Surg*. 2019 Mar/Apr;23(2):148–156. DOI: 10.1177/1203475418808764. Epub 2019 Feb 25.

12. Knuckles M. L. F., Levi E., Soung J. Treating moderate plaque psoriasis: prospective 6-month chart review of patients treated with apremilast. *J Dermatolog Treat.* 2018 Nov 26;1–5. DOI: 10.1080/09546634.2018.1528326
13. Radi G., Campanati A., Diotallevi F., Molinelli E., Offidani A. Skin involvement in patients with psoriatic arthritis: preliminary results of treatment with apremilast in real world setting. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019 Apr;154(2):166–169. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06095-9. Epub 2018 Sep 18.
14. Reich K., Gooderham M., Bewley A., Green L., Soung J., Petric R. et al. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Mar;32(3):397–402. DOI: 10.1111/jdv.14738. Epub 2018 Jan 29.
15. Ighani A., Georgakopoulos J. R., Zhou L. L., Walsh S., Shear N., Yeung J. Efficacy and Safety of Apremilast Monotherapy for Moderate to Severe Psoriasis: Retrospective Study. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2018;22(3):290–296. DOI: 10.1177/1203475418755982
16. Iragorri N., Hofmeister M., Spackman E., Hazlewood G. S. The Effect of Biologic and Targeted Synthetic Drugs on Work- and Productivity-related Outcomes for Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *The Journal of Rheumatology.* 2018;45(8):1124–1130. DOI: 10.3899/jrheum.170874
17. Gladman D. D., Kavanaugh A., Gómez-Reino J. J., Wollenhaupt J., Cutolo M., Schett G. et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1-3 studies. *RMD Open.* 2018 Jun 27;4(1):e000669. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000669. eCollection 2018.
18. McClanahan D. R., English J. C. 3rd. Therapeutics for Adult Nail Psoriasis and Nail Lichen Planus: A Guide for Clinicians. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Aug;19(4):559–584. DOI: 10.1007/s40257-018-0350-0
19. Papp K., Reich K., Leonardi C.L. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):37–49.
20. 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). *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1387–1399.
21. Muñoz-Santos C., Sola-Ortigosa J., Guilbert A. Rapid improvement of nail matrix psoriasis with apremilast: clinical and ultrasonographic assessment. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2018;43(5):606–607. DOI: 10.1111/ced.13411
22. Ighani A., Georgakopoulos J. R., Shear N. H., Walsh S., Yeung J. Maintenance of therapeutic response after 1 year of apremilast combination therapy compared with monotherapy for the treatment of plaque psoriasis: A multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Nov;79(5):953–956. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.04.043. Epub 2018 May 4.
23. Sasaki J. L., Zhu T. H., Austin A., Nakamura M., Koo J. Apremilast and Cyclosporine Combination Therapy for a Patient with Both Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Case Report. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis.* 2016;1(2).
24. AbuHilal M., Walsh S., Shear N. Use of Apremilast in Combination with Other Therapies for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: A Retrospective Study. *J Cutan Med Surg.* 2016 Jul;20(4):313–316. DOI: 10.1177/1203475416631328. Epub 2016 Feb 4.
25. Liu Y., Zhou S., Nissel J., Wu A., Lau H., Palmisano M. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2014;3(6):456–465. DOI: 10.1002/cpdd.109
26. Danesh M.J., Beroukhim K., Nguyen C., Levin E., Koo J. Apremilast and adalimumab: a novel combination therapy for recalcitrant psoriasis. *Dermatol Online J.* 2015 Jun 16;21(6). PII: 13030/qt5gf406zs
27. Rothstein B.E., McQuade B., Greb J.E., Goldminz A.M., Gottlieb A.B. Apremilast and Secukinumab Combined Therapy in a Patient with Recalcitrant Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2016 May 1;15(5):648–649.
28. Galluzzo M., D'Adamo S., Campione E., Bianchi L., Talamonti M. Treating a Multidrug-Resistant Psoriatic HLA-C\*18:01 Allele Carrier with Combination Ustekinumab Apremilast Therapy. *Molecular Diagnosis & Therapy.* 2018 Dec;22(6):717–721.
29. Calzavara-Pinton P. G., Sala R., Arisi M., Rossi M. T., Venturini M., Ortel B. Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):130–136. DOI: 10.1111/bjd.12277
30. Bagel J., Nelson E., Keegan B. Apremilast and Narrowband Ultraviolet-B Combination Therapy for Treating Moderate-to Severe Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2017 Oct 1;16(10):957–962.
31. Metyas S., Tomassian C., Messiah R., Gettas T., Chen C., Quismorio A. Combination Therapy of Apremilast and Biologic Agent as a Safe Option of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Curr Rheumatol Rev.* 2018 Nov 29. DOI: 10.2174/1573397115666181130094455
32. Song G. G., Lee Y. H. Comparison of the Efficacy and Safety of Tofacitinib and Apremilast in Patients with Active Psoriatic Arthritis: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2019 Feb 26. DOI: 10.1007/s40261-019-00765-w
33. Hussar D. A., Yenner S. Apremilast, abiglutide, and empagliflozin. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2014;54(5):562–567. DOI: 10.1331/japha.2014.14533
34. Liu Y., Zhou S., Wan Y., Wu A., Palmisano M. The impact of co-administration of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of apremilast in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Nov;78(5):1050–1057. DOI: 10.1111/bcp.12448
35. Hajar T., Gontijo J. R. V., Hanifin J. M. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2018 Jan-Feb;93(1):104–107. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187682
36. Abrouk M., Farahnik B., Zhu T. H., Nakamura M., Singh R., Lee K. et al. Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:177–180.
37. Lacour J.-P. L'atuel et le futur du traitement de la dermatite atopique de l'adulte. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2017;144:VS29–VS37. DOI: 10.1016/s0151-9638(18)30089-9
38. Mobasher P., Heydari Seradj M., Raffi J., Juhasz M., Atanaskova Mesinkovska N. Oral small molecules for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment.* 2018:1–8. DOI: 10.1080/09546634.2018.1544412
39. Lauffer F., Ring J. Target-oriented therapy: Emerging drugs for atopic dermatitis. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2016;21(1):81–89. DOI: 10.1517/14728214.2016.1146681
40. Adamo S., Nilsson J., Krebs A., Steiner U., Cozzio A., French L. E. et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. *British Journal of Dermatology.* 2018. DOI: 10.1111/bjd.16071
41. Chen W., Wang J., Xu Z., Huang F., Qian W., Ma J. et al. Apremilast Ameliorates Experimental Arthritis via Suppression of Th1 and Th17 Cells and Enhancement of CD4+Foxp3+ Regulatory T Cells Differentiation. *Send to Front Immunol.* 2018 Jul 18;9:1662. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01662. eCollection 2018.
42. Castela E., Tulic M. K., Rozières A., Bourrat E., Nicolas J. F., Kanitakis J. et al. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment. *Br J Dermatol.* 2019 Feb;180(2):357–364. DOI: 10.1111/bjd.16897. Epub 2018 Dec 2.
43. Waki Y., Kamiya K., Komine M., Maekawa T., Murata S., Ishii N. et al. A case of anti-laminin  $\gamma$ 1 (p200) pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated with apremilast. *Eur J Dermatol.* 2018 Jun 1;28(3):413–414. DOI: 10.1684/ejd.2018.3280
44. Cho M., Honda T., Ueshima C., Kataoka T., Otsuka A., Kabashima K. A Case of Pityriasis Rubra Pilaris Treated Successfully with the Phosphodiesterase-4 Inhibitor Apremilast. *Acta Derm Venereol.* 2018 Nov 5;98(10):975–976. DOI: 10.2340/00015555-2995
45. Molina-Figuera E., González-Cantero Á., Martínez-Lorenzo E., Sánchez-Moya A. I., García-Olmedo O., Gómez-Dorado B. et al. Successful Treatment of Refractory Type 1 Pityriasis Rubra Pilaris With



Apremilast. *J Cutan Med Surg.* 2018 Jan/Feb;22(1):104–105. DOI: 10.1177/1203475417733464

46. Pellonnet L., Beltzung F., Franck F., Rouanet J., D'incan M. A case of severe pityriasis rubra pilaris with a dramatic response to apremilast. *Eur J Dermatol.* 2018 Feb 1;28(1):128–129. DOI: 10.1684/ejd.2017.3187

47. Kieffer J., Le Duff F., Montaudié H., Chiaverini C., Lacour J.-P., Passeron T. Treatment of Severe Hailey-Hailey Disease with Apremilast. *JAMA Dermatology.* DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.2191

48. Calleja Algarra A., Aragón Miguel R., Velasco Tamariz V., Prieto Barrios M., Andrés Lencina J. J., Vico Alonso C. et al. Apremilast as a new treatment option for Acrodermatitis continua of Hallopeau. *Australasian Journal of Dermatology.* DOI: 10.1111/ajd.12990

49. De Souza A., Strober B. E., Merola J. F., Oliver S., Franks A. G. Jr. Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:1224–1226.

