

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

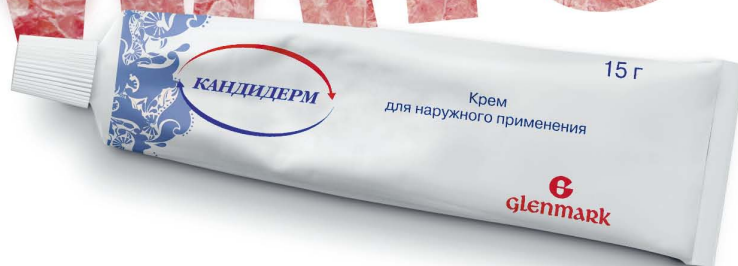
VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 95
№ 3
2019



КАНДИДЕРМ



ЛСР-002530/08 от 04.04.2008

КАНДИДЕРМ® БЕЛАЯ ПОЛОСА В ЖИЗНИ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ

Кандидерм — уникальная комбинация с беклометазоном
для выраженного и бережного устранения симптомов дерматоза,
осложненного вторичной инфекцией*** 1-3

Гентамицин
бактерицидный антибиотик
широкого спектра
активности¹⁻³

Беклометазон
сильный⁴
уникальный²
Нефторированный ГКС⁴

Клотримазол
широкий спектр
противогрибковой
активности^{1,3}

Информационный материал для специалистов здравоохранения. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кандидерм крем для наружного применения. ЛСР-002530/08 от 04.04.2008

МНН: Гентамицин + Беклометазон + Клотримазол. **Состав:** активные компоненты (в 1 г) клотримазол 10 мг, беклометазона дипропионат 0,25 мг, гентамицин (в виде сульфата) 1 мг. **Показания к применению:** дерматозы, осложненные вторичной инфекцией; эпидермофития стоп; дерматомикозы (в т. ч. с локализацией в паховой области), вызванные чувствительными к препарату возбудителями. **Противопоказания:** туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, кожные реакции после вакцинации, повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 7 лет, беременность, период лактации, открытые раны. **Побочные действия:** чувство жжения, гиперемия, эритема, шелушение, отек, сухость, мацерация и атрофия кожи: стрии, гипертрихоз, фолликулит, потница, крапивница, стероидные угри, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, телеангиоэктазии, гипопигментация, пиодермия, фурункулез. При длительном применении возможно системные побочные эффекты в т. ч. угнетение функции коры надпочечников. **Способ применения и дозы:** наружно, крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки (утром и вечером). Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости терапии и составляет, как правило, 2-4 недели (не более). Детям (7-16 лет) препарат назначают только строго по назначению и под контролем врача. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта врача.

*дерматоз, осложненный вторичной инфекцией

**у всех пациентов, принявших участие в исследовании

***за исключением кожи вокруг глаз

1. Матушевская Е. В., Масюкова С. А. «Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении атопического дерматита»

(Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии, №2-2009, с. 14-19.

2. ГРЛС от 03.09.2019 г., на территории РФ (в составе трехкомпонентных, комбинированных ГКС).

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Кандидерм.

4. Соколова Т. В., Гладыко В. В., Флак Г. А., Малярчук А. П., Сафонова Л. А. Микробная экзема как инфекционно-зависимый дерматоз в практике врача дерматовенеролога. Учебное пособие для врачей. — М.: «ВАШ ФОРМАТ», 2017. — 60 с.



ООО «ГЛЕНМАРК ИМПЭКС» РОССИЯ, 115114, МОСКВА, УЛ. ЛЕТНИКОВСКАЯ, Д. 2, СТР.3,
БЦ «ВИВАЛЬДИ ПЛАЗА», 2 ЭТАЖ. ТЕЛЕФОН/ФАКС: +7 (499) 951-00-00

RUS-010-CDM-09-19

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 95, № 3, 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)	Ешимов У. И. (Казахстан)
Jana Hercogova (Чехия)	Знаменская Л. Ф. (Россия)
Lasse R. Braathen (Швейцария)	Иванов О. Л. (Россия)
Torello Lotti (Италия)	Керимов С. Г. (Азербайджан)
Адаскевич В. П. (Беларусь)	Лукьянов А. М. (Беларусь)
Арифов С. С. (Узбекистан)	Мавров Г. И. (Украина)
Балтабаев М. К. (Киргизия)	Молочков В. А. (Россия)
Батпенова Г. Р. (Казахстан)	Рубинс А. Я. (Латвия)
	Сабиров У. Ю. (Узбекистан)

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте журнала www.vestnikdv.ru и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru.

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

VESTNIK

DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

V. 95, No. 3, 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

www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

tel.: (499) 785-20-21

e-mail: ershova@cnikvi.ru

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

Free price.

Run: 4600 copies

Printed by "Buki-Vedi"

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

Editorial Board

Editor-in-Chief

[Kubanov 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 and on the website of the Scientific Online Library. Please visit www.elibrary.ru to learn how to get access to the journal.

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is listed in the Russian Index of Scientific Quotes (RINTs), in the database of the Russian Science Citation Index on Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science.

НЕКРОЛОГ

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АЛЕКСАНДРОВА А. К., СМОЛЪЯННИКОВА В. А.
Особенности пигментации себорейного кератоза

ПАТРУШЕВ А. В., САМЦОВ А. В., НИКИТИН В. Ю., СУХАРЕВ А. В.,
ИВАНОВ А. М., ГУМИЛЕВСКАЯ О. П., СУХИНА И. А.
Влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус
больных псориазом

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

КЛЮЧАРЕВА С. В., ПОНОМАРЕВ И. В., ТОПЧИЙ С. Б.,
ПУШКАРЕВА А. Е., АНДРУСЕНКО Ю. Н.
Лечение себорейного кератоза лазером на парах меди

МАРЕЕВА А. Н., КАТУНИН Г. Л., РУБЦОВ А. Б.
Дифференциальная диагностика сифилитической и гнездной
алопеции: клиническая картина, трихоскопические признаки

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ТЛИШ М. М., СЫЧЕВА Н. Л., БОЙКО Н. А., ШАВИЛОВА М. Е.,
ПСАВОК Ф. А.
Прогрессирующая симметричная эритрокератодермия Готтрона:
редкий случай из практики

НОВИКОВ Ю. А., ЗЫКОВА Е. А., ПРАВДИНА О. В.
Описание клинического случая врожденной ихтиозиформной
эритродермии Брока

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

БАКУЛЕВ А. Л., САМЦОВ А. В., КУБАНОВ А. А.,
ХАЙРУТДИНОВ В. Р., КОХАН М. М., АРТЕМЬЕВА А. В.,
ДЕРБИН С. И., ЧЕРНЯЕВА Е. В., ИВАНОВ Р. А.
Долгосрочная эффективность и безопасность препарата
нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым
вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного
клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext

9

NECROLOGUE

SCIENTIFIC RESEARCHES

10

ALEXANDRA K. ALEXANDROVA, VERA A. SMOLYANNIKOVA
On the peculiarities of seborrheic keratosis pigmentation

16

ALEXANDER V. PATRUSHEV, ALEXEY V. SAMTSOV,
VLADIMIR Y U. NIKITIN, ALEXEY V. SUKHAREV, ANDREY M. IVANOV,
OKSANA P. GUMILEVSKAYA, IRINA A. SUKHINA
Influence of focal infection on the immune status of psoriasis patients

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

25

SVETLANA V. KLYUCHAREVA, IGOR V. PONOMAREV, SERGEI B.
TOPCHYI, ALEXANDRA E. PUSHKAREVA, YURY N. ANDRUSENKO
Treatment of seborrheic keratosis with a copper vapour laser

34

ANASTASIA N. MAREEVA, GEORGY L. KATUNIN, ANTON B. RUBTSOV
Differential diagnostics of syphilitic alopecia and alopecia areata: The
clinical picture and trichoscopic signs

CLINICAL CASES

40

MARINA M. TLISH, NATALYA L. SYCHEVA, NATALIA A. BOYKO,
MARINA E. SHAVILOVA, FATIMA A. PSAVOK
Progressive symmetric eritrocarotoderma Gottron: A rare case

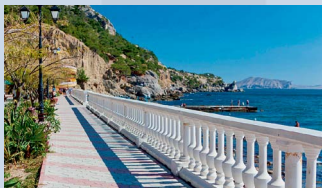
46

YURY A. NOVIKOV, ELENA A. ZYKOVA, OLGA V. PRAVDINA
Clinical case of Brock's congenital ichthyosiform erythroderma

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

54

ANDREY L. BAKULEV, ALEXEY V. SAMTSOV, ALEXEY A. KUBANOV,
VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, MUZA M. KOKHAN, ANTONINA V.
ARTEMYEVA, SERGEY I. DERBIN, EKATERINA V. CHERNYAEVA,
ROMAN A. IVANOV
Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-
to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical
study BCD-085-2-ext



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

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

Планируемые мероприятия

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.
14–15 ноября

МОСКВА • Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».
29–30 ноября

МОСКВА • Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».
13–14 декабря

ФИЗИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. П.Н. ЛЕБЕДЕВА

ЯХРОМА-МЕД

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ
ЛАЗЕРНЫЙ АППАРАТ

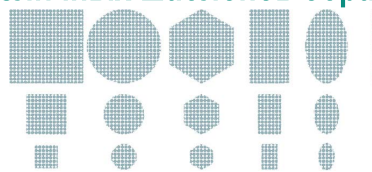


Двухволновый лазер: зелёное (511нм) и жёлтое (578 нм) излучение

Лазерное перо
со сканирующим устройством



16 различных шаблонов обработки



ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- новообразования кожи
- сосудистые дефекты
- пигментные пятна
- выравнивание рубцов
- лечение угревой сыпи
- фотоомоложение

тел: 8 (495) 851-06-09

www.yachroma.com

роспечать
ОСНОВА

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2020 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

SDM PHARMA
RUSSIA



XIII САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

24-26

ОКТАБРЯ 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: ООО «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.



WWW.CONGRESS-PH.RU



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

КУБАНОВА АННА АЛЕКСЕЕВНА

21.09.1948 — 16.05.2019

16 мая 2019 года ушла из жизни Анна Алексеевна Кубанова — крупный российский ученый, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кубанова Анна Алексеевна родилась 21 сентября 1948 года в г. Сочи. В 1972 году окончила лечебный факультет 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова по специальности «Лечебное дело».

С 1972 года работала ассистентом, профессором кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова.

С 1988 года трудовая деятельность А. А. Кубановой неизменно связана с одним учреждением. А. А. Кубанова работала заведующей отделением клинической дерматологии, заместителем директора по лечебной работе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института Министерства здравоохранения СССР, заместителем директора по научной работе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 1999 году назначена директором ГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Министерства здравоохранения Российской Федерации». А. А. Кубанова 20 лет возглавляла Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России — ведущее учреждение страны в области дерматовенерологии.

С 2009 года руководила кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России.

В 1997 году А. А. Кубанова была избрана членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, в 2004 году — действительным членом (академиком) Российской академии медицинских наук.

С 1996 года — Главный внештатный дерматовенеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 2010 года — Главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Долгие годы А. А. Кубанова являлась членом Экспертного совета ВАК Минобрнауки России, председателем профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям «Дерматовенерология» и «Косметология», председателем Диссертационного совета 208.115.01 при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, главным редактором научно-практического журнала «Вестник дерматологии и венерологии», президентом общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Принимала активное участие в работе



Российской академии наук, являясь членом Президиума Российской академии медицинских наук, заместителем академика-секретаря, руководителем секции клинической медицины, членом бюро Отделения медицинских наук РАН.

За заслуги перед отечественным здравоохранением А. А. Кубанова отмечена многими государственными наградами. А. А. Кубанова награждена орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением» и «В память 850-летия Москвы», знаком «Отличник здравоохранения», почетной грамотой Минздравсоцразвития России за значительный вклад в реализацию социальной политики в сфере здравоохранения.

Анна Алексеевна отличалась глубокой преданностью медицине, обширными энциклопедическими знаниями, аналитическим складом ума, феноменальной памятью. Благодаря таланту организатора и ученого, высокому профессионализму, работоспособности, энтузиазму и неиссякаемой творческой энергии Анны Алексеевны определены основные направления развития нашей специальности и российская дерматовенерология вышла на принципиально новый уровень, а возглавляемый ею Центр стал современным научно-клиническим и образовательным комплексом, входящим в число ведущих медицинских учреждений страны.

Кончина Анны Алексеевны стала тяжелой утратой для сотрудников ГНЦДК, всего профессионального сообщества, всех, кому посчастливилось знать ее лично. Анна Алексеевна пользовалась заслуженным авторитетом у коллег, учеников и пациентов. В нашей памяти Анна Алексеевна останется сильным, требовательным, справедливым человеком, неизменно внимательным к коллегам.

Коллектив ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава, коллеги, ученики, друзья и родные скорбят о кончине Анны Алексеевны. Светлая память об Ученом, Враче и Учителе навсегда сохранится в наших сердцах.

Редакционная коллегия журнала «Вестник дерматологии и венерологии» выражает глубокое соболезнование родным и близким.

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-10-15>

Особенности пигментации себорейного кератоза

Александрова А. К.^{*}, Смольяникова В. А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации
119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Себорейный кератоз (СК) — распространенная доброкачественная эпителиальная опухоль кожи, существующая во множестве клинических вариантов. Цвет опухоли варьирует от светло-желтого до темно-коричневого, что часто приводит к диагностическим ошибкам. Работы, посвященные пигментации СК, единичны. Нет единого мнения о содержании меланоцитов в СК.

Цель исследования: изучить характер распределения меланина в СК и его взаимосвязь с количеством меланоцитов.

Материалы и методы. Проведен анализ 130 гистологических препаратов с верифицированным диагнозом СК, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с моноклональными антителами к Melan A (clone A103 ready-to-use). Взятие материала проводили у 130 пациентов с СК в возрасте 46–77 лет: в 48,5 % с мест, которые легко подвергаются воздействию солнечного света, в 51,5 % — с мест, чаще закрытых, менее склонных к облучению УФ-лучами.

Результаты. В результате гистологического исследования были выделены три типа пигментации СК в зависимости от накопления и расположения пигмента в опухоли. ИГХ-исследование с моноклональными антителами к Melan A выявило достоверное снижение количества меланоцитов в СК (0,7–5 %) по сравнению с прилежащим к опухоли неизменным эпидермисом (10,7–14,3 %) ($p = 0,001$). Наибольшее количество меланоцитов (3–5 %) регистрировалось в наименее пигментированных СК, удаленных с мест, подверженных УФ-излучению.

Выводы. Значительное снижение содержания меланоцитов (менее 3 % клеток опухоли) в наиболее пигментированных СК ($p = 0,0003$), отсутствие активации меланогенеза в опухоли под воздействием УФ-излучения свидетельствует о накоплении пигмента в связи с его замедленной утилизацией из-за старения и снижения метаболизма клеток опухоли.

Ключевые слова: **себорейный кератоз, пигментация, Melan A**

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

Для цитирования: Александрова А. К., Смольяникова В. А. Особенности пигментации себорейного кератоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):10–15. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-10-15>

On the peculiarities of seborrheic keratosis pigmentation

Alexandra K. Alexandrova*, Vera A. Smolyannikova

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

Seborrheic keratosis (SK) is a common benign epithelial skin tumor that exists in a variety of clinical options. The color of the tumor varies from yellow to dark brown, which leads to diagnostic errors. There is a little data about pigmentation of the SK in the literature. There is no consensus on the content of melanocytes in the SK.

Objective: to study the nature of the distribution of melanin in the SK and its relationship with the number of melanocytes.

Materials and methods. An analysis of 130 histological preparations with a verified diagnosis of SK and immunohistochemistry (IHC) test with monoclonal antibodies to Melan A (clone A103 ready-to-use) have been performed. Material sampling was performed in 130 patients with SK at the age of 46–77. In 48.5 % of the material was taken from places that are easily exposed to sunlight, 51.5 % — from places that are often closed, less prone to exposure to UV-radiation.

Results. As a result of histological examination, three types of pigmentation of the SK were identified, depending on the accumulation and location of pigment in the tumor. IHC test with monoclonal antibodies to Melan A in all cases of SK revealed a significant decrease in the content of melanocytes (0.7–5 %), compared with the unaffected epidermis (10.7–14.3 %) ($p = 0.001$). The greatest number of melanocytes (3–5 %) was recorded in SK, which were removed from places exposed to UV radiation.

Conclusions. A significant decrease in the content of melanocytes (less than 3 % of tumor cells) in the most pigmented SK ($p = 0.0003$), the lack of activation of melanogenesis in the tumor under the influence of UV radiation indicates the accumulation of pigment due to its slow utilization, due to aging and a decrease in metabolism tumor cells.

Keywords: **seborrheic keratosis, pigmentation, Melan A**

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

For citation: Alexandrova A. K., Smolyannikova V. A. On the peculiarities of seborrheic keratosis pigmentation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(3):10–15. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-10-15>

■ Себорейный кератоз (СК) — наиболее распространенная доброкачественная эпителиальная опухоль кожи, существующая во множестве клинических вариантов. Проявляется заболеванием на ранней стадии пятнами желто-коричневой окраски, которые постепенно превращаются в выпуклые бляшки, как будто «приклеенные» к коже. Они мягкой консистенции, с гладкой или веррукозной поверхностью, с сальным блеском. Часто видны множественные роговые кисты в виде темных точек в центре СК. Диаметр образований варьирует от нескольких мм до нескольких см. СК может быть грязно-желтого, светло-коричневого или темного, почти черного цвета, часто имитируя другие как доброкачественные, так и злокачественные новообразования кожи. При гистологическом исследовании выявляется в разной степени выраженности гиперкератоз, акантоз, папилломатоз, а также истинные роговые и псевдороговые кисты. В СК присутствуют три основных вида клеток: базалоидные кератиноциты, шиповатые клетки и меланоциты [1, 2]. При СК пигментация практически не изучена. В литературе имеются лишь сведения о повышенном в более половине изучаемых случаев количестве меланина в СК по сравнению с нормальным эпидермисом, основанные на анализе препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и по методу Массона — Фонтаны [3]. Однако наиболее важным маркером меланоцитов в последнее время признан Melan A (MART-1) — трансмембранный протеин, продукт гена MLANA. Он присутствует в меланосомах меланоцитов кожи, сетчатки, мозговых оболочек и улитке уха [1]. Многими авторами Melan A рассматривается в качестве диагностического маркера меланомы и доброкачественных пигментированных эпителиальных опухолей кожи [4, 5].

Исследований по изучению содержания меланоцитов в СК, в частности с использованием Melan A (MART-1) — антигена дифференцировки меланоцитов, не проводилось.

Цель: изучить характер распределения меланина в СК и его взаимосвязь с количеством меланоцитов.

Материалы и методы

Материалом для гистологического исследования послужил операционный материал опухолей кожи от 130 пациентов с СК: 83 (63,8 %) женщин и 47 (36,2 %) мужчин в возрасте от 46 до 77 лет (средний возраст составил 63,6 года). Хирургическим путем под местной анестезией 0,5 % раствором новокаина иссекалась вся опухоль в пределах здоровых тканей, отступая от ее края не менее чем 0,5 см. Операционное вмешательство проводилось с письменного информированного согласия пациентов. Для иссечения выбирался элемент СК в виде плоского, умеренно пигментированного очага овальной формы, не более 2 см в диаметре, с гиперкератотической поверхностью.

В 48,5 % (63 СК) взятие материала проводилось с мест, которые легко подвергаются воздействию солнечного света: с кожи лица, шеи, области декольте, плеч; в 51,5 % (67СК) — с мест, чаще закрытых, менее склонных к облучению УФ-лучами: с кожи живота, нижней трети спины и боковых поверхностей туловища. Материал обрабатывали по стандартной методике, с заливкой в парафиновые блоки, из которых готовили гистологические препараты с окраской гематоксили-

ном и эозином. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом по общепринятой схеме на парафиновых срезах толщиной 5 мкм. Использовались мышиные моноклональные антитела к Melan A (clone A103 ready-to-use, Novocastra Ltd). В качестве контроля использовали рекомендованные производителями ткани. Результаты ИГХ-исследования оценивали по количеству положительно окрашенных клеток опухоли к 300 клеткам опухоли в местах с наибольшей экспрессией.

Статистическая обработка материала проведена с использованием статистического пакета программ Statisticafor Windows v.10 и SPSS v21. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (95 % точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Результаты и обсуждение

При анализе 130 гистологических препаратов распределение пигмента меланина в СК носило неравномерный, часто очаговый характер. Так, в серийных срезах СК в центральных отделах можно было встретить усиленное отложение пигмента над апикальными полюсами ядер в клетках опухоли, а в краевых — его почти полное отсутствие. Клинически присутствие в одной СК очагов с разным типом пигментации проявлялось неравномерной окраской опухоли (рис. 1).

Мы выделили три основных типа пигментации СК.

I тип. Слабая пигментация отдельных клеток опухоли, преимущественно в области дермоэпидермальной границы или отдельными очагами. Меланин располагался в виде «шапочек» над апикальными полюсами ядер клеток и/или в виде единичных отдельных глыбок и меланофагов в дерме и строме опухоли — в 83 СК (63,8 %) (рис. 2).

II тип. Равномерная пигментация клеток, расположенных на дермоэпидермальной границе, с единичными меланофагами в дерме и строме опухоли или их полным отсутствием — в 31 СК (23,9 %).



Рис. 1. Себорейная кератома. Неравномерная окраска опухоли
Fig. 1. Seborrheic keratosis. Uneven colouring of the tumour

Таблица 1. Характер пигментации СК в зависимости от места локализации опухоли
Table 1. Character of SK pigmentation depending on the tumour localisation

Тип пигментации	Локализация СК				
	без УФ		УФ-излучение		
	абс.	%	абс.	%	
Всего	I	96	50,2	80	73,4*
	II	54	28,3	25	22,9
	III	41	21,5	4	3,7*

Примечание: * — достоверные различия по сравнению с группой без УФ ($p = 0,0001$, $p = 0,00001$).
Note: * — statistically significant differences compared to a group without UV ($p = 0,0001$, $p = 0,00001$).

III тип. Выраженная диффузная пигментация в виде большого количества меланина в клетках, расположенных в основании опухоли и вышележащих слоях, скопления меланина в виде глыбок и меланофагов в дерме и строме опухоли — в 16 СК (12,3 %).

На характер пигментации в опухоли влияло УФ-излучение, и, в отличие от неизмененного эпидермиса, это была отрицательная взаимосвязь. Так, в СК, удаленных с подверженных УФ-излучению мест, достоверно чаще встречался I тип пигментации (73,4 %), тогда как III тип пигментации — только в 3,7 % СК ($p = 0,0001$) (табл. 1). Это подтверждают и клинические наблюдения: большинство наиболее пигментированных СК находились у пациентов на коже живота и нижней трети спины.

Меланоциты в СК, по данным экспрессии моноклональных антител к MelanA, располагались неравномерно, преимущественно в клетках, расположенных на дермоэпидермальной границе (рис. 3), значительно реже — в центральных отделах СК и составляли всего 2–15 (0,7–5 %) клеток опухоли, что достоверно ($p = 0,001$) отличалось от неизмененного эпидермиса, в котором положительная реакция регистрировалась в 32–43 (10,7–14,3 %) клетках (табл. 2). Как и в здоровой коже [1, 3], наибольшее количество меланоцитов встречалось в СК, подверженных УФ-излучению. В них в 68,2 % регистрировалась положительная реакция

Таблица 2. Экспрессия моноклональных антител к MelanA в СК и неизмененном эпидермисе
Table 2. Expression of monoclonal antibodies to MelanA in SK and unchanged epidermis

Melan A, количество клеток	Всего
СК ($n = 130$)	2–15 ($6,2 \pm 3,6$)
Неизмененный эпидермис ($n = 130$)	32–43 ($37,8 \pm 6,0$)*

Примечание: * — достоверные различия с СК ($p = 0,001$).
Note: * — statistically significant differences for SK ($p = 0,001$).

в 3–5 % клеток, тогда как на закрытых от солнечного излучения участках ни в одном случае количество положительно окрашенных клеток не превышало 3 %. Вызывает интерес и факт отрицательной взаимосвязи содержания меланоцитов в опухоли с характером пигментации. Наибольшее количество меланоцитов (3–5 %) достоверно чаще регистрировалось в слабопигментированных СК (43,3 %) ($p = 0,003$), тогда как в наиболее пигментированных опухолях (III тип пигментации) количество меланоцитов не превышало 3 % ни в одном случае (табл. 3).

Важно учитывать тот факт, что главной в этиологии СК является теория «старения» кератиноцитов, а на выживание меланоцитов, их дендритность, меланогенез

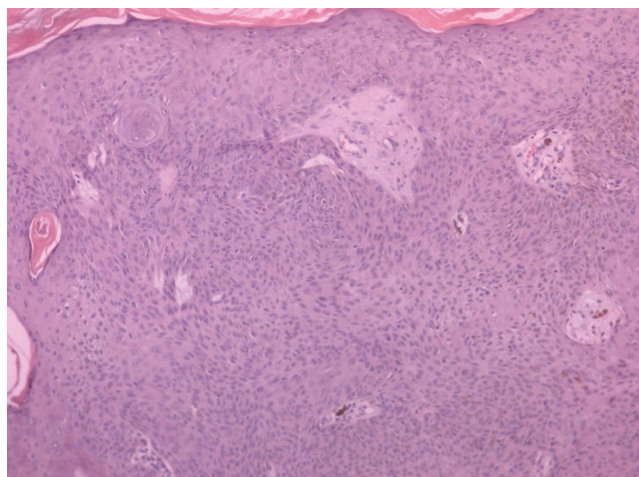


Рис. 2. Себорейная кератома. I тип пигментации. Гематоксилин и эозин, $\times 200$
Fig. 2. Seborrheic keratosis. Type I pigmentation. Hematoxylin and eosin, $\times 200$

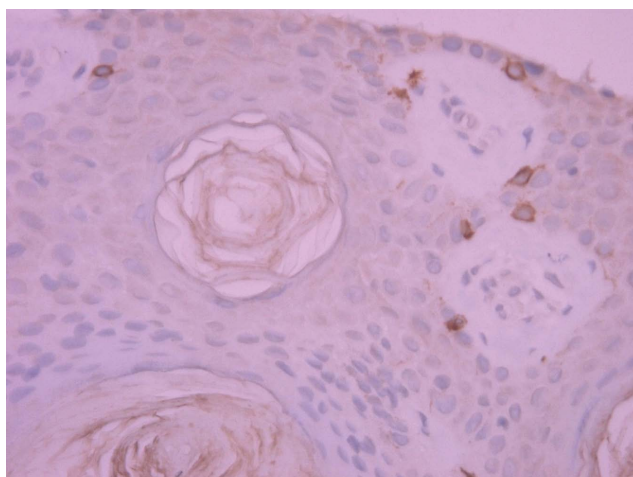


Рис. 3. Экспрессия моноклональных антител к MelanA в себорейной кератоме. Иммунопероксидазный метод, $\times 400$
Fig. 3. Expression of monoclonal antibodies to MelanA under seborrheic keratosis. Immunoperoxidase method, $\times 400$

Таблица 3. Взаимосвязь характера пигментации и экспрессии моноклональных антител к Melan A в СК
Table 3. Correlation between the character of pigmentation and expression of monoclonal antibodies to MelanA in SK

Melan A		Тип пигментации					
		I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего	до 3%	47	56,6	24	77,4*	16	100,0**
	3–5%	36	43,4	7	22,6	0	0,0
Melan A	количество клеток	6,9 ± 3,8		5,4 ± 3,1		4,3 ± 2,0*	

Примечание: * — достоверные различия с I типом пигментации, $p = 0,032$, $p = 0,0003$; * — достоверные различия с II типом пигментации, $p = 0,042$; среднее количество клеток, * $p = 0,009$.

Note: * — statistically significant differences for type I pigmentation, $p = 0.032$, $p = 0.0003$; * — statistically significant differences for type II pigmentation, $p = 0.042$; average number of cells * $p = 0.009$.

и экспрессию рецепторов на клеточной поверхности значительное влияние оказывают сигналы от клеток опухоли, как и в эпидермисе — от кератиноцитов, где большинство сигналов индуцируется УФ-излучением [1]. Однако в СК, в отличие от неизмененного эпидермиса, стимуляции меланогенеза при воздействии УФ-излучения не происходило. Таким образом, наиболее вероятной причиной накопления значительного количества пигмента, причем неравномерно распределенного в опухоли, при почти полном отсутствии меланоцитов, является его накопление, а не увеличение синтеза, в результате «старения» клеток СК и снижения их функциональной активности, что приводит к нарушениям эпидермального баланса между стимуляторами и ингибиторами меланогенеза — паракринными цитокинами. Об этом свидетельствуют и данные литературы об избыточной экспрессии в СК фактора некроза опухоли- α и других провоспалительных цитокинов, ингибиторов меланогенеза в сочетании с повышенным содержанием эндотелина 1 — известного митогена для меланоцитов и стимулятора меланогенеза [6]. Таким образом, характер пигментации являлся своеобразным показателем

«возраста» кератомы, отражающим степень выраженности нарушений в процессах терминальной дифференцировки.

Выводы

Выявленное в исследовании значительное снижение содержания меланоцитов в наиболее пигментированных СК, отсутствие активации меланогенеза в опухоли под воздействием УФ-излучения свидетельствует о накоплении пигмента в связи с его замедленной утилизацией из-за старения и снижения метаболизма клеток опухоли. Этим объясняется наличие в СК очагов с разным типом пигментации, что клинически проявляется неравномерностью окраски. ■

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Александрова А. К., Смольяникова В. А.

Сбор и обработка материала — Александрова А. К.

Написание текста — Александрова А. К., Смольяникова В. А.

Редактирование — Смольяникова В. А.

Литература/References

1. Wolff K. L., Goldsmith A. L., Katz S. I., Gilchrist B. A., Paller A. S., Leffell D. J. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2007. P. 1635–1636.
2. Roh N. K., Hahn H. J., Lee Y. W., Choe Y. B., Ahn K. J. Clinical and Histopathological Investigation of Seborrheic Keratosis. Ann Dermatol. 2016;28(2):152–158.
3. Elder D., Elenitsas R., Johnson B., Murphy G. F., Xu X. Lever's histopathology of the skin. 10th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2009. P. 795–798.
4. Muzumdar S., Argraves M., Kristjansson A., Ferenczi K., Dadras S. S. A quantitative comparison between SOX10 and MART-1 immunostaining to detect melanocytic hyperplasia in chronically sun-damaged skin. J Cutan Pathol. 2018;45(4):263–268.
5. Helm K., Findeis-Hosey J. Immunohistochemistry of pigmented actinic keratoses, actinic keratoses, melanomas in situ and solar lentiginos with Melan-A. J Cutan Pathol. 2008;35(10):931–934.
6. Manaka L., Kadono S., Kawashima M., Kobayashi T., Imokawa G. The mechanism of hyperpigmentation in seborrheic keratosis involves the high expression of endothelin-converting enzyme-1alpha and TNF-alpha, which stimulate secretion of endothelin 1. Br J Dermatol. 2001;145(6):895–903.

Информация об авторах

Александра Константиновна Александрова* — к.м.н., докторант кафедры патологической анатомии им. академика А. И. Струкова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: veter278@rambler.ru; SPIN: 8736-0698; <http://orcid.org/0000-0001-9166-9807>

Вера Анатольевна Смольяникова — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии им. академика А. И. Струкова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: smva@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>

Information about the authors

Alexandra K. Alexandrova* — Cand. Sci. (Med.), Doctoral Student, Department of Pathological Anatomy named after Academician A. I. Strukov, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: veter278@rambler.ru; SPIN: 8736-0698; <http://orcid.org/0000-0001-9166-9807>

Vera A. Smolyannikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Anatomy named after Academician A. I. Strukov, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: smva@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-16-24>

Влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус больных псориазом

Патрушев А. В.^{*}, Самцов А. В., Никитин В. Ю., Сухарев А. В., Иванов А. М., Гумилевская О. П., Сухина И. А.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Цель исследования: изучить влияние очагов хронической инфекции (ОХИ) на иммунный статус больных псориазом.

Материалы и методы. Обследованы 30 больных псориазом в возрасте от 19 до 61 года (у 21 человека диагностирован бляшечный псориаз, у 9 — каплевидный псориаз), которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли больные с выявленными очагами хронической инфекции (18 человек), во вторую — без наличия очагов хронической инфекции (12 человек). Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц, поступивших в клинику для удаления доброкачественных новообразований кожи.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, а также выполнена иммунограмма. Определение субпопуляций лимфоцитов проводилось на проточном цитометре Cytomics FC500 фирмы Beckman Coulter с использованием различных комбинаций прямых моноклональных антител и изотопических контролей. Сравнение групп проводили с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Показано отсутствие выраженных количественных изменений со стороны основных и малых субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в обеих группах больных псориазом. В то же время группа больных псориазом, имеющих ОХИ, отличалась повышением относительного количества Т-лимфоцитов ($p = 0,034$) и Т-хелперов ($p = 0,012$), относительного и абсолютного количества активированных CD3⁺HLA-DR⁺-клеток ($p = 0,028$ и $0,036$ соответственно), а также уменьшением регуляторных Т-хелперных клеток ($p = 0,031$). Субпопуляция тропных к коже CLA⁺CD3⁺-лимфоцитов в сравнении с контролем была повышена как в первой ($p = 0,016$), так и во второй ($p = 0,044$) группах. Также больные псориазом отличались от практически здоровых лиц повышением количества Т-клеток памяти ($p = 0,049$ для 1-й группы, $p = 0,003$ для 2-й группы).

Заключение. Существующие очаги хронической инфекции у больных псориазом приводят к дисбалансу в содержании отдельных субпопуляций лимфоцитов: повышению относительного количества CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺ клеток, а также уменьшению регуляторных Т-хелперных клеток. Данные изменения могут приводить к длительному течению заболевания и сокращению периодов ремиссии.

Ключевые слова: псориаз, хронический тонзиллит, хронический периодонтит, очаги хронической инфекции, иммунологическое обследование, иммунограмма

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

Для цитирования: Патрушев А. В., Самцов А. В., Никитин В. Ю., Сухарев А. В., Иванов А. М., Гумилевская О. П., Сухина И. А. Влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):16–24. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-16-24>

Influence of focal infection on the immune status of psoriasis patients

Alexander V. Patrushev*, Alexey V. Samtsov, Vladimir Yu. Nikitin, Alexey V. Sukharev, Andrey M. Ivanov, Oksana P. Gumilevskaya, Irina A. Sukhina

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

Objective: to study the influence of focal infection on the immune status of patients with psoriasis.

Materials and methods. 30 patients with psoriasis aged 19 to 61 years (21 people — plaque psoriasis, 9 people — psoriasis guttata) were examined, which were divided into 2 groups. The first group — with the diagnosed of focal infection (18 people), the second group — without the presence of focal infection (12 people). The control group consisted of 15 healthy individuals admitted to the clinic for the removal of benign skin tumors.

All patients underwent a comprehensive clinical, instrumental and laboratory examination, as well as an immunogram. Determination of lymphocyte subpopulations was carried out on a flow cytometer "Cytomics FC500" by Beckman Coulter using various combinations of direct monoclonal antibodies and isotopic controls. The groups were compared using nonparametric Mann — Whitney test, the differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The absence of significant quantitative changes in the main and small subpopulations of T- and B-lymphocytes in both groups of patients with psoriasis was shown. At the same time, the group of patients with psoriasis and focal infection, was characterized by an increase in the relative number of T-lymphocytes ($p = 0.034$) and T-helpers ($p = 0.012$), the relative and absolute number of activated CD3⁺HLA-DR⁺ cells ($p = 0.028$ and 0.036 , respectively), as well as a decrease in regulatory T-helper ($p = 0.031$). Subpopulation of CLA⁺CD3⁺-lymphocytes tropic to the skin in comparison with control was increased both in the first ($p = 0.016$) and second ($p = 0.044$) groups. Also, patients with psoriasis differed from healthy individuals by increasing the number of memory T-cells ($p = 0.049$ for group 1, $p = 0.003$ for group 2).