50. Abboud J. J., Whittington A., Ahmed M., Himebaugh J. T., Wiley L. A., Haffar A. et al. Apremilast Use in a Case of Cicatricial Ectropion Secondary to Severe Lamellar Ichthyosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018 May/Jun;34(3):e76–e77. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001047

51. Ghoreschi K., Forchhammer S. Update on the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis — role of apremilast. *Psoriasis: Targets and Therapy.* 2015;117. DOI: 10.2147/ptt.s69476

### Информация об авторах

**Ольга Юрьевна Олисова\*** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: olisovaolga@mail.ru

**Дарья Алексеевна Свистунова** — аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: svistunova.dariya@icloud.com

**Лидия Михайловна Чернявская** — ординатор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lidiache.m@yandex.ru

**Екатерина Михайловна Анпилогова** — ординатор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: truelass@hotmail.com

### Information about the authors

**Olga Yu. Olisova\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: olisovaolga@mail.ru

**Darya A. Svistunova** — PhD Researcher, Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: svistunova.dariya@icloud.com

**Lydia M. Chernyavskaya** — Medical Resident, Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: lidiache.m@yandex.ru

**Ekaterina M. Anpilogova** — Medical Resident, Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: truelass@hotmail.com

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-81-86>

# Комплексное применение продуктов косметики линии А «Скинормил» при уходе за кожей больных акне

Винцерская Г. А.<sup>\*</sup>, Нгема М. В., Прохоров Д. В., Кузнецова М. Ю., Шеренговская Ю. В.

Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского 294006, Российская Федерация, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

В статье изложены вопросы патогенеза акне, а также данные клинического исследования, которые свидетельствуют о том, что кожа больных с акне нуждается в комплексном уходе лечебными косметическими средствами. Длительное использование средств лечебной косметики оказывает положительное влияние на течение угревой болезни. В основе исследования лежит применение косметических средств линии А «Скинормил», включающей запатентованный комплекс CitobioI IRIS, сульфат цинка и витамин А. Проведено наблюдение за 74 больными с акне первой, второй и третьей степени тяжести, которым был рекомендован комплексный уход за кожей средствами лечебной косметики. По результатам анализа клинической картины сделан вывод, что на фоне правильного ухода отмечается положительная динамика в течении акне.

Ключевые слова: **акне, патогенез, косметика**

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

Для цитирования: Винцерская Г. А., Нгема М. В., Прохоров Д. В., Кузнецова М. Ю., Шеренговская Ю. В. Комплексное применение продуктов косметики линии А «Скинормил» при уходе за кожей больных акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):81–86. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-81-86>



# Complex application of cosmetics products of the line A “Skinormil” in the care of the skin of patients with acne

Galina A. Vintserskaya\*, Maria V. Ngema, Dmitry V. Prokhorov, Marina Yu. Kuznetsova, Yulia V. Sherengovskaya

---

Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University  
Lenina blvd, 5/7, 294006, Simferopol, Russian Federation

The article outlines the questions of pathogenesis of acne as well as clinical trial data, which indicate that the skin of patients with acne needs comprehensive care with therapeutic cosmetics. Long term use of medical cosmetics has a positive effect on the course of acne disease. The basis of the study is the use of cosmetics line A “Skinormil” including the patented complex Citobiol IRIS, zinc sulfate and vitamin A. Seventy-four patients with acne of the first, second and third severity were monitored and it was recommended them a comprehensive skin care with medical cosmetics. According to the analysis of the clinical picture, it was concluded that on the background of proper care, there is a positive dynamics in the course of acne.

Keywords: **acne, pathogenesis, cosmetics**

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

For citation: Vintserskaya G. A., Ngema M. V., Prokhorov D. V., Kuznetsova M. Yu., Sherengovskaya Yu. V. Complex application of cosmetics products of the line A “Skinormil” in the care of the skin of patients with acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):81–86. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-81-86>

---

■ Акне — это одно из самых распространенных дерматологических заболеваний в мире, охватывающие около 85–90 % населения земного шара. Акне страдают около 90 % подростков (12–21 год), на возраст старше 21 года приходится 85 % [1, 2]. Несмотря на то что данной проблеме посвящено множество публикаций, акне остается актуальной и востребованной темой для изучения, поскольку кроме косметических проблем проявления акне вызывают серьезные психоэмоциональные последствия, такие как стрессы, попытки суицида, тревогу, депрессию, дисморфофобию, социальную дезадаптацию [3]. Задача дерматологов и косметологов — минимизировать или устранить клинические проявления акне, обеспечить коже эстетический вид для того, чтобы повысить качество жизни больных.

В классическом патогенезе акне ведущая роль принадлежит следующим факторам: гиперсеборея, гиперкератоз, активация бактериальной флоры и воспаление [3, 4]. На протяжении многих лет ученые всего мира проводят исследования, которые посвящены подробному изучению механизмов патогенеза акне, но точная последовательность звеньев до сих пор не установлена.

Основные аспекты патогенеза связаны с действием внутренних и внешних факторов, влияющих на функцию сально-волосяного фолликула, поражение которого лежит в основе развития акне.

Прежде всего следует отметить, что в развитии акне играет роль наследственная предрасположенность. Доказано, что риск появления угревых высыпаний у человека превышает 50–70 %, если таковые высыпания были у его родителей. Но это не означает, что у всех пациентов с отягощенным анамнезом по угревой болезни однозначно будут проявления акне. Экспрессия генов зависит от воздействия внутренних и внешних факторов, которые могут привести к запуску генетической активности через много лет от момента получения генетического материала от родителей [1, 2, 5].

Триггерным фактором развития акне могут быть гормоны. В период полового созревания отмечается появление или увеличение количества угревых высыпаний, это связано с повышением уровня андрогенов, которые увеличивают скорость деления себоцитов, усиливая выработку секрета сальных желез, и стимулируют гиперкератоз в области фолликулярного протока (через регулирование факторов роста и IL1 $\alpha$ ), способствуя образованию комедонов.

Важную роль в развитии патогенеза акне играет бактериальная колонизация сально-волосяного фолликула. Изучая состав микрофлоры, Н. Н. Потеев и соавт. обнаружили, что доминирующее место среди микроорганизмов занимает *Propionibacterium acnes* (обнаружены у 77,5 % больных с угревой болезнью).

Согласно новой концепции патогенеза угревой болезни воспалительные элементы акне возникают в 54 % случаев — из комедонов, 12 % случаев — на фоне эритематозных пятен, 6 % случаев — на месте рубцов, а в 28 % случаев воспалительные элементы акне могут развиваться *de novo*, минуя стадию комедонов [7]. Результаты данного исследования ученым Т. Т. До и соавт. позволили ввести понятие субклинического воспаления как основного звена патогенеза акне.

Эти исследования подтверждают, что именно воспалительные цитокины и рецепторы играют ключевую

роль в возникновении и развитии элементов акне, то есть воспаление предшествует образованию комедонов и гиперкератинизации.

Установлено, что воспаление в фолликуле возникает до формирования элементов акне и проявляется значительным повышением количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, макрофагов, экспрессии ИЛ-1 и  $\alpha$ -интегринов. При этом повышение маркеров воспаления происходит как в месте последующего формирования элементов акне, так и в нормальной коже. Эти находки позволили сделать предположение, что так называемые «невоспалительные элементы» акне (микрокомедоны, открытые и закрытые комедоны) на самом деле являются воспалительными.

Субклинические микрокомедоны — это начальные повреждения, сопровождающие акне, которые созревают в клинически явные комедоны и воспалительные поражения. Угревая сыпь экспрессирует более высокие уровни воспалительных факторов, чем нормальная кожа, с заметным воспалением и фолликулярной эпителиальной гиперпролиферацией уже на уровне микрокомедонов.

В развитии субклинического воспаления в коже участвуют Toll-подобные рецепторы TLR2 и TLR4, которые активируются и выделяют антимикробные пептиды (альфа-дефенсин 1 или бета-дефенсин-2), участвующие во врожденной иммунной защите. Высвобождение медиаторов воспаления IL1 $\alpha$ , IL8, IL12 и фактор некроза опухоли опосредуют уничтожение болезнетворных организмов с помощью эффекторных клеток. Также отмечается миграция и аккумуляция CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> клеток в зоне сально-волосяного аппарата. Что касается *P. acnes* как одной из причин воспаления, то исследования последних лет доказали:

- в норме лишь из 12 % фолликулов выделяются *P. acnes* [8];
- количество стафилококков в фолликулах, в основном *S. epidermidis*, составляет около 4 %, а грибов *Malassezia* — 13 %, а не менее трети фолликулов являются стерильными [8];
- при акне *P. acnes* выделяются только из 17 % фолликулов [9];
- при биопсиях кожи не выявлено существенных различий между содержанием *P. acnes* на неповрежденной коже и в элементах акне, а часть комедонов оказалась стерильной [9, 10].

В связи с вышеизложенным, поиск средств лечебной косметики является актуальной проблемой для этого заболевания. Учитывая данные патогенеза акне, длительное течение, а также проблемы с кожей, которые остаются после исчезновения первичных элементов — постакне, лечебная косметика должна влиять на все звенья патогенеза, быть безопасной и применяться длительно. Всем этим требованиям соответствует французская лечебная косметика «Скинормил».

Линия А «Скинормил» включает следующие средства: очищающий гель, флюид «Глобальный уход», восстанавливающий крем, крем-баланс с матирующим эффектом, активный локальный гель «Стоп-акне», крем-эксфолиант и очищающая маска. За счет активных компонентов косметика обеспечивает максимальный лечебный и профилактический эффект.

Сборегулирующее действие — уменьшение продукции себума — осуществляется за счет действия



цинка сульфата и цинка PCA, которые в совокупности усиливают действие друг друга, также ограничивает выработку кожного сала витамин А, который уменьшает синтез липидов.

Противовоспалительное действие оказывают: экстракт ириса (изофлавоноиды) уменьшает раздражение и воспаление, цинк сульфат обладает вяжущим действием, ниацинамид ингибирует воспалительные цитокины, уменьшает покраснения, масло мурумуру ускоряет процесс заживления, бисаболол уменьшает воспалительные проявления на коже.

Бактериостатическое действие — цинк сульфат и цинк PCA оказывают антибактериальное действие, предотвращая развитие бактериальной инфекции, ниацинамид ограничивает бактериальную пролиферацию, витамин А усиливает естественную защитную функцию кожи.

Кератолитическое действие — салициловая кислота отшелушивает омертвевшие клетки кожи, витамин А предотвращает чрезмерное накопление клеток, гликолевая кислота обеспечивает мягкое отшелушивание.

Успокаивающее действие — витамин А восстанавливает кожу, цинк сульфат и цинк PCA уменьшают раздражение кожи, экстракт татарника успокаивает кожу.

**Материалы и методы**

Под нашим наблюдением на протяжении 18 месяцев находились 74 человека с акне 1, 2 и 3-й степени тяжести. Высыпания у больных локализовались на участках тела, которые обильно снабжены железами сальной секреции, а именно на коже лица, груди, а также спины.

Всем больным были даны рекомендации по уходу за кожей. Для поддерживающего лечебного ухода назначены очищающий гель и флюид «Глобальный уход».

Очищающий гель пациенты ежедневно утром и вечером наносили на влажную кожу, вспенивали и смывали водой. Флюид «Глобальный уход» было рекомендовано применять на ночь на очищенную кожу курсами: 3 недели, 1 неделя — перерыв.

Кроме этого, 16 молодых девушек из наших больных постоянно пользовались активным локальным гелем «Стоп-акне». Они носили его с собой и применяли при необходимости 2–3 раза в день.

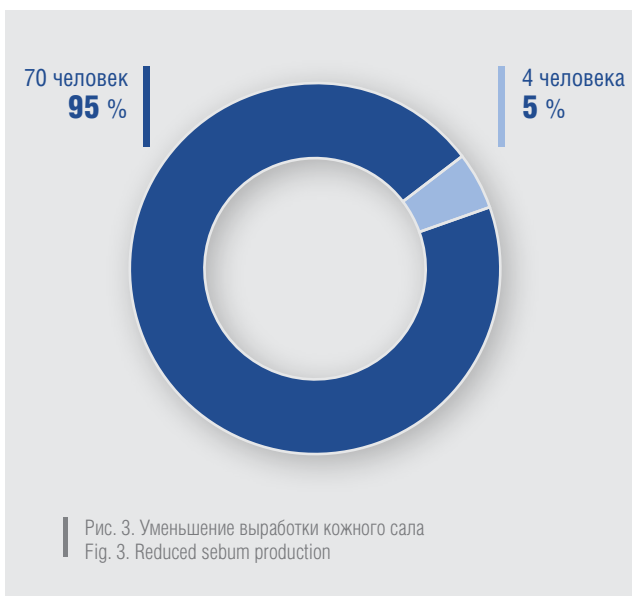
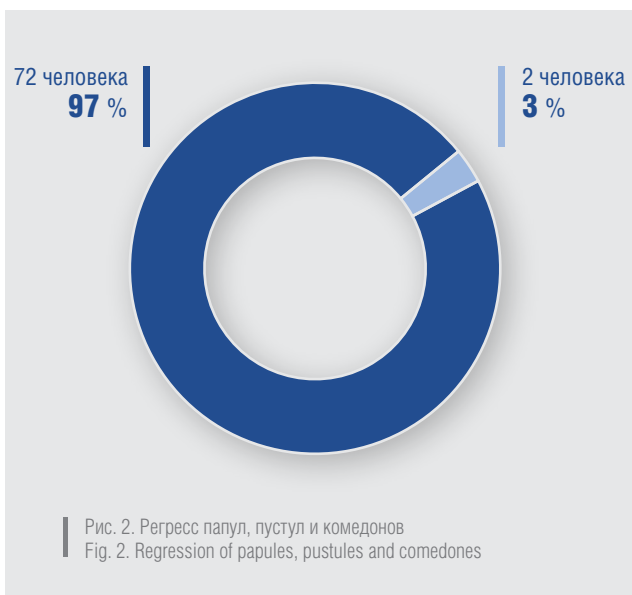
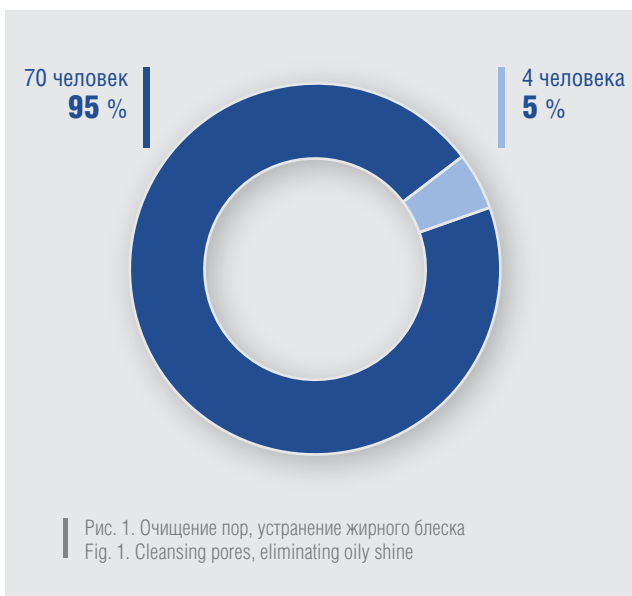
10 пациентов в качестве дополнительного ухода за кожей использовали очищающую маску линии А «Скинормил», нанося на чистую кожу лица 1–2 раза в неделю.

12 человек, находящихся под нашим наблюдением, в качестве дополнительного ухода применяли крем-экзфолиант, используя его несколько раз в неделю.

Еще 13 человек из наших больных применяли дополнительно крем-баланс с матирующим эффектом, нанося его на кожу лица утром или вечером.

**Результаты**

В результате наших полуторагодовых наблюдений за больными первой, второй и третьей степенями акне, которые применяли для лечения комплексно средства «Скинормил», мы получили очищение пор, устранение жирного блеска и уменьшение выработки кожного сала у 70 человек, что составило 95 %, данные представлены на рисунках 1 и 3; регресс папул, пустул и комедонов наблюдался у 72 человек, что составило 97 % — рисунок 2.