Conclusion. Existing focal infection in psoriasis patients lead to an imbalance in the content of individual lymphocyte subpopulations: an increase in the relative number of CD3⁺CD4⁺ and CD3⁺HLA-DR⁺ cells, as well as a decrease in regulatory T-helper. These changes can lead to a long course of the disease and a reduction in remission periods.

Keywords: psoriasis, chronic tonsillitis, apical periodontitis, focal infection, immunological examination, immunogram

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

For citation: Patrushev A. V., Samtsov A. V., Nikitin V. Yu., Sukharev A. V., Ivanov A. M., Gumilevskaya O. P., Sukhina I. A. Influence of focal infection on the immune status of psoriasis patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(3):16–24. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-16-24>

■ Представления о роли очагов хронической инфекции (ОХИ) в развитии патологических процессов в организме, возникшие в начале XX века, в настоящее время претерпели существенные изменения. Первоначальный постулат свидетельствовал о том, что системные заболевания могут быть вызваны микроорганизмами или их токсинами, которые распространяются из ОХИ гематогенным путем. Однако, как выяснилось со временем, бактериемия отмечается лишь в единичных случаях, а на первый план при поражении органов-мишеней выходят аутоиммунные и аллергические механизмы [1].

Аутоиммунные механизмы связаны с нарушением иммунологической толерантности к собственным антигенам в результате молекулярной мимикрии, поликлональной активации аутореактивных Т-клеток суперантигенами или выделением провоспалительных цитокинов в кровь из ОХИ. В основе аллергических механизмов лежит сенсибилизация к микробным или измененным тканевым антигенам в местах хронического воспаления, а также образование и отложение иммунных комплексов в различных органах, в том числе и коже [2–7].

Фокальная инфекция чаще всего возникает в зубочелюстной системе (хронический периодонтит и пародонтит), лор-органах (тонзиллит, синусит, аденоидит), желчном пузыре (желчнокаменная болезнь, холецистит) и мочеполовом тракте (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, простатит, сальпингоофорит). Особенностью данных состояний является длительное течение воспалительного процесса, поддерживаемого патогенными микроорганизмами, без клинических проявлений или с минимальной симптоматикой [8].

Кожа является важнейшим периферическим органом иммунной системы, в котором могут реализовываться практически все иммунопатологические реакции (аутоиммунные, анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, гиперчувствительности замедленного типа). При этом ОХИ традиционно рассматриваются как возможные факторы развития и прогрессирования целого ряда дерматозов, однако конкретные звенья патогенеза до сих пор остаются неизвестными.

В дерматологии серьезную проблему представляет такой хронический воспалительный дерматоз, как псориаз, распространенность которого в европейской популяции составляет 2,5 %, в негроидной (афроамериканцы) — 1,3 % [9]. Торпидное течение заболевания с частыми обострениями приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. В исследовании с применением неспецифического опросника для оценки качества жизни SF-36 (Short Form-36) было выяснено, что у больных псориазом значения по шкалам физическое и умственное функционирование оказались сопоставимыми с показателями у больных онкологическими заболеваниями, артритом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонической болезнью, диабетом и депрессией [10].

Псориаз характеризуется наличием на коже папул и бляшек, покрытых серебристыми легко отделяемыми чешуйками, а в ряде случаев амикробных пустул или генерализованного поражения всего кожного покрова в виде эритемы и эксфолиативного шелушения (эритродермией). В процесс дополнительно могут вовлекаться периферические суставы, позвоночник

и энтезисы. В связи с этим выделяют основные клинические формы псориаза: бляшечный, каплевидный, пустулезный, эритродермический и псориатический артрит. Заболевание протекает с периодами обострений и ремиссий. Основными факторами, запускающими псориаз, являются повреждения кожи (например, царапины, ссадины, потертости), стрептококковые инфекции, лекарственные препараты, стресс и курение [12, 13]. Сообщалось о высокой распространенности ожирения у больных псориазом [14].

С современной точки зрения псориаз рассматривается как аутоиммунное заболевание, которое развивается у лиц с наследственной предрасположенностью в результате длительной стимуляции Т-лимфоцитов антигенами эпидермального происхождения. Как выяснилось, ключевыми триггерными клетками являются кератиноциты. Именно они в случае повреждения (травма, инфекции, лекарства, ультрафиолет) «поставляют» аутоантигены и активируют антигенпрезентирующие клетки за счет секреции большого набора факторов врожденного иммунитета (цитокины, хемокины, антимикробные пептиды) [15, 16].

Недавно было установлено, что три аутоантигена, идентифицированных в кератиноцитах, участвуют в патогенезе псориаза. Среди них — кателицидин LL37, распознаваемый циркулирующими CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками с фенотипом (CLA⁺CCR6⁺CCR10⁺IFN- γ ^{high}IL-17^{high}), нелипидные антигены, продуцируемые фосфолипазой тучных клеток и узнаваемые CD1a⁺Т-лимфоцитами, а также дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина-5 (ADAMTS-5, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs). ADAMTS-5 является белком, предположительно модулирующим функции микрофибрилл в клетке, и находится в эпидермальных кератиноцитах и меланоцитах. Интересно, что пептиды белка ADAMTS-5 представляются на поверхности клетки вместе с HLA-C*06:02 только на меланоцитах, поэтому премированные CD8⁺Т-клетки при реализации иммунного ответа взаимодействуют в эпидермисе именно с этим типом клеток. Таким образом, меланоциты являются вероятными мишенями нецитотоксического CD8⁺Т-клеточного аутоиммунного ответа при псориазе [17–23].

Влияние очаговых инфекций на развитие и течение псориаза было отмечено в нескольких исследованиях [24, 25]. Имеются публикации о случаях ремиссии заболевания после тонзиллэктомии [26, 27]. Предполагаемый механизм реализации патологического влияния заключается в выработке аутореактивных Т-клеток против белков кожи, имеющих структурную гомологию со стрептококковыми антигенами, а также выделении бактериальных суперантигенов и секреции провоспалительных цитокинов [28, 29]. В любом случае ОХИ должны приводить к дисрегуляции в работе иммунной системы, что может проявляться изменениями в соотношении отдельных субпопуляций лимфоцитов. Проверке данной гипотезы и была посвящена наша работа.

Цель исследования: изучить влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус больных псориазом.

Исследование выполнено в рамках заказной научно-исследовательской работы, утвержденной начальником Главного военно-медицинского управления (шифр «Фокус»). Основной клинической базой явилась

кафедра кожных и венерических болезней, привлекались также кафедры челюстно-лицевой хирургии, оториноларингологии, клинической и лабораторной диагностики. Анализы крови проводились в иммунологической лаборатории центра клинической лабораторной диагностики. На проведение работы получено разрешение независимого Этического комитета Военно-медицинской академии, протокол № 187 от 21.03.2017.

Материалы и методы

Обследовано 30 больных псориазом в возрасте от 19 до 61 года, а также 15 практически здоровых лиц, поступивших в клинику для удаления доброкачественных новообразований кожи. Все пациенты участвовали на добровольной основе, подписав информированный листок пациента с формой информированного согласия. Критерии включения: установленный диагноз псориаза, возраст от 18 до 65 лет. Критерии невключения: получение пациентами системной иммуносупрессивной терапии, наличие сопутствующих острых заболеваний или хронических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации, наличие онкологических заболеваний на момент обследования или в анамнезе, наличие любых других заболеваний, в развитии которых ведущее значение имеют иммунные нарушения.

По результатам обследования больные псориазом были разделены на две группы: 1-я группа — без очагов хронической инфекции (12 человек, 8 мужчин и 4 женщины); 2-я группа — имеющие очаги хронической инфекции (18 человек, 10 мужчин и 8 женщин).

Всем пациентам выполнялось стандартное физикальное обследование (сбор анамнеза, осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация) с оценкой тяжести течения хронического кожного заболевания по индексу PASI (для опытной группы).

Лабораторные методы исследования включали общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, мочевина, мочевая кислота, амилаза, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, сиаловые кислоты, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор), иммунологический анализ крови (спектр иммуноглобулинов, циркулирующие иммунные комплексы, субпопуляции лимфоцитов) (табл. 1 и 2). Из инструментальных методов обследования выполнялась рентгенография органов грудной по-

лости и придаточных пазух носа, ортопантограмма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, щитовидной железы, фиброгастроуденоскопия.

Все лабораторные и инструментальные исследования выполнялись на штатном оборудовании по стандартным методикам. Определение субпопуляций лимфоцитов проводилось на проточном цитометре Cytomics FC500 фирмы Beckman Coulter с использованием различных комбинаций прямых моноклональных антител и изотопических контролей. Пациенты консультировались лор-врачом и стоматологом, а также терапевтом, урологом, гинекологом, неврологом, ревматологом — по показаниям.

Статистический анализ. Результаты всех исследований заносились в электронную базу данных Microsoft Access, затем проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения. Учитывая тот факт, что распределение большинства изучаемых признаков отличалось от нормального, сравнение групп проводили с применением непараметрического критерия Манна — Уитни. Вывод о значимом различии между группами делали при значении уровня статистической значимости (p) менее 0,05. При работе с данными использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования

По клиническим формам пациенты распределились следующим образом: бляшечный псориаз — 70,0 % (21 человек), каплевидный псориаз — 30,0 % (9 человек), псориагический артрит диагностирован у 1 пациента с бляшечным псориазом (3,3 %).

Из анамнеза заболевания установлено, что развитие дерматоза после перенесенной ангины или обострений хронического тонзиллита отмечалось у 77,8 % больных каплевидным псориазом и у 28,6 % бляшечным псориазом. По степени тяжести заболевания на основании индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) распределение больных было следующим: тяжелое течение (индекс PASI > 20) у 4 человек, средней тяжести (индекс PASI от 10 до 20) у 17 и легкое течение (индекс PASI < 10) у 9 пациентов.

Таблица 1. Характеристика основных субпопуляций лимфоцитов
Table 1. Characteristics of the main lymphocyte subpopulation

CD-маркеры	Название	Физиологическое значение
CD3 ⁺ CD19 ⁻	T-лимфоциты	Основные клетки, отвечающие за клеточный иммунитет
CD3 ⁺ CD4 ⁺	T-хелперы/индукторы	Определяют силу и направление иммунной реакции в кооперации с антиген-презентирующими клетками
CD3 ⁺ CD8 ⁺	T-цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ)	Выполняют эффекторные функции адаптивного клеточного иммунитета (уничтожают опухолевые и зараженные вирусом клетки, участвуют в аутоиммунных реакциях и отторжении трансплантата)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	T-лимфоциты, экспрессирующие маркеры НК-клеток (Т-НК-клетки)	Эти клетки имеют свойства, как T-лимфоцитов, так и натуральных киллеров. Дополнительный маркер при острых и хронических заболеваниях
CD3 ⁻ CD56 ⁺	Истинные натуральные киллеры (НК-клетки)	Выполняют эффекторные функции врожденного клеточного иммунитета (уничтожают опухолевые и зараженные вирусом клетки)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	Иммунорегуляторный индекс	Соотношение T-хелперов и ЦТЛ отражает эффективность клеточного иммунного ответа
CD19 ⁺ CD3 ⁻	B-лимфоциты	Основные клетки, отвечающие за гуморальный иммунитет

Таблица 2. Характеристика малых (узконаправленных) субпопуляций лимфоцитов
Table 2. Characteristics of small (narrow-targeted) lymphocyte subpopulation

CD-маркеры	Название	Физиологическое значение
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	Активированные Т-лимфоциты	HLA-DR ⁺ — маркер поздней и длительной активации, показатель гиперреактивности иммунитета. По экспрессии данного маркера можно судить о выраженности и силе иммунного ответа. Увеличение экспрессии на Т-лимфоцитах может быть при многих заболеваниях, связанных с хроническим воспалением
CD3 ⁻ HLA-DR ⁺	Активированные NK-клетки	Увеличение экспрессии HLA-DR ⁺ на NK-клетках может наблюдаться при аутоиммунных и онкологических заболеваниях
CD19 ⁺ CD5 ⁺	B1-клетки	Локализуются преимущественно в серозных полостях. продуцируют полиреактивные IgM антитела, которые реагируют с бактериальными липо- и полисахаридами, а также аутоантигенами
CD19 ⁺ CD5 ⁻	B2-клетки	Основная субпопуляция В-клеток (составляют около 90 % всех В-лимфоцитов периферической крови), заселяют В-зоны вторичных лимфоидных органов, продуцируют IgM, IgG, IgA, IgE антитела
CD3 ⁺ CD25 ⁺	Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие α-цепь рецептора ИЛ-2	Стимулированные антигеном пролиферирующие Т-клетки
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg}	Регуляторные Т-клетки	Подавляют избыточную активность иммунного ответа
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁺	Т-хелперы активированные	Клетки, прошедшие антигензависимую дифференцировку, функционально активные
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁻	Т-хелперы наивные	Клетки, не прошедшие антигензависимую дифференцировку
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁻	Т-клетки памяти	Клетки прошедшие антигензависимую дифференцировку, функционально не активные
CLA ⁺ CD3 ⁺ , CLA ⁺ CD4 ⁺ , CLA ⁺ CD8 ⁺	Субпопуляции Т-лимфоцитов, экспрессирующие молекулу кожного лимфоцитарного антигена	Являются частью автономной иммунной системы кожи. Рециркулируют между кровью, лимфоузлами и кожей. Функциональные особенности в настоящее время изучены недостаточно

Результаты инструментального обследования и консультации соответствующих специалистов выявили следующие очаги хронической инфекции у пациентов: хронический тонзиллит (ХТ) у 40,0 % (12 человек), при этом из них 7 человек — это больные каплевидным псориазом; хронический гранулематозный периодонтит (ХГП) у 20,0 % (6 человек), из них у 4 человек диагностировано поражение нескольких зубов (от 2 до 5), у 4 человек одного зуба; хронический калькулезный холецистит у 3,3 % (1 человека), хронический синусит у 3,3 % (1 человек). В 6,7 % случаев отмечалось сочетание нескольких очагов хронической инфекции у одного пациента (в 2 случаях сочетался ХТ и ХГП).

Со стороны других органов и систем часто диагностировались заболевания желудочно-кишечного тракта в виде хронического гастродуоденита, гастроэзофагальной рефлюксной болезни (у 36,7 % больных), заболевания лор-органов в виде искривления носовой перегородки и кист придаточных пазух носа (у 13,3 % больных), а также болезни сердечно-сосудистой системы в виде ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (у 10,0 % больных). Заболевания опорно-двигательной системы в виде остеохондроза позвоночника и плоскостопия выявлены у 6,7 % больных, заболевания эндокринной системы в виде эутиреоидного зоба, сахарного диабета 2-го типа и ожирения — у 16,6 % больных.

Результаты биохимического анализа крови показали, что у большинства пациентов (86,7 %) все показатели укладывались в референсный диапазон и значимо не отличались от группы практически здоровых лиц ($p > 0,05$). При этом необходимо отметить важность проведения теста на определение антител против β-гемолитического стрептококка групп А, С и G, образующих стрептолизин.

Так, титр антистрептолизина-О оказался повышенным у 91,7 % (11/12) больных псориазом с диагностированным ХТ (медиана — 286,5 МЕ/мл), у 25 % (3/12) больных псориазом без ОХИ (медиана — 149,5 МЕ/мл) и у 6,7 % (1/15) в группе контроля (медиана — 79,0 МЕ/мл).

Результаты иммунологического обследования

В работе были проанализированы основные иммунологические показатели, характеризующие состояние клеточного и гуморального иммунитета (табл. 3, 4) больных псориазом (1-я и 2-я группы), а также практически здоровых лиц (3-я группа). Перед проведением статистического анализа обследованные группы сопоставили по возрасту и тяжести течения заболевания (индекс PASI), используя ранговый анализ вариаций Краскела — Уоллиса. Медиана и интерквартильный размах возрастных показателей составили: в 1-й группе — 25,0 (22,0; 29,0), во 2-й группе — 21,5 (20,0; 31,3), в 3-й группе — 29,5 (21,0; 40,8); индекса PASI: в 1-й группе — 14,1 (10,2; 17,1), во 2-й группе — 13,0 (8,9; 15,4). Различий при сравнении всех несвязанных групп получено не было ($p > 0,05$), а значит, данные получены из одной генеральной совокупности.

Как видно из представленных результатов, центральные диапазоны значений в выборках, характеризующие количество лейкоцитов и лимфоцитов, не выходили за пределы нормальных значений. При этом все индивидуальные показатели по лейкоцитам находились в пределах референсных значений, в то время как относительное и абсолютное количество лимфоцитов было увеличено в единичных случаях во всех трех группах (1-я группа — 2 человека, 2-я группа — 3 человека, 3-я группа — 2 человека). Значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 3. Базовые иммунологические показатели в группах больных псориазом с учетом наличия ОХИ, Ме (25%; 75%)
 Table 3. Baseline immunological indicators across the groups of patients with psoriasis, taking into account the presence of chronic infection focus, Me (25%; 75%)

Показатель, единицы измерения	Группа 1 (псориаз) (n = 12)	Группа 2 (псориаз + ОХИ) (n = 18)	Группа 3 (практически здоровые) (n = 15)	Значение p при сравнении групп 1 и 2	Значение p при сравнении групп 1 и 3	Значение p при сравнении групп 2 и 3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,4 (5,7; 6,8)	6,5 (6,1; 7,9)	6,3 (6,1; 7,0)	0,46	0,81	0,55
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8 (1,7; 2,2)	2,1 (1,7; 2,5)	2,1 (1,8; 2,3)	0,51	0,61	0,73
Лимфоциты, %	30,0 (29,5; 38,5)	33,0 (28,0; 37,0)	31,0 (29,0; 30,0)	0,75	0,76	0,58
CD3 ⁺ CD19 ⁻ , %	71,0 (65,6; 75,0)	76,0 (73,0; 80,5)	70,7 (66,8; 77,4)	0,034	0,76	0,06
CD3 ⁺ CD19 ⁻ , $\times 10^9/\text{л}$	1,45 (1,21; 1,81)	1,64 (1,3; 1,91)	1,57 (1,36; 1,73)	0,64	0,59	0,83
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	39,2 (33,9; 43,1)	47,0 (43,3; 51,3)	40,4 (37,9; 43,4)	0,012	0,55	0,009
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,77 (0,62; 0,90)	1,03 (0,75; 1,2)	0,83 (0,74; 1,10)	0,054	0,41	0,207
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	25,2 (20,4; 33,7)	25,0 (21,1; 29,6)	25,7 (20,9; 28,6)	0,73	0,41	0,89
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,62 (0,43; 0,69)	0,54 (0,42; 0,67)	0,51 (0,39; 0,60)	0,82	0,55	0,59
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,1 (1,8; 4,6)	2,4 (1,1; 5,7)	3,1 (1,5; 7,0)	0,87	0,98	0,67
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,05 (0,03; 0,10)	0,05 (0,03; 0,11)	0,06 (0,04; 0,12)	0,87	0,66	0,60
CD3 ⁻ CD56 ⁺ , %	14,8 (9,9; 20,6)	12,1 (9,8; 16,9)	12,0 (10,3; 17,4)	0,48	0,66	0,51
CD3 ⁻ CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,29 (0,17; 0,39)	0,24 (0,20; 0,33)	0,26 (0,21; 0,32)	0,78	0,054	0,77
Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,54 (1,05; 1,84)	1,81 (1,6; 2,54)	1,6 (1,4; 1,9)	0,13	0,57	0,19
CD19 ⁻ CD3 ⁻ , %	10,2 (8,5; 15,9)	8,3 (7,0; 11,1)	10,8 (10,0; 13,2)	0,106	0,62	0,055
CD19 ⁻ CD3 ⁻ , $\times 10^9/\text{л}$	0,26 (0,20; 0,28)	0,19 (0,13; 0,25)	0,25 (0,19; 0,27)	0,12	0,83	0,15
IgA, г/л	2,50 (1,08; 3,51)	2,01 (1,73; 2,3)	2,1 (1,8; 3,2)	0,46	0,37	0,92
IgM, г/л	0,98 (0,66; 1,24)	0,94 (0,92; 1,25)	1,3 (0,9; 1,8)	0,97	0,19	0,11
IgG, г/л	14,9 (11,0; 15,2)	11,4 (10,9; 15,2)	11,8 (10,3; 14,2)	0,26	0,31	0,82
ЦИК, отн. ед.	19,5 (5,0; 41,0)	27,0 (12,0; 34,0)	22,0 (11,0; 44,0)	0,16	0,47	0,78

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между исследованными группами.
 Note: statistically significant differences between the studied groups are marked in bold.

Отмечалось значимое повышение относительно количества Т-лимфоцитов в периферической крови больных псориазом, имеющих ОХИ (2 группа). Данный показатель оказался повышенным у 27,8 % пациентов против 8,3 % в группе больных псориазом без ОХИ и 6,7 % в группе контроля. По всей видимости, увеличение пула Т-лимфоцитов происходило за счет Т-лимфоцитов хелперов (CD3⁺CD4⁺), так как их количество в процентном отношении также значимо отличалось, как от первой, так и от третьей группы. По содержанию остальных базовых субпопуляций лимфоцитов (цитотоксических, натуральных киллеров, Т-НК-клеток) различий не зафиксировано. Среднее значение иммунорегуляторного индекса было несколько выше во второй группе (медиана — 1,81) по сравнению с первой (медиана — 1,54) и третьей (медиана — 1,6) группами, однако статистически значимых различий получено не было. Основные показатели гуморального звена иммунитета (В-лимфоциты, IgA, IgM, IgG), а также количество циркулирующих иммунных комплексов были похожими во всех трех сравниваемых группах.

Проведенный анализ малых субпопуляций лимфоцитов показал, что у больных псориазом с ОХИ (группа 2) отмечается существенное повышение относительного количества Т-лимфоцитов, несущих маркер поздней и длительной активации HLA-DR

(CD3⁺HLA-DR⁺), в сравнении с больными псориазом без ОХИ (группа 1) и контрольной группой (группа 3). Рассмотрение индивидуальных значений показало повышенное количество CD3⁺HLA-DR⁺-клеток в крови у 83,3 % больных псориазом второй группы, у 41,7 % больных псориазом первой группы и у 40,0 % пациентов контрольной группы. Абсолютное значение CD3⁺HLA-DR⁺-клеток было значимо повышено только по сравнению с первой группой.

Количественные показатели по таким субпопуляциям лимфоцитов, как активированные НК-клетки, В1- и В2-лимфоциты, активированные Т-хелперы и Т-лимфоциты, экспрессирующие α -цепь рецептора ИЛ-2, не показали значимых различий между группами больных с диагностированными ОХИ, без наличия ОХИ и контрольной группой. Различия были получены при оценке количества регуляторных Т-хелперных клеток, количество которых было снижено во второй группе по сравнению с первой. Интересным результатом является уменьшение количества (в процентном отношении) наивных Т-клеток в группе больных псориазом, имеющих ОХИ, по сравнению с группой практически здоровых лиц (в первой группе также отмечалась тенденция к снижению показателей, но значимых различий получено не было). Т-клетки памяти в 1-й и 2-й группах больных псориазом оказались значимо повышены

Таблица 4. Малые (узконаправленные) субпопуляции лимфоцитов в группах больных псориазом с учетом наличия ОХИ, Ме (25 %; 75 %)
 Table 4. Small (narrow-targeted) lymphocyte subpopulations in the groups of patients with psoriasis, taking into account the presence of chronic infection focus, Me (25 %; 75 %)

Показатель, единицы измерения	Группа 1 (псориаз) (n = 12)	Группа 2 (псориаз + ОХИ) (n = 18)	Группа 3 (практически здоровые) (n = 15)	Значение p при сравнении групп 1 и 2	Значение p при сравнении групп 1 и 3	Значение p при сравнении групп 2 и 3
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , %	11,2 (8,1; 13,9)	16,5 (10,8; 21,5)	11,4 (9,4; 14,2)	0,028	0,57	0,042
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,26 (0,16; 0,35)	0,38 (0,33; 0,58)	0,31 (0,20; 0,34)	0,036	0,70	0,09
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , %	12,7 (10,3; 16,3)	11,1 (9,0; 15,3)	13,2 (11,0; 14,8)	0,54	0,83	0,28
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,20 (0,20; 0,31)	0,22 (0,18; 0,29)	0,28 (0,21; 0,31)	0,39	0,74	0,33
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	1,4 (0,95; 2,15)	1,3 (0,7; 1,6)	2,0 (1,0; 2,4)	0,72	0,83	0,28
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	8,8 (7,4; 12,9)	8,3 (5,8; 10,1)	9,3 (8,5; 11,3)	0,31	0,48	0,13
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	18,1 (16,7; 22,7)	19,7 (16,5; 26,5)	18,5 (14,3; 24,6)	0,80	0,97	0,76
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,32 (0,27; 0,63)	0,41 (0,28; 0,55)	0,37 (0,29; 0,50)	0,51	0,68	0,78
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg} (% от всех Т-хелперов)	8,1 (6,4; 9,7)	6,1 (5,9; 6,8)	6,9 (5,7; 7,7)	0,031	0,18	0,58
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁺ (% от всех Т-хелперов)	9,9 (5,5; 10,1)	6,8 (4,2; 11,4)	5,7 (4,7; 9,8)	0,58	0,32	0,18
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺ (% от всех Т-хелперов)	40,1 (34,7; 49,9)	34,5 (30,6; 48,0)	50,9 (41,4; 58,7)	0,28	0,32	0,009
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁺ (% от всех Т-хелперов)	48,0 (40,7; 59,5)	55,2 (45,5; 60,7)	39,3 (32,7; 44,6)	0,20	0,049	0,003
CLA ⁺ CD3 ⁺ (% от CD3 ⁺ -лимфоцитов)	8,2 (7,4; 9,4)	8,2 (6,4; 10,1)	6,3 (5,8; 7,2)	0,67	0,016	0,044
CLA ⁺ CD4 ⁺ (% от CD3 ⁺ -лимфоцитов)	4,6 (4,3; 7,3)	5,4 (4,5; 8,1)	4,9 (3,9; 5,8)	0,43	0,64	0,21
CLA ⁺ CD8 ⁺ (% от CD3 ⁺ -лимфоцитов)	2,5 (1,8; 3,3)	2,2 (1,6; 2,6)	1,9 (1,6; 3,0)	0,37	0,28	0,85

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между исследованными группами.
 Note: statistically significant differences between the studied groups are marked in bold.

по сравнению с контрольной группой. Из субпопуляций CLA⁺T-клеток только количество CLA⁺CD3⁺-клеток отличалось при сравнении больных псориазом (независимо от наличия ОХИ) и практически здоровых лиц.

Обсуждение

Иммунная система имеет сложную систему саморегуляции с участием нейроэндокринных механизмов. При этом тонкая настройка осуществляется специальными медиаторами (цитокинами, хемокинами, факторами роста), которые продуцируются различными типами клеток. Ключевым событием при формировании адаптивного ответа является взаимодействие активированной АПК, несущей на своей поверхности необходимый антиген, с наивными Т-лимфоцитами, их клональной экспансии, образованием эффекторных субпопуляций и клеток памяти. Эффекторные лимфоциты «работают» непосредственно в поврежденных тканях, вызывая гибель клеток (цитотоксический механизм) или секретируя цитокины, а благодаря клеткам памяти последующий запуск иммунного каскада при поступлении антигена происходит намного быстрее. При аутоиммунном процессе постоянная антигенная стимуляция может поддерживать воспалительный процесс неопределенно долго. ОХИ являются поставщиками как провоспалительных цитокинов, так и самостоятельно генерируют (в случае небных миндалин) аутоксические тропные к коже Т-лимфоциты.

В нашей работе мы исследовали влияние ОХИ на функционирование иммунной системы при псориа-

зе. Полученные результаты показали отсутствие выраженных количественных изменений со стороны основных и малых субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. В то же время группа больных псориазом, имеющая ОХИ, отличалась повышением относительного количества Т-лимфоцитов (за счет Т-хелперов), активированных CD3⁺HLA-DR⁺-клеток, а также уменьшением регуляторных Т-хелперных клеток, обладающих иммуносупрессорной функцией. Учитывая данный факт, можно предположить, что наличие ОХИ оказывает стимулирующее влияние на определенные субпопуляции лимфоцитов и одновременно подавляет активность супрессорных Т-лимфоцитов.

Такие субпопуляции клеток, как Т-клетки памяти и CLA⁺CD3⁺-лимфоциты, были значимо повышены в обеих группах больных псориазом (вне зависимости от наличия ОХИ) в сравнении с практически здоровыми лицами. Повышение в крови ассоциированных с кожей Т-клеток (CLA⁺CD3⁺), по всей видимости, является следствием длительно протекающего хронического воспалительного процесса, что требует постоянного привлечения в кожу большого количества лимфоцитов.

Выводы

Очаги хронической инфекции у больных псориазом приводят к дисбалансу в содержании отдельных субпопуляций лимфоцитов: повышению относительного количества CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺-клеток, а также уменьшению регуляторных Т-хелперных

клеток. Данные изменения могут приводить к длительному течению заболевания и сокращению периодов ремиссии.

CLA⁺CD3⁺-Т-лимфоциты играют важную роль. Однако для того, чтобы идентифицировать субпопу-

ляцию CLA⁺-Т-лимфоцитов, имеющую связь с очагами инфекции, необходимо определение именно активированных клеток в данный момент времени. Такой субпопуляцией могут быть CD3⁺HLA-DR⁺CLA⁺-лимфоциты. ■

Литература/References

1. Патрушев А. В., Сухарев А. В., Иванов А. М. и др. Теория очаговой инфекции: прошлое и настоящее. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;(4):36–42. [Patrushev A. V., Suharev A. V., Ivanov A. M. et al. Theory of focal infection: past and present. Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;4:36–42. (In Russ.)]
2. Караулов А. В., Быков С. А., Быков А. С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: Издательство БИНОМ, 2012. [Karaulov A.V., Bykov S.A., Bykov A.S. Immunology, Microbiology and immunopathology in the skin. Moscow: Binom, 2012. (In Russ.)]
3. Chapter 5: Antigen presentation to T-lymphocytes. In: Murphy K., Travers P., Walport M. Immunobiology. 7th ed. Garland Science, 2008. P. 206–207.
4. Proft T., Fraser J. Superantigenes: just like peptides only different. J Exp Med. 1998;187(6):819–821.
5. Пальчун Т. В., Гуров А. В., Аксенова А. В. и др. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. Вестник оториноларингологии. 2012;(2):5–12. [Pal'chun T. V., Gurov A. V., Aksenova A. V. et al. Modern conceptions of toxic-allergic manifestations of chronic tonsillar disease, the etiologic and pathogenetic role in the occurrence and progression of common diseases. Vestnik otorinolaringologii. 2012;(2):5–12. (In Russ.)]
6. Иорданишвили А. К. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области. СПб.: СпецЛит, 2007. [Iordaniashvili A. K. Diseases, injuries and tumours of the maxillofacial area. Saint Petersburg: SpecLit, 2007. (In Russ.)]
7. Somma F., Castagnola R., Bollino D. Oral inflammatory process and general health. Part 1: The focal infection and the oral inflammatory. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010;14(12):1085–1095.
8. Brzewski P. L., Spalkowska M., Podbielska M. et al. The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria. Postepy Dermatol Alergol. 2013;30(2):77–84.
9. Gelfand J. M., Stern R. S., Nijsten T. et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2005;52:23–26.
10. Rapp S. R., Feldman S. R., Exum M. L. et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999;41:401–424.
11. Huerta C., Rivero E., Rodríguez L. A. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. Arch Dermatol. 2007;143:1559–1565.
12. Gudjonsson J. E., Thorarinsson A. M., Sigurgeirsson B. et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. Br J Dermatol. 2003;149:530–534.
13. Fortes C., Mastroeni S., Lefondré K. et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. Arch Dermatol. 2005;141:1580–1584.
14. Herron M. D., Hinckley M., Hoffman M. S. et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. Arch Dermatol. 2005;141:1527–1534.
15. Nestle F. O. Skin immune sentinels in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9(10):679–691.
16. Albanesi C., Madonna S., Gisondi P. et al. The Interplay between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. Front Immunol. 2018;9:1549.
17. Arakawa A., Siewert K., Stöhr Ju. et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. J Exp Med. 2015;212(13):2203–2212.
18. Prinz J. C. Melanocytes: Target Cells of an HLA-C*06:02-Restricted Autoimmune Response in Psoriasis. J Invest Dermatol. 2017;137(10):2053–2058.
19. Lande R., Botti E., Jandus C., et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. Nat Commun. 2014;3(5):5621.
20. Cheung K. L., Jarrett R., Subramaniam S. et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. J Exp Med. 2016;213(11):2399–2412.
21. Fuentes-Duculan J., Bonifacio K. M., Hawkes J. E. et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. Exp Dermatol. 2017;26(11):1075–1082.
22. Bader H. L., Wang L. W., Ho J. C. et al. A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) is a novel fibrillin-1-, fibrillin-2-, and heparin-binding member of the ADAMTS superfamily containing a netrin-like module. Matrix Biol. 2012;31(7–8):398–411.
23. Bonifacio K. M., Kunjraiva N., Krueger J. G. et al. Cutaneous expression of A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in psoriasis goes beyond melanocytes. J Pigment Disord. 2016;3(3):244.
24. Blok S., Vissers W. H., Van Duinoven M. et al. Aggravation of psoriasis by infections: a constitutional trait or a variable expression? Eur J Dermatol. 2004;14:259–261.
25. Nomura K., Mizutani H., Inachi S. Remission of pustular psoriasis after cholecystectomy: role of focal infection in pustularization of psoriasis. J Dermatol. 1995;22:122–124.
26. Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S. L., Sigurgeirsson B. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. J Immunol. 2012;188(10):5160–5165.
27. Wu W., Debbaneh M., Moslehi H. et al. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review. J Dermatolog Treat. 2014;25(6):482–486.
28. Leung D. Y., Travers J. B., Giorno R. et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. J Clin Invest. 1995;96(5):2106–2112.
29. Diluvio L., Vollmer S., Besgen P. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. J Immunol. 2006;176(11):7104–7111.

Информация об авторах

Александр Владимирович Патрушев* — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (911) 998-22-64; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamstov@mail.ru

Владимир Юрьевич Никитин — д.м.н., заведующий иммунологической лабораторией центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: vladimiryn@mail.ru

Алексей Владимирович Сухарев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: asoukharev@mail.ru

Андрей Михайлович Иванов — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: iamvma@mail.ru

Оксана Петровна Гумилевская — д.м.н., доцент, начальник центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: ogum@mail.ru

Ирина Александровна Сухина — к.б.н., преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: kinya2000@mail.ru

Information about the authors

Alexander V. Patrushev* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: +7 (911) 998-22-64; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Alexey V. Samstov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru

Vladimir Yu. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Immunological Laboratory of the Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: vladimiryn@mail.ru

Alexey V. Sukharev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: asoukharev@mail.ru

Andrey M. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: iamvma@mail.ru

Oksana P. Gumilevskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: ogum@mail.ru

Irina A. Sukhina — Cand. Sci. (Biol.), Lecturer, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: kinya2000@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-25-33>

Лечение себорейного кератоза лазером на парах меди

Ключарева С. В.^{1*}, Пономарев И. В.², Топчий С. Б.², Пушкарева А. Е.³, Андрусенко Ю. Н.⁴

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., д. 47

² Физический институт им. П. Н. Лебедева Российской академии наук

119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский просп., д. 53

³ Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий механики и оптики (Университет ИТМО)

197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кронверкский просп., д. 49

⁴ Клиника «Институт здоровья»

61003, Украина, г. Харьков, пл. Конституции, д. 26

Цель: оценка эффективности и риска побочных эффектов хирургического лечения себорейного кератоза (СК) лазером на парах меди (ЛПМ).