При опросе остальных больных было замечено значительное улучшение клинической картины, но, как отмечали сами больные, средства применялись ими нерегулярно.

Не было отмечено ни одного случая негативного воздействия препаратов или непереносимости препаратов у наших больных.

### Обсуждение

Проводя исследование, мы отметили следующее. У всех больных, за которыми велось наблюдение, благоприятная динамика в течении заболевания была отмечена через 10–14 дней. В процессе применения комплексного ухода за кожей уменьшилось количество воспалительных элементов, поры частично очистились, было заметно снижение выработки кожного сала. При дальнейшем использовании средств лечебного ухода был отмечен регресс папул, пустул и комедонов, сужение пор, жирный блеск кожи отсутствовал практически у всех больных (95 %). К концу исследования у всех больных наблюдалась различная степень клинического улучшения.

Ни в одном случае у больных, получавших комплексный уход косметическими средствами линии А «Ски-

нормил», не отмечались ухудшение и прогрессирование дерматоза, появления новых высыпных элементов не было отмечено. При этом до назначения комплексного ухода все больные отмечали периодическое появление новых высыпаний.

В процессе обследования больных акне болезнью было отмечено, что переносимость косметических средств линии А «Скинормил» хорошая, аллергических реакций выявлено не было, побочные действия отсутствовали.

### Выводы

1. Комплексное назначение средств линии А «Скинормил» положительно влияет на динамику течения акне.

2. Средства лекарственной косметики линии А «Скинормил» являются безопасными при длительном применении, что подтверждено отсутствием негативного эффекта у наших больных.

3. Наилучшие результаты достигаются при комплексном использовании косметики линии А «Скинормил».

4. Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать лечебную косметику «Скинормил» для ухода за кожей больным с акне. ■

## Литература/References

1. Демина О. М. Угревая болезнь. Комбинированная лазерная и фотодинамическая терапия: руководство для врачей. М.: Бином, 2017. С. 16–18. [Demina O. M. Acne disease. Combined laser and photodynamic therapy: A guide for physicians. Moscow: Binom, 2017. P. 16–18. (In Russ.)]

2. Danby F. W. Acne: Causes and Practical Management. Wiley-Blackwell, 2015.

3. Потеев Н. Н., Горячкина М. В., Белоусова Т. А. Акне: современный взгляд на проблему. Consilium medicum. 2008;(1 прил.: Дерматология):16–21. [Potekaev N. N., Goryachkina M. V., Belousova T. A. Acne: A modern view on the problem. Consilium medicum. 2008;(1 Appendix: Dermatology):16–21. (In Russ.)]

4. Кубанова А. А. (ред.) Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ДЭКС-Пресс, 2007. С. 9–28. [Kubanova A. A. (ed.) Clinical guidelines. Dermatovenereology. Moscow: DEKS-Press, 2007. P. 9–28. (In Russ.)]

5. Биткина О. А., Никулин Н. К. Акне: этиология, патогенез, вопросы терапии. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009;4(7):67–70. [Bitkina O. A.,

Nikulin N. K. Acne: Etiology, pathogenesis, therapy issues. Modern problems of dermatovenerology, immunology and medical cosmetology. 2009;4(7):67–70. (In Russ.)]

6. Адашкевич В. П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга, 2005. [Adaskevich V. P. Acne vulgar and pink. Moscow: Medicinskaya kniga, 2005. (In Russ.)]

7. Do T. T., Zarkhin S., Orringer J. S. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. J Am Acad Dermatol. 2008;58(4):603–608.

8. Leeming J., Holland K., Cunliffe W. J. The microbial ecology of pilosebaceous units isolated from human skin. J Gen Microbiol. 1984;130(4):803–807.

9. Leeming J., Holland K., Cunliffe W. J. The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. J Med Microbiol. 1985;20:11–16.

10. Lavker R. M., Leyden J. J., McGinley K. J. The relationship between bacteria and the abnormal follicular keratinization in acne vulgaris. J Invest Dermatol. 1981;77(3):325–330.

**Информация об авторах**

**Галина Арнольдовна Винцарская\*** — к.м.н., доцент, доцент Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского; e-mail: bulovich31@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6758-1311>

**Мария Владимировна Нгема** — к.м.н., доцент, доцент Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. <http://orcid.org/0000-0002-5018-2629>

**Дмитрий Валерьевич Прохоров** — д.м.н., доцент, профессор Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. <http://orcid.org/0000-0003-2916-8336>

**Марина Юрьевна Кузнецова** — ассистент Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. <http://orcid.org/0000-0001-9227-4751>

**Юлия Владимировна Шеренговская** — ассистент Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. <http://orcid.org/0000-0002-9939-2387>

**Information about the authors**

**Galina A. Vintserskaya\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof., Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: bulovich31@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6758-1311>

**Maria V. Ngema** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof., Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University. <http://orcid.org/0000-0002-5018-2629>

**Dmitry V. Prokhorov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University. <http://orcid.org/0000-0003-2916-8336>

**Marina Yu. Kuznetsova** — Research Assistant, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University. <http://orcid.org/0000-0001-9227-4751>

**Yulia V. Sherengovskaya** — Research Assistant, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University. <http://orcid.org/0000-0002-9939-2387>

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-87-93>

# Современные возможности профилактики и коррекции осложнений системной терапии тяжелых форм акне

Тлиш М. М.<sup>\*</sup>, Шавилова М. Е.

Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. им. М. Седина, д. 4

Согласно Европейским и Федеральным клиническим рекомендациям только системное применение изотретиноина при тяжелом течении акне имеет высокий уровень доказательности. Наиболее часто в процессе данной терапии практикующим врачам приходится сталкиваться с развитием ретиноидного дерматита, основным способом профилактики и коррекции проявлений которого является применение эмолиентов.

**Цель работы:** оценить эффективность и переносимость крема «Перфэктоин» в комплексной терапии и профилактике ретиноидного дерматита у пациентов с акне, получающих системное лечение изотретиноином.

**Материалы и методы.** Две группы пациентов по 38 человек со среднетяжелой, тяжелой и резистентной к стандартной терапии формами акне, каждая из которых включала 22 больных с проявлениями ретиноидного дерматита и 16 — без его симптомов. Пациентам основной группы назначали крем «Перфэктоин», больные группы сравнения получали крем декспантенол. Контроль состояния кожи проводили перед началом исследования и на 1, 3 и 6-м месяцах терапии. Оценивали основные симптомы ретиноидного дерматита (эритема, лихенификация, эскориации, зуд, ощущение сухости/стянутости кожи), показатели гидратации рогового слоя эпидермиса и трансэпидермальной потери влаги, дерматологического индекса качества жизни.

**Результаты** проведенного исследования показали, что применение крема «Перфэктоин» у пациентов с акне, получающих терапию изотретиноином, способствует восстановлению гидратации кожи, быстрому регрессу основных дерматологических симптомов ретиноидного дерматита и, как следствие, улучшению качества жизни.

Ключевые слова: акне, изотретиноин, ретиноидный дерматит, эктоин, Перфэктоин

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

Для цитирования: Тлиш М. М., Шавилова М. Е. Современные возможности профилактики и коррекции осложнений системной терапии тяжелых форм акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):87–93. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-87-93>





# Modern approaches to the prevention and correction of complications caused by systemic treatment of severe acne forms

Marina M. Tlish\*, Marina E. Shavilova

Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

**Background.** According to European and RF clinical guidelines, only the systemic use of isotretinoin in severe acne has a high level of evidence. However, this therapy is frequently associated with the development of retinoid dermatitis, the prevention and correction of which requires the application of emollients.

**Aim.** To evaluate the efficacy and tolerability of the Perfectoin cream during treatment and prevention of retinoid dermatitis in patients with severe acne receiving systemic treatment with isotretinoin.

**Materials and methods.** Two groups of patients each comprising 38 people with moderate, severe and resistant to standard therapy forms of acne were observed. Each group included 22 patients with retinoid dermatitis manifestations and 16 without such symptoms. The patients in the main and comparison groups were prescribed the Perfectoin cream and the dexpanthenol cream, respectively. Control of the skin condition was performed prior to the study and following 1, 3 and 6 months of therapy. Assessment parameters were the main symptoms of retinoid dermatitis (erythema, lichenification, excoriation, itching, feeling of dryness/tightness of the skin), indicators of the hydration of the horny layer of the epidermis and the transepidermal loss of moisture, as well as the dermatology life quality index.

**Results.** The study has shown that the Perfectoin cream in patients with acne receiving isotretinoin therapy helps to restore skin hydration and leads to a rapid regression of the main dermatological symptoms of retinoid dermatitis, thus improving the overall quality of patients' life.

Keywords: **acne, isotretinoin, retinoid dermatitis, ectoin, Perfectoin**

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

For citation: Tlish M. M., Shavilova M. E. Modern approaches to the prevention and correction of complications caused by systemic treatment of severe acne forms. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):87–93. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-87-93>

■ Акне относится к одному из самых распространенных и длительно протекающих кожных заболеваний. Анализ научной литературы показывает, что в подростковом возрасте с данной проблемой сталкивается 70–85 % населения, при этом в 40 % случаев заболевание может сохраняться или дебютировать после периода полового созревания [1, 2]. По данным разных авторов, распространенность тяжелых акне варьирует от 20 % у взрослых до 35 % у подростков [3, 4]. Несмотря на то что тяжелое течение дерматоза встречается значительно реже, именно оно чаще всего ассоциируется с резким снижением качества жизни пациентов, нередко приводя к выраженной социальной дезадаптации. Негативное влияние акне на показатели качества жизни в ряде случаев сопоставимо с таковым при астме, сахарном диабете и эпилепсии [5].

К тяжелым акне относятся: распространенные и резистентные папуло-пустулезные, узловые, конглобатные и молниеносные формы дерматоза. В последние годы к тяжелым проявлениям заболевания также приравнивается локализация высыпаний на туловище и длительное течение дерматоза [1, 6].

Согласно Европейским и Федеральным клиническим рекомендациям, на основании уровня доказательности при тяжелом течении акне показано системное применение изотретиноина (ИТ) [1, 6]. Плацебо-контролируемое исследование с оценкой эффективности ИТ в лечении больных тяжелыми акне и множественные сравнительные исследования с системными антибактериальными препаратами, адапаленом, фиксированными комбинациями адапалена и бензоилпероксида убедительно доказали эффективность монотерапии изотретиноином [7–9].

Высокая эффективность ИТ в лечении тяжелых акне обусловлена его воздействием на важнейшие звенья патогенеза заболевания. Препарат избирательно связывается с ядерными рецепторами ретиноевой кислоты (RAR — retinoid acid receptor), активируя их, что приводит к уменьшению размера и секреции сальных желез, восстановлению процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов протока сально-во-

лосяного фолликула и, как следствие, снижению колонизации *P. acnes* [1, 10]. Активное изучение ИТ в последние годы позволило открыть ряд дополнительных механизмов терапевтического действия препарата при акне, таких как: местный антиандрогенный эффект, снижение экспрессии толлподобных рецепторов-2 (TLR-2 — tolllike receptors-2) на моноцитах и ингибирование матриксных металлопротеиназ-1, -3, -13, ответственных за формирование рубцов [11–13].

Несмотря на доказанную высокую эффективность ИТ некоторые дерматологи нередко неоправданно избегают назначения препарата. При этом наиболее частым основанием неверной терапевтической тактики является страх перед риском развития побочных реакций. Анализ литературы и собственный клинический опыт показывают, что, несмотря на наличие не менее 50 описанных осложнений терапии системными ретиноидами, серьезные нежелательные эффекты регистрируются крайне редко.

Чаще всего в ходе терапии ИТ практикующим врачам приходится сталкиваться с явлениями гипервитаминоза А, основным проявлением которого является ретиноевый дерматит. К его симптомам относятся эритема с гиперкератозом, сопровождающиеся зудом и повышенной чувствительностью кожи, особенно на участках с тонким, рыхлым эпидермисом (красная кайма губ, лицо, тыл кистей, область гениталий). В ходе собственного клинического исследования эффективности и безопасности терапии ИТ у больных с акне (117 пациентов) дерматологические проявления этого состояния нами были отмечены у всех больных. Наиболее часто регистрировались: хейлит (100 %), дерматит лица (46,1 %), сухость слизистой носа (24,8 %) и кожи (21,4 %). Реже встречались: кожный зуд (14,5 %), дерматит кистей (6 %) (рис. 1). Данные проявления, как правило, развивались на 2–3-й неделе терапии ИТ [14, 15].

В исследованиях было выявлено, что при акне наблюдается уменьшение количества сфингозина и общих керамидов, что свидетельствует о нарушении строения и функции межклеточной липидной мембраны и сопровождается снижением гидратации рогового слоя (обна-

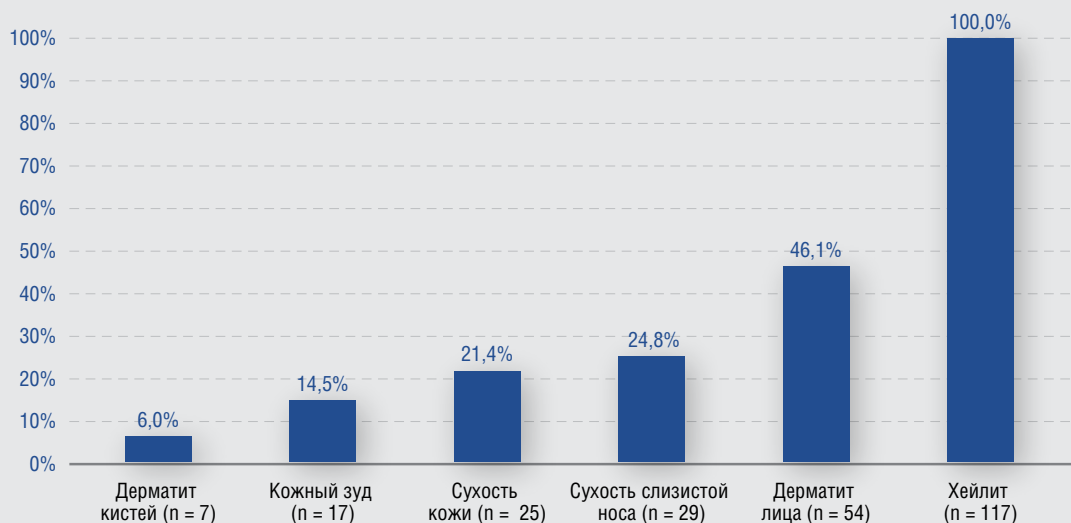


Рис. 1. Частота возникновения и структура проявлений гипервитаминоза А в ходе терапии изотретиноином (n = 117)  
Fig. 1. Frequency of occurrence and the structure of hypervitaminosis A manifestations during isotretinoin therapy (n = 117)

ружено при корнеометрии). При этом степень изменения структуры и проницаемости кожного барьера напрямую зависит от степени тяжести акне [16]. ИТ дополнительно индуцирует истончение рогового слоя, снижение продукции себума и изменение его качественного состава за счет уменьшения фракций высокоспециализированных липидов (скавалена, эфиров воска, холестерина и эфиров). Все эти изменения, в конечном итоге, приводят к выраженному нарушению структуры и проницаемости кожного барьера, сопровождающихся трансэпидермальной потерей влаги (ТЭПВ) [17].

Эффективным способом профилактики и коррекции проявлений ретиноевого дерматита является применение увлажняющих защитных наружных средств — эмолиентов. Из-за риска дополнительно «ожиривающего» эффекта на кожу целесообразность увлажнения при акне нередко сопровождается сомнениями со стороны пациентов и врачей. Однако еще в 1980 г. L. Swinyer и соавт. доказали, что ксероз на фоне терапии акне способен спровоцировать обострение заболевания, подчеркнув, таким образом, важность увлажнения кожи [18].

Учитывая патогенез акне, эмолиенты, используемые в терапии дерматоза, должны обязательно обладать легкой некомедоногенной основой, противовоспалительным, мягким себо- и кераторегулирующим действиями. С данной точки зрения представляет интерес крем «Перфэктоин» («Ядран»). Основным компонентом крема является 7 % эктоин — полностью натуральный компонент, который получают из бактерий, живущих в экстремально неблагоприятных условиях окружающей среды (при сильных температурных колебаниях, высокой концентрации солей, УФ-излучении и высыхании).

Механизм действия эктоина при ксерозе заключается в том, что он окружает себя и соседние белки клеточных мембран слоем молекул воды (эктоин-гидрокомплекс). Таким образом, он поддерживает осмотическое равновесие клетки с окружающей средой, не влияя при этом на ее метаболизм. Клинические исследования доказали, что, наряду со стабилизирующим действием на биомолекулы, эктоин обладает также противовоспалительными свойствами за счет ингибирования активности интерлейкина-1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ8 и фактора некроза опухоли [19].