Пациенты и методы. У 3980 пациентов (1214 мужчин и 2766 женщин в возрасте от 20 до 78 лет) проведено лечение СК с помощью ЛПМ (модель «Яхрома-Мед» отечественного производства) с использованием лазерного пера и сканирующей насадки.

Лазерное лечение проводилось без применения анестезии, за один-четыре сеанса. При проведении лечебной процедуры использовали излучение с длинами волн 511 и 578 нм (в соотношении 3:2) средней мощностью 0,6–1,2 Вт при длительности экспозиции в пределах от 0,2 до 0,4 с. Диаметр светового пятна на поверхности кожи составлял 1 мм. Продолжительность катамнестического наблюдения составила 24 месяца.

Результаты. Результаты компьютерного моделирования нагрева ткани излучением ЛПМ и другими лазерными системами показывают, что выбор ЛПМ является оптимальным для лечения СК по глубине энерговклада. На основе клинических данных и результатов компьютерного моделирования можно сделать вывод, что режим ЛПМ является наиболее безопасным и эффективным для лечения себорейного кератоза.

Ключевые слова: лазер на парах меди, себорейный кератоз, лечение лазером, селективная фотодеструкция пигментных дефектов кожи

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

Для цитирования: Ключарева С. В., Пономарев И. В., Топчий С. Б., Пушкарева А. Е., Андрусенко Ю. Н. Лечение себорейного кератоза лазером на парах меди. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):25–33. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-25-33>



Treatment of seborrheic keratosis with a copper vapour laser

Svetlana V. Klyuchareva^{1,*}, Igor V. Ponomarev², Sergei B. Topchiy², Alexandra E. Pushkareva³, Yury N. Andrusenko⁴

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

² Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences Leninsky prospekt, 53, Moscow, 119991, Russian Federation

³ Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO University) Kronverksky prospect, 49, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

⁴ Clinic "Health Institute" Konstitutsii square, 26, Kharkiv, 61000, Ukraine

Aim: to assess the efficacy and side-effect risk of the surgical treatment of seborrheic keratosis (SK) using a copper vapour laser (CVL).

Patients and methods. 3980 patients (1214 men and 2766 women aged 20 to 78 years) suffering from SK were treated using a CVL (Yakhroma-Med model, Russian producer) equipped with a laser pen and a scanning nozzle. The laser treatment was performed without anaesthesia in one to four sessions. During the treatment procedure, the following radiation parameters were applied: wavelengths ranging from 511 to 578 nm (in the ratio of 3 to 2), an average power of 0.6–1.2 W and an exposure duration ranging from 0.2 to 0.4 s. The diameter of the light spot on the skin surface was 1 mm. The follow-up observation lasted 24 months.

Results. The computer simulation of tissue heating by CVL and other laser systems showed that CVL is an optimal treatment choice for seborrheic keratosis in terms of the energy deposition depth. According to our clinical data and the results of computer simulation, the CVL is established to be the safest and the most effective for seborrheic keratosis treatment.

Keywords: copper vapour laser, seborrheic keratosis, laser treatment, selective photodestruction of skin pigmented lesion defects

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

For citation: Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V., Topchiy S. B., Pushkareva A. E., Andrusenko Yu. N. Treatment of seborrheic keratosis with a copper vapour laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(3):25–33. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-25-33>

У многих пациентов на коже встречаются нарушения пигментации: веснушки, возрастные пигментные пятна, кератомы и многие другие доброкачественные пигментные новообразования. Пигментированные дефекты выглядят темными, потому что меланин аномально сконцентрирован в данной области кожи. Некоторые типы пигментации существуют с рождения, но в большинстве случаев появляются с возрастом или в результате чрезмерного воздействия солнца, а также солярия.

Себорейный кератоз (СК) чаще наблюдается у пациентов, которые имеют длительную историю пребывания на солнце, но также может возникать в областях тела, которые не подвергались воздействию солнечных лучей. Большинство людей хотя бы удалили очаги себорейного кератоза, поскольку они портят внешний вид. В случае травмирования очаги СК могут кровоточить. Показанием к лечению СК является желание пациента избавиться от связанных с этими очагами косметических недостатков и предотвращение кровотечения при травмировании поверхности очага.

За прошедшие с момента первого применения в медицине годы лазерные источники света многократно подтвердили свою эффективность в качестве инструмента для коррекции эпидермальной пигментации. Согласно литературе, представленной в Базе PubMed, для лечения СК эффективно используются лазеры видимого диапазона спектра (импульсные лазеры на красителях, александритовый, аргоновый, КТР и рубиновый лазеры), длины волн которых соответствуют области высокого поглощения меланина [1, 2]. Имеются сообщения об успешном использовании абляционных Er:YAG- и CO₂-лазеров для лечения СК [3, 4]. В то же время отмечены случаи рубцевания и гипопигментации, связанные с неправильным применением лазеров [5–7].

Наиболее безопасным признан метод лечения, основанный на принципе селективного фототермолиза [8, 9], согласно которому для лечения пигментных дефектов кожи лазерное излучение должно удовлетворять следующим критериям:

- иметь длину волны, соответствующую области высокого поглощения света меланином;
- длительность светового импульса должна быть короче времени термической релаксации (времени, которое требуется для передачи тепла от пигмента-мишени к окружающей ткани) для обеспечения селективности воздействия.

Поскольку время тепловой релаксации меланосомы составляет около 1 микросекунды, для селективного воздействия необходимо использовать длительности лазерных импульсов субмикросекундного и наносекундного диапазона.

Механизм разрушения меланосом лазерным импульсом зависит от пиковой мощности лазерных импульсов. При высокой пиковой мощности лазерного импульса из-за высокого градиента температуры, возникающего при поглощении света пигментом, возникает акустическая ударная волна, которая приводит к селективной по отношению к окружающей ткани фотодеструкции мишени-пигмента.

Параметры излучения лазера на парах меди (ЛПМ) наилучшим образом соответствуют для селективного воздействия на пигментные дефекты кожи [10–13].

Во-первых, длины волн ЛПМ 511 и 578 нм позволяют осуществить нагрев эпидермального пигмента.

Во-вторых, излучение ЛПМ состоит из наносекундных импульсов длительностью 20 нс с частотой повторения 16 000 импульсов в секунду. Поэтому использование лазерного излучения ЛПМ, позволяющего осуществить селективное воздействие на эпидермальный пигмент, для лечения себорейного кератоза представляется актуальным.

Материалы и методы

На кафедре дерматовенерологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова и в Отделении лазерной медицины Медицинского центра «Институт здоровья» накоплен клинический опыт использования лазерного аппарата на парах меди (модель «Яхрома-Мед») для лечения СК. За период с 2007 по 2019 год лечение прошли 3980 пациентов (1214 мужчин и 2766 женщин в возрасте от 20 до 78 лет).

Лечение проводилось с помощью ЛПМ (аппарат «Яхрома-Мед» производства Физического института им. П. Н. Лебедева РАН), при соотношении 3:2 мощности на зеленой длине волны 511 к мощности на желтой длине волны 578 нм. Длительность лазерного импульса 20 нс, время экспозиции 0,2–0,4 с, максимальная мощность 0,6–1,2 Вт. Диаметр светового пятна на коже пациента 1 мм. Процедура проводилась без анестезии. В случае использования сканера применялся гексагональный шаблон с максимальным размером сканирования 12 × 12 мм и расстоянием 1 мм между центрами лазерных пятен. Благодаря сканирующей насадке поверхность пигментного новообразования равномерно обрабатывалась лазерными импульсами до изменения цвета кожи (выраженного посерения). Сканирующая насадка позволила сократить время процедуры и повысить равномерность обработки кожи, которая определялась по равномерности посерения пигментного пятна после лазера.

За 2018 год среди 4897 пациентов с эпителиальными опухолями себорейный кератоз как в качестве основной причины обращения, так и в качестве сопутствующей патологии был диагностирован у 438 (8,9 %) больных. Из них в возрасте от 20 до 35 лет — 85 (19,4 %), от 35 до 50 — 126 (28,8 %), старше 50 лет — 227 (51,8 %) больных. Таким образом, практически половина наших пациентов с СК не достигли 50-летнего рубежа. Косвенными признаками продолжительности болезни являлся и характер поражения, а именно: у 384 (87,7 %) пациентов очаги были множественными, у 54 (12,3 %) — единичными.

При изучении преимущественных локализаций поражений очаги кератоза удавалось обнаружить в 38,1 % случаев на голове, включая лицо. В то же время известно, что СК широко распространен на закрытых одеждой участках кожного покрова. По нашим наблюдениям, очаги СК обнаруживались более чем в 40 % случаев на туловище (из них локализация, как правило, на груди (21,5 %) и спине (20,1 %)). Достаточно часто очаги встречались на верхних (11,2 %) и нижних (9,1 %) конечностях. Следовательно, открытые участки кожи оказывались пораженными чаще, нежели защищенные одеждой.

Перед лечением пигментных дефектов кожи крайне важно поставить правильный диагноз. В случае первоначально неправильно диагностированной меланомы

удаление с помощью лазера не только препятствует надлежащей и своевременной терапии, но также может ухудшить прогноз.

Для диагностики СК проводился тщательный сбор анамнеза. Выяснялось время начала заболевания (с рождения, в детстве или позднее), семейный анамнез, влияние таких факторов, как патология внутренних органов, прием медикаментов, воздействие химических и профессиональных агентов, солнечных лучей, ионизирующей радиации. Исследование кожи включало оценку локализации очагов поражений, цвет и очертания пигментного пятна.

Клиническая картина СК часто напоминала другие дерматозы, только результаты гистологического исследования, в абсолютном большинстве случаев представлявшего характерные и достоверные признаки искомой патологии (наличие в препарате мелких базалоидных клеток, роговых клеток, скоплений меланина), позволяли нам окончательно утвердиться в правильности первоначального диагноза.

В большинстве случаев СК удалялся с помощью ЛПМ после 1 сеанса. После процедуры место воздействия обрабатывалось хлоргексидином, затем, после формирования корочек, наносился эпителизирующий гель 2 раза в сутки до отпадения корочки. Все пациенты наблюдались в течение четырех недель после лечения и в течение 24 месяцев для выявления возможных рецидивов. Результат лечения оценивался как отличный при уменьшении выраженности клинического признака в процентном отношении на 75 % и выше от исходного уровня; значительное улучшение (хороший результат лечения — уменьшение выраженности клинического признака в процентном отношении от 50 до 75 % от исходного уровня); умеренное улучшение (удовлетворительный результат лечения — уменьшение выраженности клинического признака в процентном отношении от 25 до 50 % от исходного уровня); отсутствие эффекта (неудовлетворительный результат лечения — уменьшение выраженности клинического признака в процентном отношении менее 25 % от исходного уровня) через 4 недели, и в случае необходимости проводилась повторная обработка.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкским протоколом. Во всех случаях было получено информированное согласие на участие в исследова-

нии. У пациентов были получены цифровые изображения области СК на всех этапах лечения.

Результаты

Рассмотрим клинические примеры лечения СК с помощью ЛПМ.

Клинический случай 1

Пациентка Н., 51 год. Обратилась к врачу по поводу образования на коже, расположенного в области переносицы (рис. 1 А, Б).

Из анамнеза. Пигментированное новообразование появилось 5 лет назад и продолжало медленно прогрессировать, что выражалось в увеличении линейных размеров пигментного очага. Локализация — в области носа, новообразование слегка приподнято (на 1 мм). Линейный размер пигментного пятна — 15 мм.

Диагноз: себорейный кератоз.

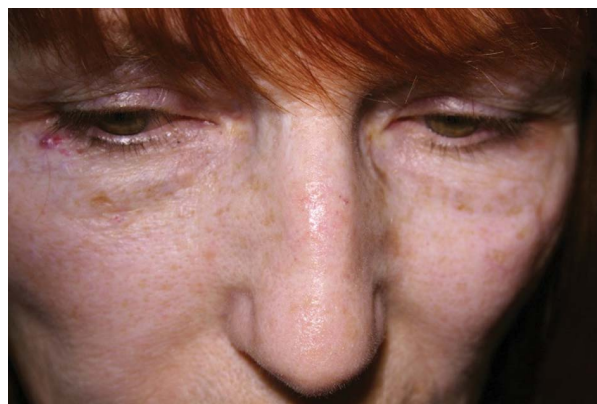
Назначения. Лечение себорейного кератоза применением лазера на парах меди (ЛПМ).

Лечение. При проведении процедуры средняя мощность ЛПМ (модели «Яхрома-Мед») достигала 1 Вт. Длительность экспозиции — 0,2 с. Диаметр светового пятна на поверхности кожи — 1 мм. Обезболивание не применялось. Лазерной обработке подвергали всю область. Лазерное воздействие выполнялось с помощью сканера по гексагональному шаблону, проводилось несколько проходов. Сразу после процедуры вокруг образования наблюдалось посерение пигмента, выраженного отека не наблюдалось. Корочки формировались на 2-й день, отходили самостоятельно на 5–7-й день, на их месте отмечалась незначительная посттравматическая гиперемия. Через две недели после леченной обработанная область приобретала цвет окружающей кожи.

Результат. Сразу после применения ЛПМ обработанная область приобрела сероватый оттенок, сохранявшийся несколько дней, образовавшиеся корочки отошли самостоятельно через 5–7 дней. Через 2 недели после проведения лазерной процедуры образование полностью исчезло без формирования рубцов.

Клинический случай 2

Пациентка М., 56 лет. Обратилась по поводу удаления пигментированных пятен, сформировавшихся с возрастом (рис. 2А).



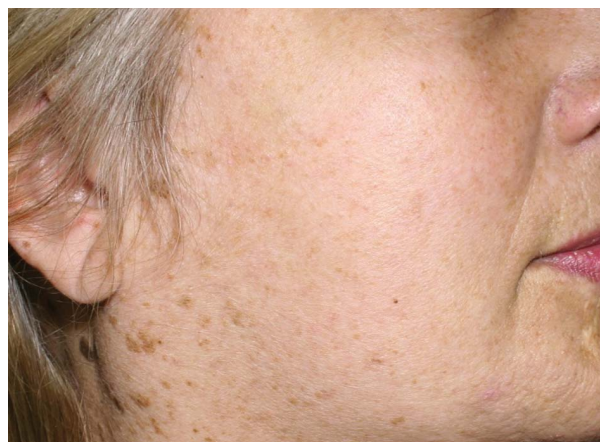
А

Б

Рис. 1. Пациентка К., 50 лет, средняя мощность — 0,75 Вт, длительность экспозиции — 0,25 с. Обработка производилась до посерения пигментированной области: А — до лечения; Б — спустя месяц после 1 сеанса терапии ЛПМ (фото предоставлено Юрием Андрусенко, врачом-хирургом клиники «Институт здоровья», Харьков, Украина)
Fig. 1. Patient K., 50 years old, average power — 0.75 W, exposure duration — 0.25 s. The treatment was carried out before the graying of the pigmented area had been achieved: A — before the treatment; B — a month after 1 session of therapy with CVL (photo provided by Yuriy Andrusenko, a surgeon at the Clinic "Health Institute", Kharkiv, Ukraine)



А



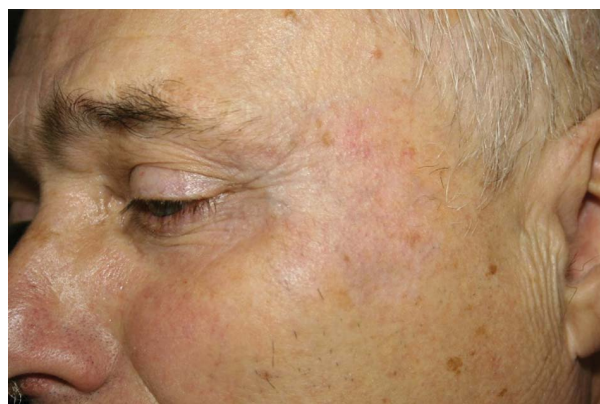
Б

Рис. 2. Пациентка М., средняя мощность — 0,7 Вт, экспозиция — 0,3 с. Фото: А — до; Б — спустя два месяца после лечения ЛПМ (фото предоставлено Юрием Андрусенко, врачом-хирургом клиники «Институт здоровья», Харьков, Украина)

Fig. 2. Patient M., average power — 0.7 W, exposure duration — 0.3 s. Photo: A — before the treatment; Б — two months after the treatment with CVL (photo provided by Yuriy Andrusenko, a surgeon at the Clinic "Health Institute", Kharkiv, Ukraine)



А



Б

Рис. 3. Пациент 72 года, средняя мощность — 0,8 Вт, экспозиция — 0,3 с. 4 сеанса с интервалом в 1 месяц: А — до; Б — спустя 5 месяцев после 4 сеансов обработки ЛПМ (фото предоставлено врачом-хирургом Юрием Андрусенко, клиника «Институт здоровья», Харьков, Украина)

Fig. 3. Patient is 72 years old, average power — 0.8 W, exposure duration — 0.3 s. Received 4 treatment sessions with one month interval: А — before the treatment; Б — 5 months after 4 sessions of treatment with CVL (photo provided by Yuriy Andrusenko, a surgeon at the Clinic "Health Institute", Kharkiv, Ukraine)

Из анамнеза. Множественные (более 40 новообразований), возвышающиеся над уровнем кожи, с неровными краями, разного размера (от 1 до 12 мм в диаметре), окраска от светло-коричневого до темно-коричневого цвета, неровной поверхностью, появились 5 лет назад, в последнее время увеличились в размере.

Диагноз: себорейный кератоз (по гистологии).

Назначения. Лечение новообразования применением лазера на парах меди (ЛПМ).

Лечение. 1 сеанс лазерной обработки новообразования. Использовали среднюю мощность ЛПМ 0,7 Вт, длительность экспозиции — 0,3 с. Лечение проводилось без обезболивания. Лазерной обработке подвергали все пигментированные очаги за один сеанс. Критерием выбора параметров лазера являлось минимальное значение энергетической экспозиции, при которой наблюдалось посереение пигмента после воздействия.

Результат. После лазерного воздействия область лечения посерела, через несколько дней появились корочки, которые отошли самостоятельно через одну неделю. Через 2 месяца после лечения ЛПМ пигментные новообразования полностью исчезли без формирования рубцов или изменения структуры кожи.

Клинический случай 3

Пациент К., 68 лет, обратился по поводу удаления пигментного новообразования в височной области (рис. 3А).

Из анамнеза. Новообразование появилось 4 года назад.

Диагноз: себорейный кератоз.

Назначения. Лечение новообразования применением лазера на парах меди (ЛПМ).

Лечение. 4 сеанса лазерной обработки новообразования. Использовали ЛПМ: мощность — 0,8 Вт, длительность экспозиции — 0,3 с. 4 сеанса с интервалом в 1 месяц. Обработка лазером проводилась без использования анестезии.

Результат. Через месяц после заключительного сеанса лечения с помощью ЛПМ новообразование полностью исчезло, не оставив рубцовых изменений тканей.

Пациенты были проинформированы, что в течение приблизительно одной недели после процедуры обработанное пигментное образование будет разрешаться путем шелушения. Область лазерного воздействия для лучшего заживления не рекомендовалось травмировать. После процедуры пациентам

рекомендовалось применять в течение двух месяцев солнцезащитный крем с фактором не ниже 30 для снижения риска возможной гиперпигментации от ультрафиолетового излучения.

Во всех трех приведенных клинических случаях импульсный лазер на парах меди был выбран как альтернатива классическим методам, включая хирургические, потому что лечение проводится амбулаторно (сеанс длится 5–10 минут), неинвазивно, доступно, бесконтактно (исключен риск инфицирования), легко переносится пациентом, проводится без анестезии, обработанные области не закрываются повязками, исключен риск кровотечения, не требует длительного послеоперационного ухода, заживление заканчивается без формирования рубца.

Обсуждение результатов

Для сравнения различных лазерных систем и определения эффективной глубины воздействия нами проведен расчет нагрева ткани лазерным излучением. Процедура моделирования описана в [14–16]. Расчеты выполнены с помощью математического моделирования динамики оптических и термодиффузионных процессов, обусловленных воздействием света на кожу. Использовалось программное обеспечение Matlab и его приложение для решения дифференциальных уравнений в частных производных методом конечных элементов Femlab.

Были проведены вычисления диапазона значений энергетической экспозиции (флюенсов), обеспечивающих нагрев ткани до температуры 65–120 °С, для ЛПМ (при соотношении 3:2 мощности на зеленой длине волны 511 к мощности на желтой длине волны 578 нм, время экспозиции — 0,2 и 0,4 с). Результаты расчета представлены на рисунке 4.

Можно наблюдать снижение эффективной глубины воздействия излучения ЛПМ в 1,5 раза при сокращении времени экспозиции с 0,4 до 0,2 с.

Для сравнения с диодным и Nd:YAG-лазерами, используемыми для лечения СК, в работах [17, 18]

вычислялись диапазоны значений энергетической экспозиции (флюенсов), обеспечивающих нагрев ткани до температуры 65–120 °С этими лазерами. На рисунке 5 приведено расчетное распределение глубины фотодеструкции ткани в зависимости от энергетической экспозиции для различных лазеров (ЛПМ — 578 нм, неодимового — 1064 нм и диодного — 980 нм, длительность экспозиции у всех лазеров выбиралась 0,4 с).

Из рисунка 5 можно видеть, что излучение ЛПМ обеспечивает энергозатрат на глубине расположения эпидермального пигмента при наименьших энергетических экспозициях, не затрагивая более глубокие слои ткани.

В работе К. Somyos и других авторов [11] описано успешное удаление «кофейных пятен» излучением ЛПМ на зеленой длине волны 511 нм и энергетических экспозициях 7–22 Дж/см². Гистологическими исследованиями показано, что максимальная глубина повреждения пигментных клеток составляла 0,5 мм при энергетической экспозиции 12 Дж/см², что находится в хорошем соответствии с результатами моделирования.

Гистологические данные воздействия на эпидермальный пигмент различных длин волн лазера на красителе (504, 590, 694, 720, 750 нм), приведенные К. А. Sherwood и соавт. в работе [19], позволили авторам сделать вывод, что максимальная селективность воздействия на пигмент наблюдается при длине волны 504 нм, значение которой близко к зеленой длине волны ЛПМ 511 нм, используемой в нашей работе для лечения пациентов.

Авторы S. V. Cho и др. в работе [10] провели успешное лечение эпидермальных пигментных новообразований, в том числе СК, мелазмы и лентиго, на желтой длине волны ЛПМ 578 нм с энергетической экспозицией 30 Дж/см², значение которой соответствует результатам, полученным при моделировании.

Во время процедуры лазерное излучение при помощи специальной насадки фокусируется на коже пациента. Размер области фокусировки лазерного излучения определяется энергетическими характеристиками

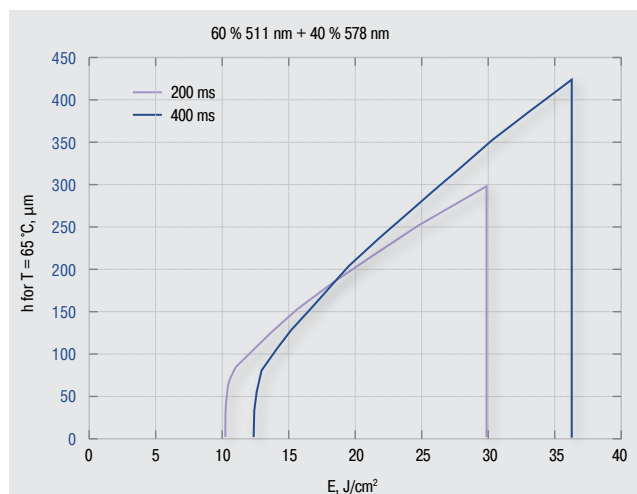


Рис. 4. Расчетная зависимость глубины фотодеструкции ткани от энергетической экспозиции ЛПМ при соотношении мощности на зеленой длине волны 511 к желтой длине волны 578 нм 3:2. Длительность экспозиции 200 и 400 мс

Fig. 4. The calculated dependence of the tissue photodestruction depth on CVL energy exposure with a ratio of power at the green wavelength of 511 to the yellow wavelength of 578 nm was 3 to 2. The exposure duration was 200 and 400 ms

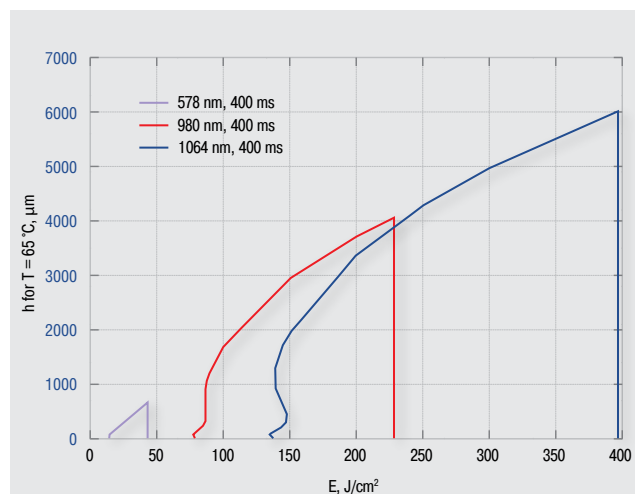


Рис. 5. Расчетное распределение глубины фотодеструкции ткани в зависимости от энергетической экспозиции для различных лазеров (ЛПМ — 578 нм, неодимового — 1064 нм и диодного — 980 нм)

Fig. 5. The calculated distribution of the tissue photodestruction depth depending on the energy exposure for various lasers (CVL — 578 nm, neodymium — 1064 nm and diode — 980 nm)

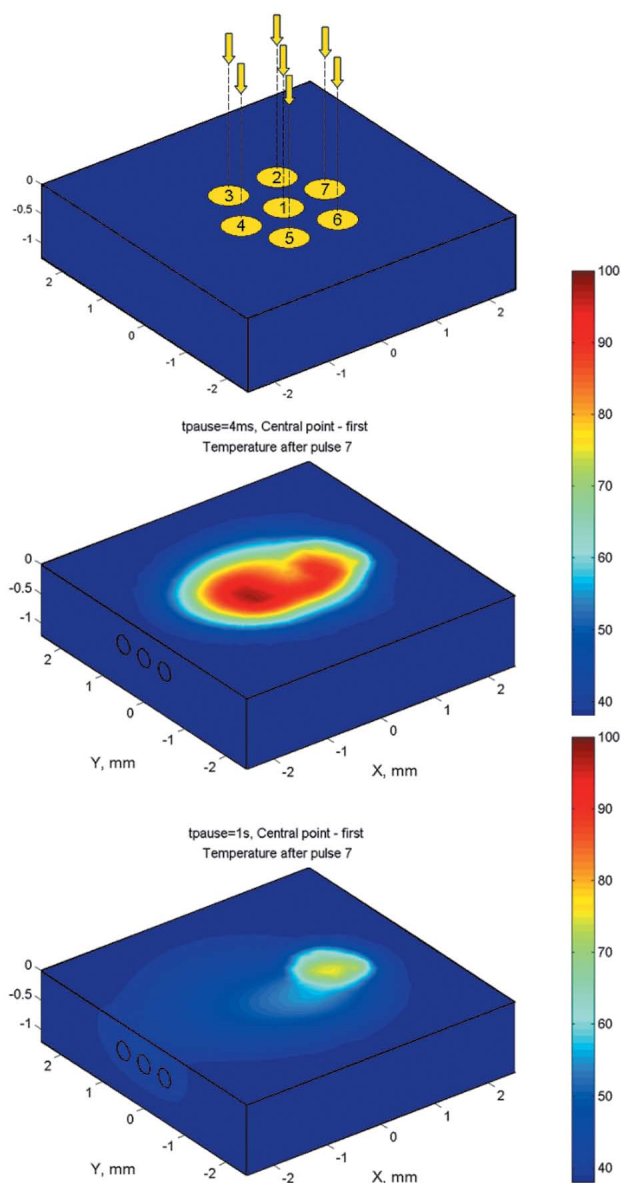


Рис. 9. Распределение температуры после седьмого импульса ЛПМ, энергетическая экспозиция ($F = 17,7 \text{ Дж/см}^2$). Сканирование производится по гексагональному шаблону с расстоянием между центрами световых пятен 1 мм (верхний рисунок). Диаметр светового пятна 0,6 мм. Длительность экспозиции 0,2 с. На верхнем рисунке показана геометрия модели. Пауза между импульсами 4 мс (средний рисунок) и 1 с (нижний рисунок)

Fig. 9. Temperature distribution after the seventh pulse of CVL, energy exposure ($F = 17.7 \text{ J/cm}^2$). Scanning is performed according to a hexagonal pattern, with a distance between the centres of the light spots being 1 mm (upper picture). The diameter of the light spot is 0.6 mm. Exposure time is 0.2 s. The top figure shows the geometry of the model. The pause between the pulses is 4 ms (middle picture) and 1 s (bottom picture)

Чтобы оценить эффект накопления тепла при последовательном позиционировании излучения ЛПМ сканирующей насадкой (области фокусировки лазерного излучения перемещаются по поверхности кожи за 4 мс) и в ручном режиме (пауза определяется перемещением фокусирующей насадки рукой врача, и для расчета выбрана 1 с), мы провели моделирование процедуры нагрева ткани излучением ЛПМ. Процедура моделирования описана в ряде работ [14–16].

При моделировании рассчитывался эффект накопления тепла от 7 лазерных импульсов ЛПМ (см. рис. 9). Контролировался нагрев поверхности кожи.

На рисунке 7 приведено расчетное распределение температуры поверхности кожи после шестого импульса с паузой 1 с и 4 мс. Можно наблюдать эффект накопления тепла при сканировании «точка за точкой» с паузой между импульсами через 4 мс (это пауза, с которой сканер производит перемещение светового пятна по коже) по сравнению с вариантом паузы между лазерными импульсами через 1 с (что соответствует ручному режиму). При паузе 4 мс при последовательном алгоритме позиционирования световых импульсов наблюдается подъем температуры поверхности кожи до уровня 60–65 °С, что может приводить к неселективному повреждению ткани.

Таким образом, для более безопасной и равномерной обработки кожи сканером необходимо использовать алгоритм несмежного позиционирования областей фокусировки лазерного излучения (см. рис. 8).

Заключение

1. Себорейный кератоз в последние годы является весьма распространенной формой опухолевого поражения кожи и составляет до 9 % эпителиальных опухолей кожи человека. Отмечается тенденция к изменению клинической картины заболевания, выражающаяся в «омоложении» болезни, склонности к поражению открытых участков кожного покрова.

2. Применение ЛПМ является методом выбора для лечения СК. ■

Литература/References

1. Culbertson G. R. 532-nm diode laser treatment of seborrheic keratoses with color enhancement. *Dermatologic Surgery*. 2008;34(4):525–528.
2. Mehrabi D., Brodell R. T. Use of the alexandrite laser for treatment of seborrheic keratosis. *Dermatologic surgery*. 2002;28(5):437–439.
3. Sayan A. et al. Management of seborrheic keratosis and actinic keratosis with an erbium: YAG laser-experience with 547 patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2019;48(7):902–907.
4. Fitzpatrick R. E., Goldman M. P., Ruiz-Esparza J. Clinical advantage of the CO2 laser superpulsed mode: treatment of verruca vulgaris, seborrheic keratoses, lentiginos, and actinic cheilitis. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1994;20(7):449–456.
5. Alam M., Warycha M. Complications of lasers and light treatments. *Dermatologic therapy*. 2011;24(6):571–580.
6. Alegre-Sanchez A., et al. Treatment of flat and elevated pigmented disorders with a 755-nm alexandrite picosecond laser: clinical and histological evaluation. *Lasers in medical science*. 2018;33(8):1827–1831.
7. Rajgopal Bala H., Pan Y., Nixon R. L. The dangers of non-medical laser therapy for pigmented lesions. *The Medical Journal of Australia*. 2017;206(5):229.
8. Anderson R.R., Parrish J. A. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers: a basic theory and experimental evidence in human skin. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1981;1(3):263; Cho S., Choi Y. J., Kang J. S. Treatment of epidermal pigmented lesions with 578 nm yellow laser. *Medical Lasers; Engineering, Basic Research, and Clinical Application*. 2015;4(1):35–38.
9. Somyos K., Boonchu K., Somsak K., et al. Copper vapour laser treatment of café-au-lait macules. *Br J Dermatol*. 1996;135(6):964–968.
10. Lee H. I., Lim Y. Y., Kim B. J. et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surgery*. 2010;36(6):885–893.
11. Dinehart S. M., Waner M., Flock S. The copper vapor laser for treatment of cutaneous vascular and pigmented lesions. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1993;19(4):370–375.
12. Pushkareva A. E. Ponomarev I. V., Isaev A. A. Pushkareva A. E., Klyuchareva S. V. Numerical investigation of vessel heating using a copper vapor laser and a pulsed dye laser in treating vascular skin lesions. *Laser Physics*. 2018;28(2):025604.
13. Ponomarev I. V., Topchiy S. B., Pushkareva A. E., Klyuchareva S. V. Numerical simulation of port-wine stain blood vessel selective heating using a copper vapor laser with a scanner. *Laser Physics*. 2019;29(4):045601.
14. Ключарева С. В., Пономарев И. В., Пушкарева А. Е. Лечение сосудистых мальформаций кожи с применением лазеров на парах меди и импульсного лазера на красителе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(1):67–77. [Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V., Pushkareva A. E. Therapy of skin vascular malformations using copper vapor laser and pulsed dye laser. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(1):67–77. (In Russ.)]
15. Desiate A. et al. 980 nm diode lasers in oral and facial practice: current state of the science and art. *International Journal of Medical Sciences*. 2009;6(6):358.
16. Suh H., Han K. H., Chung J. H. The use of Q-switched Nd: YAG laser in the treatment of superficial pigmented lesions in Koreans. *Journal of Dermatological Treatment*. 2001;12(2):91–96.
17. Sherwood K.A., Murray S., Kurban A.K., Tan O.T. Effect of wavelength on cutaneous pigment using pulsed irradiation. Effect of wavelength on cutaneous pigment using pulsed irradiation. *J Invest Dermatol*. 1989;92(5):717–720.
18. Smithies D. J., Butler P. H., Pickering J. W., Walker E. P. A computer controlled scanner for the laser treatment of vascular lesions and hyperpigmentation. *Clin Phys Physiol Meas*. 1991;12(3):261–267.
19. Clementoni M. T., Gilardino P., Muti G. F. Non-sequential fractional ultrapulsed CO2 resurfacing of photoaged facial skin: preliminary clinical report. *J Cosmet Laser Ther*. 2007;9(4):218–225.
20. Ключарева С. В., Пономарев И. В., Топчий С. Б., Пушкарева А. Е. Лечение ринофимы с помощью лазера на парах меди. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(5):50–58. [Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V., Topchiy S. B., Pushkareva A. E. Treatment of rhinophyma using a copper vapor laser. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(5):50–58. (In Russ.)]
21. Ключарева С. В., Пономарев И. В., Топчий С. Б. и др. Лечение базальноклеточного рака кожи в периорбитальной области импульсным лазером на парах меди. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(6):15–21. [Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V., Topchiy S. B. et al. Treatment of basal cell cancer in the periorbital area using a pulsed copper vapour laser. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(6):15–21. (In Russ.)]