Также в состав препарата «Перфэктоин» входят керамиды, скавалан, липиды натуральных масел (оливковое и масло ши), триглицериды каприновой и капроловой кислот. Благодаря этим компонентам крем восстанавливает липидный баланс и имеет легкую текстуру.

**С целью** оценки эффективности и переносимости крема «Перфэктоин» в комплексной терапии и профилактике ретиноевого дерматита на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России было проведено наблюдение пациентов с акне, получающих системную терапию ИТ.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 76 пациентов (45 женщин и 31 мужчина) со среднетяжелой, тяжелой и резистентной к стандартной терапии формами акне в возрасте от 18 до 32 лет. Продолжительность заболевания составила от 2 до 13 лет.

Все больные получали системную терапию ИТ в дозе 0,5 мг на кг массы тела. Местное лечение проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных акне [7].

На момент включения в исследование дерматологические проявления ретиноевого дерматита были зарегистрированы у 44 (57,89 %) больных, все они принимали ИТ более 3 недель. При этом хейлит отмечался у всех пациентов (100 %), дерматит лица — у 26 (52,3 %) больных, сухость кожи у 84,1 %, дерматит кистей у 27,3 %. Больные без симптомов ретиноевого дерматита принимали ИТ менее 2 недель.

Методом адаптивной рандомизации все пациенты были разделены на две группы по 38 человек, каждая из которых включала 22 больных с проявлениями ретиноевого дерматита и 16 — без его симптомов. Пациентам основной группы для лечения и профилактики ретиноевого дерматита назначали крем «Перфэктоин» 1–2 раза в день тонким слоем на предварительно очищенную и высушенную кожу. Больные группы сравнения получали крем декспантенол 1–2 раза в день. Продолжительность терапии определялась сроками достижения кумулятивной дозы ИТ (120–150 мг/кг) и в среднем составила 7–8 месяцев.

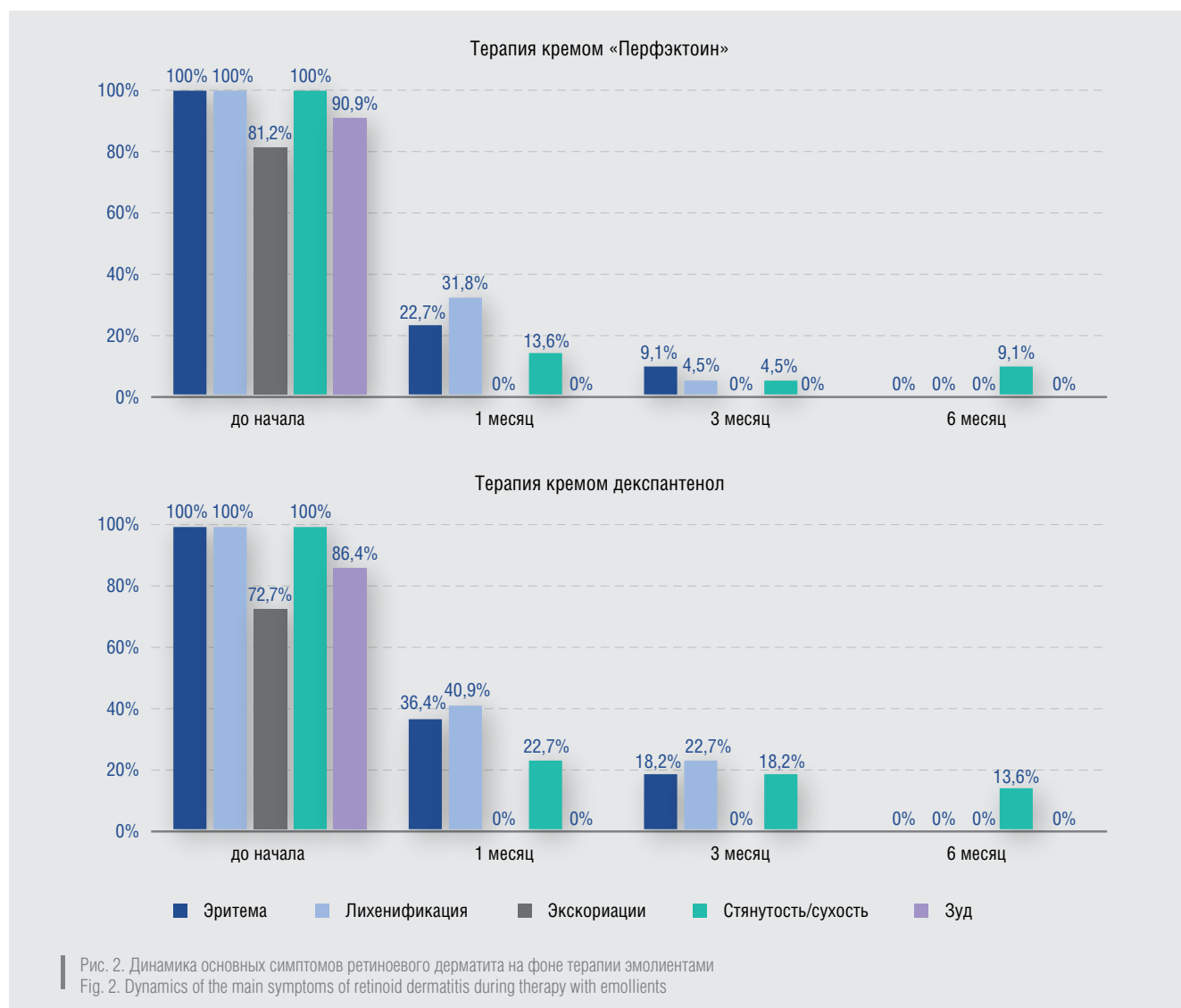
Контроль состояния кожи пациентов проводили перед началом исследования и на 1, 3 и 6-м месяцах терапии. На каждом визите оценивали основные симптомы ретиноевого дерматита (эритема, лихенификация, эксфолиация, зуд, ощущение сухости/стянутости кожи) и показатель дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), а также определяли уровни гидратации рогового слоя эпидермиса и ТЭПВ с помощью прибора DermaLabCombo «CORTEX» (гидратация — единица измерения мксм, ТЭПВ — единица измерения г/м<sup>2</sup>/ч).

### Результаты и обсуждение

До начала терапии у всех пациентов с проявлениями ретиноевого дерматита зарегистрированы эритема и лихенификация кожи, у 34 (77,3 %) — эксфолиация. Ощущение стянутости/сухости кожи разной степени выраженности отмечали все больные, 39 (88,6 %) человек жаловались на зуд. Объективно признакам ксероза соответствовали низкий уровень гидратации рогового слоя эпидермиса и высокое значение показателя ТЭПВ —  $160,7 \pm 1,2$  мксм и  $8,8 \pm 0,6$  г/м<sup>2</sup>/ч соответственно. При этом в обеих группах до начала терапии заболевание оказывало очень сильное влияние на жизнь пациентов, о чем свидетельствовало высокое значение ДИКЖ (26 баллов).

К концу первого месяца терапии в обеих группах исследования отмечены побледнение эритемы, уменьшение субъективных симптомов. В контрольной группе эритема и лихенификации были зарегистрированы у 8 (36,4 %) и 9 (40,9 %) больных соответственно, сухость кожи — у 5 (22,7 %) пациентов. При этом в основной группе только у 5 (22,7 %) больных сохранялись эритема и у 7 (31,8 %) — лихенификации, жалобы на сухость кожи предъявляли 3 (13,6 %) человека. Эксфолиация и зуд полностью регрессировали у пациентов обеих групп.

К концу 6-го месяца терапии в обеих группах наблюдалось полное разрешение основных клинических симптомов ретиноевого дерматита: исчезновение эритемы, лихенификации и эксфолиаций. На периодическое появление ощущения сухости кожи жаловались 2 (9,1 %)



пациента из основной группы и 3 (13,6%) — из контрольной. После регресса симптомов ретинового дерматита всем пациентам с профилактической целью было рекомендовано продолжить применение увлажняющих препаратов 1 раз в день до окончания терапии ИТ (рис. 2).

ДИКЖ к концу первого месяца терапии в основной и контрольной группах снизился незначительно и составил 16 и 22 балла соответственно, что связано в первую очередь с медленным регрессом симптомов акне. На момент окончания терапии ИТ в основной группе ДИКЖ составил 4 балла, в контрольной — 9 баллов.