Информация об авторах

Светлана Викторовна Ключарева* — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: genasveta@rambler.ru

Игорь Владимирович Пономарев — к.ф.-м.н., руководитель проекта, Физический институт им. П. Н. Лебедева Российской академии наук; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Сергей Борисович Топчий — к.ф.-м.н., научный сотрудник, Физический институт им. П. Н. Лебедева Российской академии наук

Александра Евгеньевна Пушкарева — к.т.н., тьютор, кафедра лазерных технологий и систем Санкт-Петербургского национального исследовательского университета информационных технологий механики и оптики (Университет ИТМО); e-mail: alexandra.pushkareva@gmail.com

Юрий Николаевич Андрусенко — дерматоонколог, лазерный хирург Клиники «Институт здоровья»

Information about the authors

Svetlana V. Klyuchareva* — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Dermatovenereology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: genasveta@rambler.ru

Igor V. Ponomarev — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Project Manager, Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Sergei B. Topchiy — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences

Alexandra E. Pushkareva — Cand. Sci. (Engineering), Tutor, Department of Laser Technologies and Systems, Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO University); e-mail: alexandra.pushkareva@gmail.com

Yury N. Andrusenko — Dermato-oncologist, Laser Surgeon, Clinic "Health Institute"

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-34-39>

Дифференциальная диагностика сифилитической и гнездной алопеции: клиническая картина, трихоскопические признаки

Мареева А. Н.^{*}, Катунин Г. Л., Рубцов А. Б.

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

Описан случай вторичного периода сифилиса с единственным клиническим проявлением — сифилитической алопецией.

Представлены особенности клинической картины, дифференциальной диагностики сифилитической и гнездной алопеции на основании данных трихоскопии.

Приведены данные трихоскопической картины у пациента с поражением волосистой части головы при сифилисе (мелкоочаговой формы алопеции): обломанные на разной высоте от 1 до 5 мм волосы, «пустующие» фолликулы («желтые» точки), анизотрихоз вследствие выпадения части терминальных волос. Представлена трихоскопия бровей: «желтые точки», веллус, поредение за счет выпадения части щетинистых волос. При сравнении трихоскопической картины гнездной алопеции и сифилитической выявлено отсутствие ряда признаков, часто встречающихся при гнездной алопеции, таких как: конические волосы, волосы «по типу восклицательного знака», зигзагообразные волосы, волосы «по типу монилетрикса», тюльпаноподобные волосы.

Обозначена актуальность и целесообразность скрининга пациентов с клинической картиной мелкоочаговой, диффузной, смешанной алопеции на сифилис с помощью серологических методов исследования крови.

Ключевые слова: **сифилис, гнездная алопеция, трихоскопия, алопеция**

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

Для цитирования: Мареева А. Н., Катунин Г. Л., Рубцов А. Б. Дифференциальная диагностика сифилитической и гнездной алопеции: клиническая картина, трихоскопические признаки. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):34–39. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-34-39>

Differential diagnostics of syphilitic alopecia and alopecia areata: The clinical picture and trichoscopic signs

Anastasia N. Mareeva*, Georgy L. Katunin, Anton B. Rubtsov

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

This paper describes a clinical case of secondary syphilis, which was manifested exclusively by syphilitic alopecia. We describe the details of the clinical picture, as well as a differential diagnosis of syphilitic alopecia and alopecia areata on the basis of trichoscopy data.

For a patient with scalp lesions typical of syphilis (focal form of alopecia), the trichoscopic picture was represented by hairs broken at different heights from 1 to 5 mm, "empty" follicles ("yellow" dots), anisotrichosis due to the loss of terminal hair. The eyebrow trichoscopy showed "yellow dots", vellus hairs, hair thinning due to the loss of bristly hair. A comparison of the trichoscopic pictures for alopecia areata and syphilitic areata have revealed the absence in the latter of a number of signs typical of the former, such as pencil-point, exclamation-point, zigzag, monilethrix and tulip hairs.

Patients with a clinical picture of focal, diffuse or mixed alopecia should be tested for syphilis using serological methods.

Keywords: syphilis, alopecia areata, trichoscopy, alopecia

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

For citation: Mareeva A. N., Katunin G. L., Rubtsov A. B. Differential diagnostics of syphilitic alopecia and alopecia areata: The clinical picture and trichoscopic signs. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(3):34–39. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-34-39>

Введение

Среди заболеваний волос, протекающих с развитием очагов алопеции, наибольшая частота обращений приходится на гнездную алопецию (*alopecia areata*) — облысение, в основе которого лежит аутоиммунный процесс, характеризующийся образованием воспалительного инфильтрата вокруг волосающихся фолликулов, состоящего из CD8⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, макрофагов и клеток Лангерганса [1].

Клинически выделяют следующие основные формы гнездной алопеции в зависимости от площади вовлечения: локальная (поражение в виде одного или нескольких округлых очагов), офаизис (облысение краевых областей скальпа), субтотальная (выпадение более 40 % волос на коже волосистой части головы), тотальная (полное отсутствие волос на коже скальпа), универсальная (выпадение волос на коже скальпа с частичной или полной потерей волос на теле) [2]. Встречаются и редкие формы гнездной алопеции: точечная (мелкие, овальные или округлые очаги облысения, расположенные хаотично) и стригущая формы (обломанные на разной высоте волосы) [3].

Локальную и точечную (мелкоочаговую) формы гнездной алопеции прежде всего необходимо дифференцировать с сифилитической алопецией в связи со схожестью клинических проявлений. Медико-социальная значимость сифилиса обусловлена не только распространением инфекции, но и неблагоприятными последствиями этого заболевания в виде тяжелых осложнений, таких как поражение внутренних органов и нервной системы, что связано со сложностью их выявления и диагностики [4].

В последние годы на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом в целом по Российской Федерации отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев поздних форм сифилиса [5]. Так, показатель заболеваемости сифилисом в период с 2013 по 2017 год снизился на 32,5 % (28,9 и 19,5 случая на 100 000 населения соответственно), в то же время за данный период рост заболеваемости поздними формами сифилиса составил 34,3 % (с 3,5 до 4,7 случая на 100 000 населения в 2013 и 2017 гг. соответственно).

По данным литературы [6], сифилитическая алопеция является редким проявлением вторичного периода сифилиса и обнаруживается не более чем у 12,5 % больных сифилисом. Кроме того, описаны единичные случаи, когда алопеция является единственным клиническим симптомом вторичного периода сифилиса [7, 8].

У больных сифилисом алопеция развивается в среднем через 3–6 месяцев и более после заражения в результате формирования специфического воспаления — цикл развития волоса нарушается и происходит преждевременное выпадение волос нерубцового характера. Клинически выделяют мелкоочаговую (*Alopecia syphilitica areolaris*), диффузную (*Alopecia syphilitica diffusa*) и смешанную (*Alopecia syphilitica mixta*) алопецию [9]. Наиболее часто встречающейся формой сифилитической алопеции является мелкоочаговая [10, 11].

Мелкоочаговая алопеция проявляется множественными мелкими очагами облысения размером около 0,5–1,5 см в диаметре, хаотично разбросанными по волосистой части головы, без тенденции к сливанию. Рост волос в области скальпа при осмотре напоминает «мех, изъеденный молью» вследствие неравномерного по-

редения. Признаков воспаления, шелушения, атрофии не наблюдается. В некоторых случаях возможно вовлечение области бороды, усов, подмышечных впадин, бровей (омнибусный, или трамвайный, сифилис), ресниц (ступенчатообразное выпадение ресниц — симптом Пинкуса). Диффузная алопеция характеризуется равномерным поредением, без специфических признаков. Сочетание обеих разновидностей описывается как смешанная алопеция [12].

В диагностике заболеваний волос широко применяется метод трихоскопии, что существенно облегчает дифференциальную диагностику различных форм алопеции. Однако в связи с небольшой частотой встречаемости сифилитической алопеции в настоящее время информации по особенностям трихоскопии у пациентов недостаточно.

В литературе описаны следующие трихоскопические признаки сифилитической алопеции: поредение волос в большей степени за счет выпадения терминальных волос, обломанные волосы, зигзагообразные волосы, «желтые точки», «черные точки» [12, 13]. Известно, что типичными трихоскопическими признаками гнездной алопеции являются следующие: конические волосы, волосы «по типу восклицательного знака», «черные точки» (кадаверизированные волосы), обломанные волосы, «желтые точки» (гиперкератотические скопления), веллус [14]. Однако в последние годы описаны и другие: зигзагообразные волосы, волосы «по типу монилетрикса», тюльпаноподобные волосы и т. п. [15, 16].

Описание случая

Приводим собственное клиническое наблюдение наиболее распространенной, мелкоочаговой формы сифилитической алопеции. Пациент М., 23 лет, обратился в консультативно-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России 28.01.2019 с жалобами на прогрессирующее поредение волос.

Из анамнеза заболевания: формирование очагов облысения отмечал в течение 2 недель. Начало выпадения волос ни с чем не связывал.

Анамнез жизни: не женат, отмечает периодические случайные половые связи. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Аллергические реакции, непереносимость лекарственных средств, ВИЧ, сифилис, гепатиты А, В, С, туберкулез, гемотрансфузии, малярию, корь, ранее перенесенные ИППП — отрицает. Из анамнеза известно, что 6 месяцев назад при плановом исследовании крови на сифилис результаты были отрицательными.

Объективное обследование: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы туловища и конечностей свободны от специфических высыпаний, видимые слизистые оболочки обычной окраски, не изменены. Наружные половые органы: развиты согласно полу и возрасту, без специфических высыпаний. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены, безболезненные.

Локальный статус: при осмотре очаги алопеции нерубцового характера, диаметром от 0,5 до 2 см, располагались преимущественно в височных и затылочной областях (рис. 1–2). Наблюдалось симметричное равномерное поредение бровей (рис. 3).

При трихоскопии у пациента были выявлены следующие признаки: в области волосистой части головы



Рис. 1. Сифилитическая алопеция височной области
Fig. 1. Syphilitic alopecia of the temporal area



Рис. 4. Трихоскопия у пациента с сифилитической алопецией: брови
Fig. 4. Trichoscopy in a patient with syphilitic alopecia: eyebrows

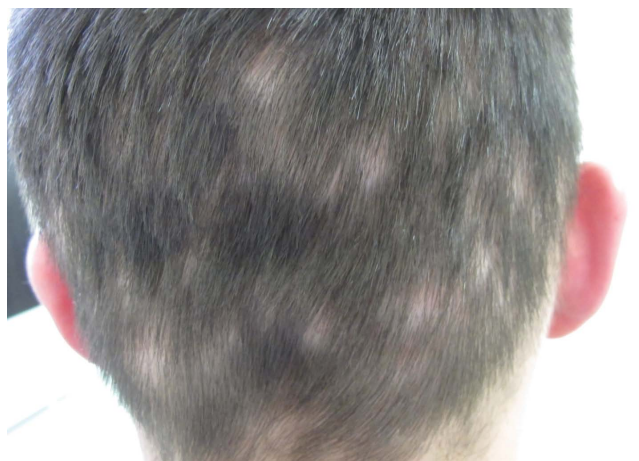


Рис. 2. Сифилитическая алопеция затылочной области
Fig. 2. Syphilitic alopecia of the occipital area



Рис. 5. Трихоскопия у пациента с сифилитической алопецией: волосистая часть головы — поредение волос с потерей терминальных волос, «желтые точки»
Fig. 5. Trichoscopy in a patient with syphilitic alopecia: scalp — hair thinning with the loss of terminal hair, "yellow dots"



Рис. 3. Сифилитическая алопеция области бровей
Fig. 3. Syphilitic alopecia of the eyebrow area



Рис. 6. Трихоскопия у пациента с сифилитической алопецией: волосистая часть головы — «желтые» и «черные точки»
Fig. 6. Trichoscopy in a patient with syphilitic alopecia: scalp — "yellow" and "black dots"

обломанные на разной высоте, от 1 до 5 мм, волосы, «пустующие» фолликулы («желтые» точки), отсутствие конических волос, волосы «по типу восклицательных знаков». В области бровей более половины щетинистых волос отсутствовало, при трихоскопии определялся преимущественно веллус, обломанных волос и волос «по типу восклицательного знака» не обнаруживалось (рис. 4–7).



Рис. 7. Трихоскопия у пациента с сифитической алопецией: волосистая часть головы — обломанные волосы, веллус
 Fig. 7. Trichoscopy in a patient with syphilitic alopecia: scalp — broken hair, vellus

Пациенту было назначено комплексное обследование: клинический анализ крови, оценка функции щитовидной железы (ТТГ, АТПО, АТТГ), биохимический анализ крови, выявление антител к *Treponema pallidum* в реакции микропреципитации (РМП), реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), реакции иммунофлюоресценции (РИФ) в модификациях РИФабс и РИФ200.

Результаты лабораторного серологического исследования крови: РМП 4+ титр 1:16, РПГА 4+ титр больше 1:2560, РИФабс 4+ рИФ200 4+. Остальные результаты обследований без значимых отклонений от нормы.

На основании анамнестических и клинических данных, а также лабораторного обследования установлен диагноз: А51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек от 15.02.2019. Проведено специфическое лечение: цефтриаксоном 1,0 в/м ежедневно № 20. На фоне лечения отмечалось снижение интенсивности выпадения волос, рост новых волос. В настоящее время пациент находится на клинико-серологическом контроле.

Обсуждение

Учитывая приведенные выше данные, при клиническом осмотре обращает на себя внимание поредение волос, преимущественно за счет выпадения терминальных волос, с сохранением веллуса, при трихоскопии следует акцентироваться на наличии конических волос, волос «по типу восклицательного знака», которые характерны для гнездовой алопеции, но не описаны у пациентов с сифилисом. Однако волосы «по типу восклицательного знака» не являются патогномичным признаком гнездовой алопеции и обнаруживаются преимущественно в прогрессирующую стадию заболевания или не выявляются совсем (рис. 8).

В условиях отсутствия четких, дифференцирующих заболевания клинических и трихоскопических критериев возможно проведение патоморфологического, иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза [17, 18]. Однако трудоемкость, инвазивность, экономическая затратность этих исследований ограничивают их широкое распространение.



А



Б



В

Рис. 8 (А–В). Трихоскопия у пациента с гнездовой алопецией: волосистая часть головы: «желтые точки», «черные точки», конические волосы, обломанные волосы, веллус, тюльпановидные волосы, волосы «по типу восклицательного знака»
 Fig. 8. (A–B). Trichoscopy in a patient with alopecia areata: scalp — "yellow dots", "black dots", pencil-point hairs, broken hairs, vellus, tulip hairs, exclamation mark hairs

Заключение

С проблемой очагового облысения пациент может обратиться не только к дерматовенерологам, но и врачам общей практики, специалистам учреждений эстетической медицины, эндокринологам. Это свидетельствует об актуальности описания клинических

и трихоскопических проявлений сифилитической алопеции, ее дифференциальной диагностики с гнездовой алопецией. С целью повышения выявляемости сифилиса и своевременного оказания необходимой медицинской

помощи пациенту актуальным остается проведение скрининга пациентов с клинической картиной мелкоочаговой, диффузной, смешанной алопеции с помощью серологических методов исследования крови. ■

Литература/References

1. Pratt C. H., King L. E., Messenger A. G., Christiano A. M., Sundberg J. P. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17011.
2. Gilhar A., Paus R., Kalish R. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest.* 2007 Aug 1;117(8):2019–2027.
3. Price V. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2003;8:207–211.
4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 679–720. [Federal clinical recommendations. Dermatovenereology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed., rev. and add. Moscow: Delovoy ekspress, 2016. P. 679–720. (In Russ.)]
5. Кубанова А. А., Мелехина Л. Е., Кубанов А. А. Основные задачи развития дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации на период до 2024 года. Результаты деятельности медицинских организаций по оказанию дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации в 2017 году. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(5):9–25. [Kubanova A. A., Melexina L. E., Kubanov A. A. Key objectives of dermatovenerological assistance to the Russian Federation population for the period up to 2024. Results of the activities of medical organizations in providing dermatovenerological assistance to the Russian Federation population in 2017. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(5):9–25. (In Russ.)]
6. Vafaie J., Weinberg J. M., Smith B. et al. Alopecia in association with sexually transmitted disease: a review. *Cutis.* 2005;76:3.
7. Ornelas J., Agbai O. N., Kiuru M., Sivamani R. K. Alopecia as the Presenting Symptom of Syphilis. *Dermatol Online J.* 2015 Jul 15;21(7). PII: 13030/qt7q58360j
8. Piraccini B. M., Broccoli A., Starace M. et al. Hair and scalp manifestations in secondary syphilis: epidemiology, clinical features and trichoscopy. *Dermatology.* 2015;231:171–176.
9. Hernández-Bel P., Unamuno B., Sánchez-Carazo J. L., Febrer I., Alegre V. Syphilitic alopecia: a report of 5 cases and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:512–517.
10. Cuzzo D. W., Benson P. M., Sperling L. C., Skelton H. G. 3rd. Essential syphilitic alopecia revisited. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(5 Pt 2):840–843.
11. Friedli A., Chavaz P., Harms M. Alopecia syphilitica: report of two cases in Geneva. *Dermatology.* 2001;202:376–377.
12. Скрипкин Ю. К., Бутов Ю. С. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. М.: Геотар-Медиа, 2009. С. 564–654. [Skripkin Yu. K., Butov Yu. S. Clinical dermatovenerology. The guidance for physicians. Moscow: Geotar-Media, 2009. P. 564–654. (In Russ.)]
13. Doche I., Hordinsky M. K., Valente N. Y. S., Romiti R., Tosti A. Syphilitic Alopecia: Case Reports and Trichoscopic Findings. *Skin Appendage Disord.* 2017 Oct;3(4):222–224. Published online 2017 Jun 17. DOI: 10.1159/000477415
14. Ye Y., Zhang X., Zhao Y., Gong Y., Yang J., Li H. et al. The clinical and trichoscopic features of syphilitic alopecia. *J Dermatol Case Rep.* 2014 Sep 30;8(3):78–80. DOI: 10.3315/jdcr.2014.1176. eCollection 2014 Sep 30.
15. Lacarrubba F., Dall'Oglio F., Nasca M. R. et al. Videodermoscopy enhances diagnostic capability in some forms of hair loss. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:205–208.
16. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A. Atlas of Trichoscopy. *Dermoscopy in Hair and Scalp Disease.* London: Springer-Verlag, 2012. P. 205–220.
17. Jordaan H. F., Louw M. The moth-eaten alopecia of secondary syphilis, a histopathological study of 12 patients. *American Journal of Dermatopathology.* 1995;17:158–162.
18. Nam-Cha S. H., Guhl G., Fernandez-Pena P., Fraga J. Alopecia syphilitica with detection of *Treponema pallidum* in the hair follicle. *J Cutan Pathol.* 2007;34:37–40.