Регресс клинических симптомов ретинового дерматита сопровождался выраженной и стабильной положительной динамикой значений уровней гидратации рогового слоя эпидермиса и ТЭПВ. К концу первого месяца терапии показатель увлажненности кожи увеличился почти на 15,1% ( $184,9 \pm 1,1$  мксм,  $p < 0,05$ ) в основной группе пациентов и на 7,3% ( $172,5 \pm 1,3$  мксм,  $p < 0,05$ ) — в контрольной. Начальное значение ТЭПВ снизилось в основной группе на 23,9% ( $6,7 \pm 0,7$  г/м<sup>2</sup>/ч,  $p < 0,05$ ), а в контрольной — на 18,2% ( $7,2 \pm 0,5$  г/м<sup>2</sup>/ч,  $p < 0,05$ ). В последующие месяцы терапии значимых изменений данных показателей в обеих группах не отмечено (рис. 3), что свидетельствует об эффективно-

сти профилактического применения обоих эмолиентов на фоне терапии системным ИТ.

Профилактическое действие крема «Перфектоин» также оценивали по количеству впервые возникших случаев ретинового дерматита у больных, которые на момент включения в исследование не имели кожных симптомов гипervитаминоза А (по 16 человек в основной и контрольной группах). Данное осложнение терапии ИТ было зафиксировано у 5 (31,3%) пациентов основной группы и у 9 (56,3%) — контрольной. При этом в основной группе регистрировались только эритема и жалобы на сухость/стянутость кожи, в контрольной — также были отмечены лихенификации, эксскориации и зуд.

Все участвующие в исследовании отметили приятную текстуру, отсутствие запаха и хорошую впитываемость крема «Перфектоин». Побочных реакций и обострений акне на фоне лечения эмолиентами ни в одной из групп зарегистрировано не было. Положительные результаты терапии и профилактики ретинового дерматита позволили избежать коррекции дозы ИТ.

### Заключение

Применение крема «Перфектоин» способствует восстановлению гидратации кожи, более быстрому



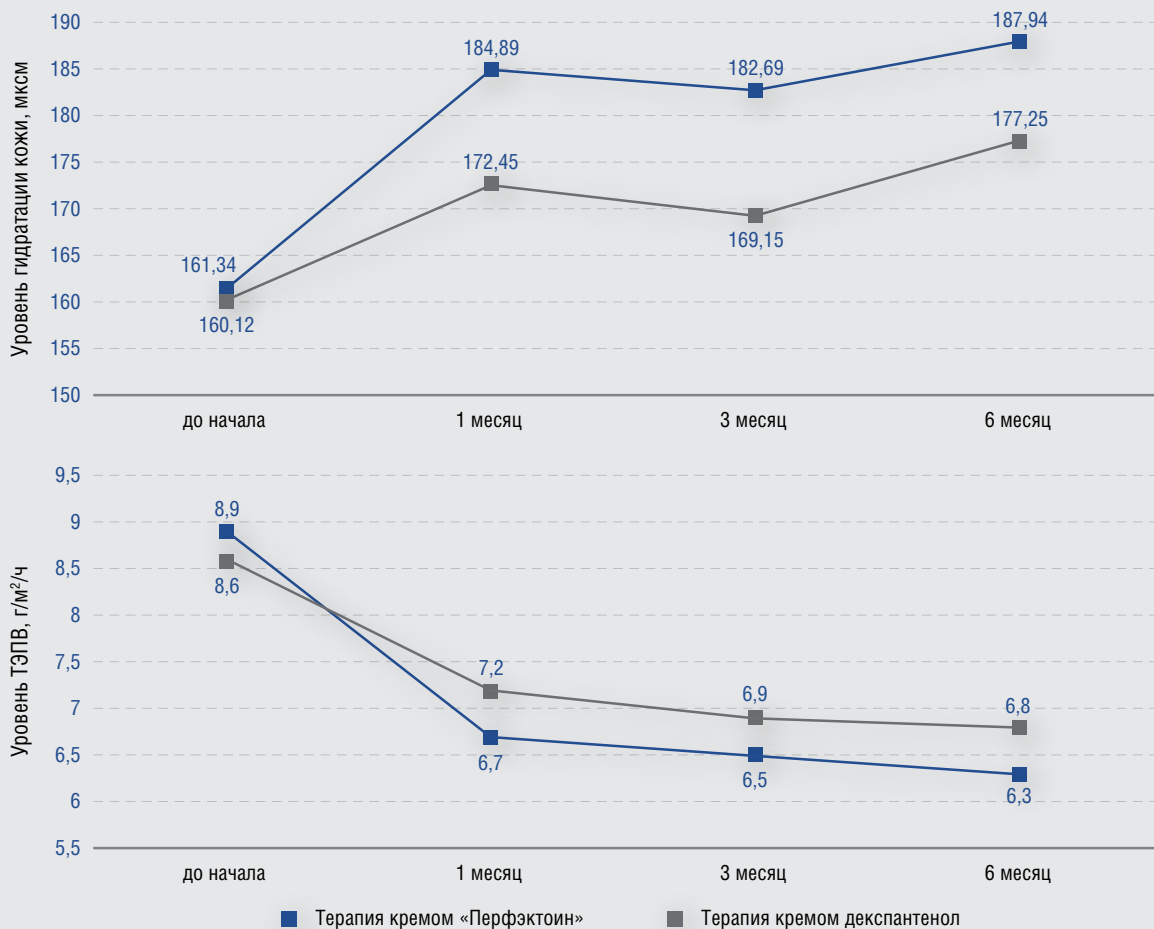


Рис. 3. Динамика показателей гидратации кожи и ТЭПВ у больных акне на фоне профилактики и коррекции проявлений ретиноевого дерматита с помощью эмолиентов  
 Fig. 3. Dynamics of the indicators of skin hydration and transepidermal loss of moisture in acne patients against the background of the prevention and correction of retinoid dermatitis using emollients

регрессу основных дерматологических симптомов гипervитаминоза А и, как следствие, улучшению качества жизни пациентов с акне, получающих терапию ИТ. В ходе исследования также были отмечены удобство в применении и хорошая переносимость препарата. Таким образом, по-

лученные клинические результаты продемонстрировали высокую эффективность и безопасность крема «Перфектоин», что позволяет рекомендовать его для комплексной терапии и профилактики ретиноевого дерматита, развивающегося у больных акне на фоне лечения ИТ.

### Литература/References

- Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad. Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1261–1268.
- Аравийская Е. Р. Тяжелое течение акне: анализ ряда современных методов лечения. *Фарматека.* 2017;(s1-17):38–43. [Araviyskaya E. R. Severe acne: analysis of some modern methods of treatment. *Farmateka.* 2017;(s1-17):38–43. (In Russ.)]
- Dréno B. Recent data on epidemiology of acne. *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137(2):49–51.
- Poli F., Dreno B., Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):541–545.
- Smithard A., Glazebrook C., Williams H. C. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol.* 2001;145(2):274–279.
- Кубанова А. А., Кубанов А. А., Самцов А. В., Аравийская Е. Р. Акне. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* М.: Деловой экспресс, 2016.

C. 9–27. [Kubanov A. A., Kubanov A. A., Samtsov A. V., Araviyskaya E. R. Acne. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. Moscow: Delovoy Express, 2016. P. 9–27. (In Russ.)]

7. Peck G. L., Olsen T. G., Butkus D. et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:735–745.

8. Oprica C., Emtestam L., Hagströmer L., Nord C. E. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):246–254.

9. Dhir R., Gehi N. P., Agarwal R., More Y. E. Oral isotretinoin is as effective as a combination of oral isotretinoin and topical anti-acne agents in nodulocystic acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(2):187.

10. Levin A. A., Sturzenbecker L. J., Kazmer S. et al. 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR alpha. *Nature.* 1992;355(6358):359–361.

11. Karlsson T., Vahlquist A., Kedishvili N., Törmä H. 13-cis-retinoic acid competitively inhibits 3 alpha-hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? *Biochem Biophys Res Comm.* 2003;303(1):273–278.

12. Dispenza M., Wolpert E. B., Gilliland K. L. et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2198–2205.

13. Papaconstantinou E., Aletras A.J., Glass E. et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):673–684.

14. Тлиш М. М., Шавилова М. Е. Изотретиноин в терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(4):90–96. [Tlish M. M., Shavilova M. E. Isotretinoin in acne therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017;(4):90–96. (In Russ.)]

15. Тлиш М. М., Елистратова А. С., Глузмин М. И. Практические аспекты применения изотретиноина в лечении акне у подростков. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;4:85–90. [Tlish M. M., Yelistratova A. S., Gluzmin M. I. Practical aspects of administering Acnecutan for the treatment of acne in teenagers. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2013;4:85–90. (In Russ.)]

16. Петрова К. С., Колбина М. С. Акне и эпидермальный барьер. Клиническая дерматология и венерология. 2015;1:90–93. [Petrova K. S., Kolbina M. S. Acne and the epidermal barrier. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2015;1:90–93. (In Russ.)]

17. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Эффективность средств ухода за кожей у больных акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;(2):67–71. [Araviyskaya Ye. R., Sokolovsky Ye. V. Daily skin care in acne patients as a real basis for treatment tolerability. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2013;2:67–71. (In Russ.)]

18. Swinyer L. J., Swinyer T. A., Britt M. R. Topical agents all one in acne. *JAMA.* 1980;243:16–40.

19. Sydlík U., Gallitz I., Albrecht C., Abel J., Krutmann J., Unfried K. The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):29–35.

---

## Информация об авторах

**Марина Моссовна Тлиш\*** — д.м.н., доцент, профессор кафедры, заведующая кафедрой дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (861) 255-04-44; e-mail: tlish\_mm@mail.ru

**Марина Евгеньевна Шавилова** — ассистент кафедры дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (861) 255-04-44; e-mail: marina@netzkom.ru

---

## Information about the authors

**Marina M. Tlish\*** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department, Head of the Department of Dermatology and Venereology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (861) 255-04-44; e-mail: tlish\_mm@mail.ru

**Marina E. Shavilova** — Research Assistant, Department of Dermatology and Venereology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (861) 255-04-44; e-mail: marina@netzkom.ru

A series of horizontal dashed lines for writing notes.



**ЭФЛЕЙРА®**  
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17  
ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА\*

# СВОБОДА СНОВА БЫТЬ СОБОЙ

СПОСОБСТВУЕТ ОЧИЩЕНИЮ КОЖИ  
И ВОССТАНОВЛЕНИЮ НОГТЕЙ В ТЕЧЕНИИ 12 НЕДЕЛЬ,  
ЗНАЧИТЕЛЬНО УЛУЧШАЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА

85%

пациентов достигли  
PASI 75 на 12 неделе  
терапии

82%

пациентов достигли  
почти чистой и чистой  
кожи по индексу sPGA 0/1

52%

относительное изменение  
индекса NAPSI на неделе 12  
в сравнении со скринингом

Каждый 3 пациент достиг полного  
очищения кожи PASI 100

По данным КИ PLANETA (BCD-085-7) Международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности двух режимов введения препарата нетакимаб - BCD-085 (ЗАО «БИОКАД», Россия) у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом на 12 неделе терапии. Данные в популяции PP (per protocol).

\*среднетяжелых и тяжелых форм вульгарного псориаза

**Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®**

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®

**Краткое описание препарата Эфлейра®:**  
нетакимаб, раствор для подкожного введения 60мг/мл РУ № ЛП-005439

**Показания к применению:**

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия.

**Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели, начиная с недели 6.

**Противопоказания:**

- Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.
- Беременность, грудное вскармливание.

**С осторожностью:**

- Следует соблюдать осторожность при назначении препарата нетакимаб пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами.
- В связи с отсутствием данных клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы.
- В связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

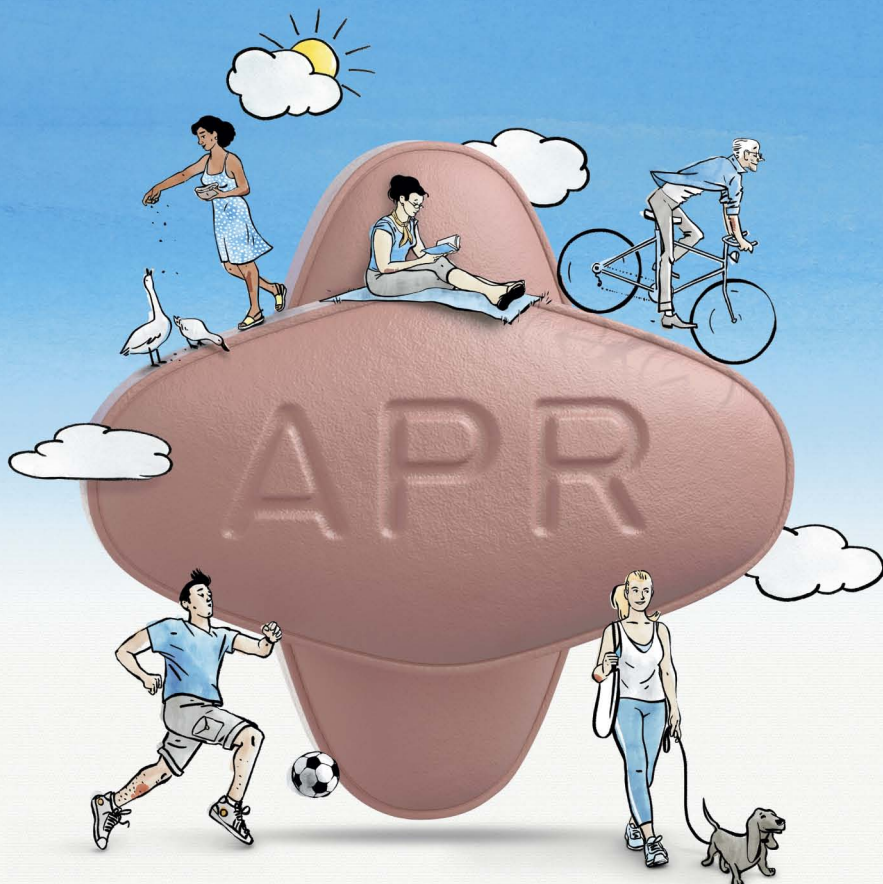
**Особые указания:**

- Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.
- При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
- Проведение терапии нетакимабом у пациентов с актуальной алкогольной или наркотической зависимостью, а также психическими заболеваниями ассоциировано со снижением комплаенса и, как следствие, снижением эффективности терапии. Необходим более тщательный мониторинг за пациентами с указанными состояниями.
- Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®. Вакцинация живыми вакцинами до начала терапии препаратом Эфлейра®, а также интервал между вакцинацией и началом терапии должны соответствовать действующим клиническим рекомендациям. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

**Побочное действие:**

наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести, носили транзиторный характер и не требовали дополнительной терапии. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, гипербилирубинемия, нейтропения, лейкопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия





# РЕЗУЛЬТАТ — оправдывает — ОЖИДАНИЯ

 **ОТЕСЛА®**  
(апремиласт) 30 мг  
таблетки

- + Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита<sup>1-4</sup>
- + Благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями<sup>4-5</sup>
- + Таблетированная форма выпуска

1 Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. 2 Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. 3 Kavanaugh A., et al. ACR 2015. Abstract number 2843. 4 Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА®. 5 Mease P., et al. ACR 2015. Abstract number 2840.

## Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОТЕСЛА®

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА:** ОТЕСЛА®

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003829

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ**

**НАИМЕНОВАНИЕ:** апремиласт

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 30 мг

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта), редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические наруше-

ния; у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести; у пациентов с недостаточной массой тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** До начала лечения необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии. Апремиласт противопоказан при беременности. Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Для приема внутрь. Лечение препаратом ОТЕСЛА® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**Таблица 1: Схема титрования дозы**

День 1		День 2		День 3		День 4		День 5		День 6 и далее	
Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер
10мг		10мг	10мг	10мг	20мг	20мг	20мг	20мг	30мг	30мг	30мг

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита. Нарушения психики: часто – бессонница, депрессия; нечасто – суицидальные мысли и поведение. Нарушения со стороны нервной системы: часто – мигрень, головная боль напряжения, головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота; часто – рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение массы

тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** По рецепту.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** Селджен Интернешнл Карл., Швейцария

**ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:** Представительство корпорации «Селджен Интернешнл Холдингз Корпорейшн» (США)

125047, Россия, г. Москва, ул.1-ая Тверская-Ямская, д. 21  
Тел.: 8 (495) 777 65 55, факс: 8 (495) 213 09 39

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

2019-RUS-010