Информация об авторах

Анастасия Николаевна Мареева* — к.м.н., врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 586-27-79; e-mail: nastasya_66@mail.ru

Георгий Леонидович Катунин — к.м.н., врач-дерматовенеролог отдела инфекций, передаваемых половым путем, Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Антон Борисович Рубцов — научный сотрудник отдела инфекций, передаваемых половым путем, Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Anastasia N. Mareeva* — Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Consultative Diagnostic Centre, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 586-27-79; e-mail: nastasya_66@mail.ru

Georgiy L. Katunin — Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Department of Sexually Transmitted Infections, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Anton B. Rubtsov — Research Assistant, Department of Sexually Transmitted Infections, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-40-45>

Прогрессирующая симметричная эритрокератодермия Готтрона: редкий случай из практики

Тлиш М. М.¹, Сычева Н. Л.¹, Бойко Н. А.², Шавилова М. Е.^{1,2}, Псавок Ф. А.¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

² ООО «Сити-Клиник»

350047, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Бабушкина, д. 37

В статье рассматриваются этиопатогенетические факторы возникновения прогрессирующей симметричной эритрокератодермии Готтрона, характеризующейся преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования и относящейся к расстройствам ороговения с повышенной эпидермальной клеточной пролиферацией.

Приведены клинико-морфологические критерии, на основании которых можно верифицировать эту патологию, такие как: начало заболевания в детском возрасте; четко отграниченные полициклические фиксированные гиперкератотические бляшки с узким эритематозным венчиком и резко очерченным, иногда гиперпигментированным краем, расположенные симметрично на коже головы, ягодиц, конечностей, не склонные к быстрому периферическому росту; большая частота ладонно-подошвенной кератодермии, а также характерные для эритрокератодермий гистологические изменения.

Описан редкий клинический случай аутосомно-рецессивной прогрессирующей симметричной эритрокератодермии Готтрона, отличающейся сезонными изменениями кожно-патологического процесса — появлением высыпаний зимой и полными ремиссиями в летнее время.

Ключевые слова: эритрокератодермия прогрессирующая симметричная, клинико-морфологические критерии

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

Для цитирования: Тлиш М. М., Сычева Н. Л., Бойко Н. А., Шавилова М. Е., Псавок Ф. А. Прогрессирующая симметричная эритрокератодермия Готтрона: редкий случай из практики. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):40–45. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-40-45>

Progressive symmetric erythrocarotoderma Gottron: A rare case

Marina M. Tlish¹, Natalya L. Sycheva¹, Natalia A. Boyko², Marina E. Shavilova^{1*}, Fatima A. Psavok¹

¹ Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

² City Clinic, LLC

Babushkina str., 37, Krasnodar, 350047, Russian Federation

The article deals with etiopathogenetic factors of origin of progredient symmetric erythrokeratoderma of Gottron which is mainly characterized by autosomal dominant mode of inheritance and is classified as a disorder of cornification with extra epidermal cellular proliferation.

Clinicopathologic criteria on the basis of which this pathology can be verified are described here, such as: onset of a disease at an early age, strictly divided polycyclic, fixed, hyperkeratotic plaques with a narrow erythematic crown and a clean-cut, sometimes hyper pigmented edge, which are symmetrically located on skin on head, buttocks, limbs and are not prone to quick peripheral growth; large frequency of palmo-plantar keratoderma and also histological changes typical of erythrokeratoderma.

The article describes a rare clinical case of autosomal-recessive progredient symmetric erythrokeratoderma of Gottron which is distinguished by seasonal changes of skin pathological process — emergence of rash in winter and complete remissions in summer.

Keywords: progressive symmetric erythrokeratoderma, clinical and morphological criteria

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

For citation: Tlish M. M., Sycheva N. L., Boyko N. A., Shavilova M. E., Psavok F. A. Progressive symmetric erythrocarotoderma Gottron: A rare case. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(3):40–45. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-40-45>

■ Эритрокератодермия прогрессирующая симметричная (ЭПС) Готтрона представляет собой редкий генодерматоз с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, относящийся к расстройству ороговения с повышенной эпидермальной клеточной пролиферацией [1, 2]. Впервые ЭПС описал Дарье в 1911 г., а в 1922 г. Готтрон дал наименование этой патологии [3, 4].

Описаны отдельные случаи аутосомно-рецессивно-го типа наследования ЭПС, когда клинические проявления заболевания возникали у гомозигот с рецессивным типом наследования [2, 3, 5].

В основе патогенеза заболевания лежит мутация генов GJB3 и GJB4, кодирующих политопные интегральные мембранные белки — коннексин Cx31 и Cx30.3 соответственно, обеспечивающие межклеточное взаимодействие путем формирования щелевидных контактов. В коже коннексины Cx31 и Cx30.3 экспрессируются кератиноцитами в зернистом слое эпидермиса и играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [1, 5, 6].

Первые симптомы ЭПС появляются в младенческом возрасте или в раннем детстве. Заболевание характеризуется четко отграниченными полициклическими фиксированными гиперкератотическими бляшками с нежными чешуйками, узким эритематозным венчиком и резко очерченным, иногда гиперпигментированным краем. Высыпания расположены симметрично на голове, ягодицах, конечностях (преимущественно в области коленных и локтевых суставов). Кожа туловища чаще всего остается непораженной. У большинства больных наблюдается ладонно-подошвенная кератодермия. Проявления иногда сопровождаются зудом. Мигрирующие очаги эритемы для этой формы эритрокератодермий не характерны [1–3, 5, 7].

Начинаясь в раннем детстве, процесс стабилизируется через 1–2 года и часто регрессирует к пубертатному периоду [4]. Подобно вариабельной кератодермии, ЭПС не имеет сезонного характера изменений [2].

Диагноз ЭПС основывается на наличии клинических признаков заболевания и данных гистологического исследования. При гистологическом исследовании выявляют ортогиперкератоз с фокальным паракератозом, неравномерный акантоз эпидермиса, хорошо выраженный, иногда утолщенный зернистый слой, папилломатоз и периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты в верхней части дермы [1, 2, 5, 7–9]. При электронно-микроскопическом исследовании наблюдают дефект кератинизации в виде уменьшения кератиносом в зернистом слое и агрегации тонофиламентов в дискератотических клетках [1].

Дифференциальная диагностика ЭПС проводится с другими формами эритрокератодермий, веррукозными эпидермальными невусами, синдромом Нетертона [1, 3, 5].

Больным эритрокератодермиями назначаются системные ретиноиды — ацитретин (неотигазон) в дозе 0,5–1 мг/кг в сутки. Рекомендована постоянная наружная терапия смягчающими, увлажняющими, а также кератолитическими средствами, содержащими салициловую, молочную кислоты, мочевины [1, 4, 5, 7, 10].

При планировании беременности необходимо проведение медико-генетического консультирования [1].

Для иллюстрации особенностей клинического течения эритродермий приводим собственное клиническое

наблюдение больной ЭПС с редким аутосомно-рецессивным типом наследования.

Пациентка В. 21 года обратилась в феврале 2017 г. на консультативный прием с жалобами на кожные высыпания, сопровождающиеся периодически возникающим зудом.

Из анамнеза. Росла и развивалась соответственно возрасту. Аллергологический анамнез неотягощен. В детстве отмечает эпилептические припадки, которые прошли к подростковому возрасту. Также периодически беспокоили боли в коленных суставах.

Считает себя больной с 6-летнего возраста, когда без видимой причины на коже коленей появились эритематозно-гиперкератотические бляшки. Затем они увеличились в размерах и появились аналогичные высыпания на бедрах и верхних конечностях. Летом больная отмечает полную ремиссию. Ранее при обращении в поликлинику по месту жительства был установлен диагноз «аллергический дерматит», назначены топические кортикостероиды и антигистаминные средства, но эффекта от лечения практически не было. Больную беспокоил периодический зуд и косметическое неудобство. При сборе анамнеза выяснилось, что подобные кожные высыпания имеются у ее двоюродной сестры.

Объективно. При осмотре патологический процесс на коже носил распространенный, симметричный характер. Представлен эритематозно-гиперкератотическими бляшками причудливых очертаний с узким эритематозным венчиком по периферии и резко очерченным, местами гиперпигментированным краем. В центральной части очагов наблюдалось выраженное мелкопластинчатое шелушение. Высыпания были расположены симметрично на коже предплечий, в области наружной поверхности бедер, коленных, голеностопных суставов, тыльных поверхностей кистей и стоп (рис. 1а–ж). На ладонях и подошвенных поверхностях стоп наблюдались гиперкератотические наслоения (рис. 1д). На коже головы и туловища, а также слизистой оболочке полости рта высыпаний не было.

При обследовании: в клиническом анализе крови, общем анализе мочи и биохимическом анализе крови патологически значимых отклонений от физиологических значений не выявлено.

ФГДС. Заключение: атрофический гастрит.

Гистологическое исследование биоптата кожи из патологического очага, располагающегося в области левого колена (рис. 1з). Гиперкератоз. Очаговый паракератоз. Фолликулярный гиперкератоз. Слабовыраженный акантоз. Зернистый слой несколько утолщен. Папилломатоз. В верхних отделах дермы просветы сосудов расширены. Умеренно выраженные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты.

Заключение. Морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует эритрокератодермии.

На основании клинической картины и данных гистологического исследования больной был поставлен диагноз: **прогрессирующая симметричная эритрокератодермия Готтрона.**

Пациентке были назначены системные ретиноиды, нестероидные противовоспалительные и антигистаминные препараты, гепатопротекторы, гастропротекторы, седативные препараты. Наружно: кератолитические

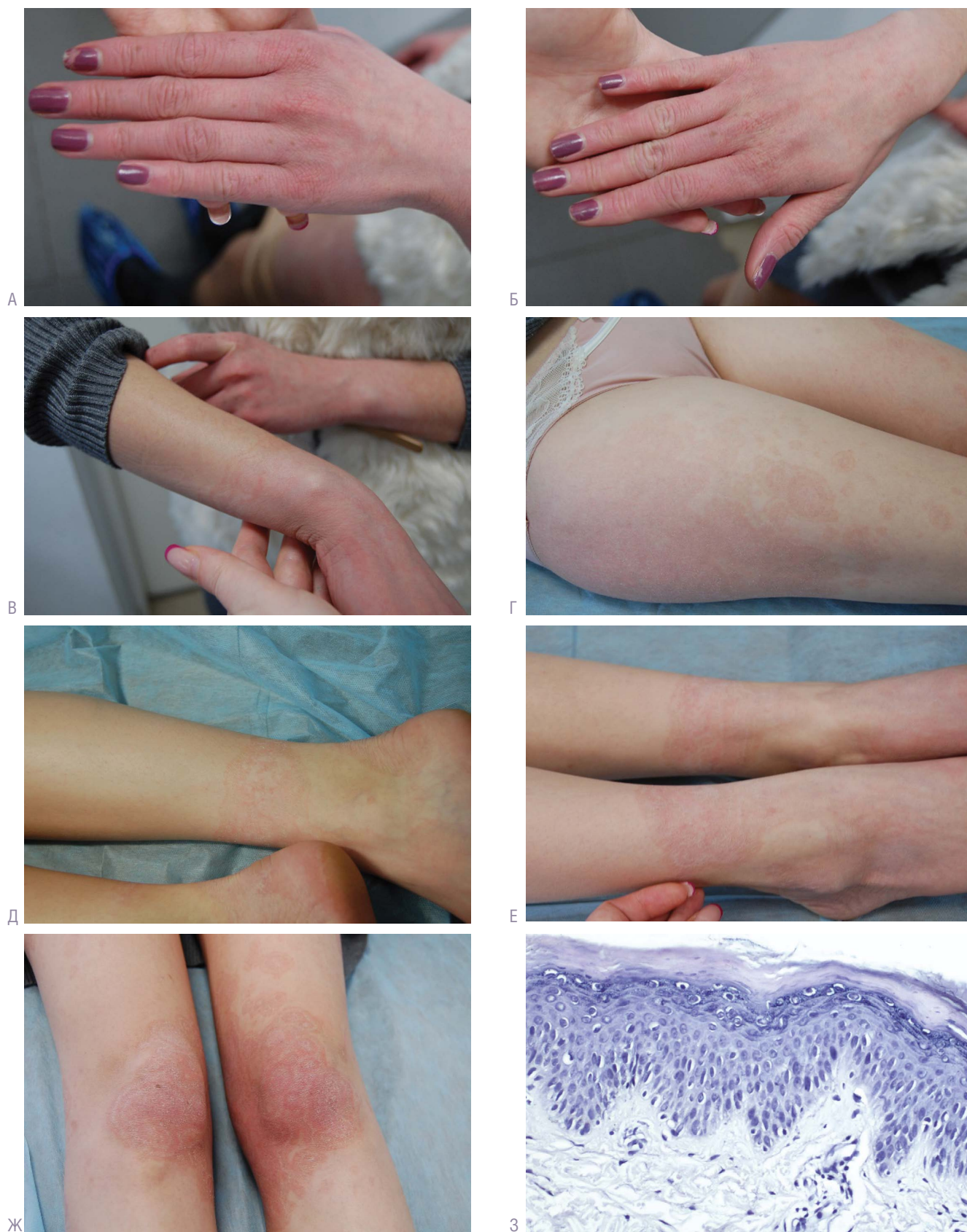


Рис. 1. Клинико-морфологические проявления ЭПС. Больная В. А–Ж — симметрично расположенные эритематозно-гиперкератотические высыпания на коже верхних и нижних конечностей; З — гиперкератоз с участками паракератоза, слабовыраженный акантоз, зернистый слой утолщен, в сосочковом слое дермы скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 1. Clinical and morphological manifestations of progressive symmetrical erythroceratoma. Patient V. А–Ж — symmetrically located erythematous-hyperkeratotic rashes on the skin of the upper and lower extremities; З — hyperkeratosis with areas of parakeratosis, mild acanthosis, thickened granular layer, scarce perivascular lymphohistiocytic infiltrates in the papillary layer of the dermis. Hematoxylin-eosin staining, magn. $\times 100$

(5–10 % салициловая мазь), смягчающие и увлажняющие средства (азуленовый крем, Локобейз Рипеа), наружные глюкокортикостероидные средства (мазь Элоком). На фоне лечения отмечалась положительная динамика кожного процесса.

В плане дифференциальной диагностики ЭПС напоминает вариабельную эритрокератодермию Мендеса да Косты, однако для последней характерно наличие постоянно изменяющихся по конфигурации высыпаний, которые могут быть вызваны внешними механическими воздействиями и изменениями температуры, в то время как при ЭПС мигрирующая эритема не наблюдается. Также для ЭПС более характерно наличие ладонно-подошвенной кератодермии [1, 11].

Гистологическое исследование не является строго специфичным для отдельных нозологических форм эритрокератодермии [5]. Диагноз основывается в первую очередь на характерной для ЭПС клинической картине высыпаний — симметричных фигурных эритематозно-гиперкератотических очагах.

ЭПС нужно дифференцировать от воспалительного веррукозного эпидермального невуса (ILVEN),

который также характеризуется причудливыми извилинами гиперкератотическими очагами [5, 12]. Однако в отличие от эритродермии ILVEN обычно проявляется унилатеральными линейными бородавчатыми высыпаниями вдоль линий Блашко в сочетании с рецидивирующими воспалительными изменениями, которые имеют вид хронических псориазиформных или экзематозных высыпаний, а не полициклическими симметричными эритематозно-гиперкератотическими бляшками. Гистологически при ILVEN, как и при ЭПС, наблюдается ортокератоз, паракератоз, умеренный акантоз и папилломатоз, однако характерной гистологической особенностью невуса является чередование столбиков ортокератоза и паракератоза в роговом слое, участки спонгиоза с экзоцитозом лимфоцитов и выраженные воспалительные инфильтраты в верхних отделах дермы [12].

Таким образом, мы демонстрируем редкий клинический случай прогрессирующей симметричной эритрокератодермии Готтрона с аутомно-рецессивным типом наследования, отличающейся сезонными изменениями кожно-патологического процесса — появлением высыпаний зимой и полными ремиссиями в летнее время. ■

Литература/References

1. Скрипкин Ю. К., Бутов Ю. С. Клиническая дерматовенерология: руководство для врачей: в 2-х т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Scripkin Yu. K., Butov Yu. S. Clinical dermatovenereology: a guide for doctors: in 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)]
2. Naveen K. N., Pai V. V., Divyashree R. A., Athaniker S. B., Rao R. K. Progressive symmetric erythrokeratoderma with seasonal variation — an unusual case report. *Egyptian Dermatology Online Journal*. 2012;8(2):10.
3. Yan H. B., Zhang J., Liang W., Zhang H. Y., Liu J. Y. Progressive symmetric erythrokeratoderma: Report of a Chinese family. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(5):597–600.
4. Калюжная Л. Д. Эритрокератодермия прогрессирующая симметричная. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2012;(1):73–78. [Kalyuzhnaya L. D. Erythrokeratoderma progressing symmetrically. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 2012;(1):73–78. (In Russ.)]
5. Van Steensel M. A., Oranje A. P., van der Schroeff J. G., Wagner A., van Geel M. The missense mutation G12D in connexin30.3 can cause both erythrokeratoderma variabilis of Mendes da Costa and progressive symmetric erythrokeratoderma of Gottron. *Am J Med Genet A*. 2009;(149):657–661.
6. Прошутинская Д. В., Текучева Л. В., Трофимчук И. А., Катунина О. Р., Балабекова Ф. Г. Случай вариабельной эритрокератодермии Мендеса да Коста (Mendes da Costa) у ребенка 3 лет. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;1:56–61. [Proshutinskaya D. V., Tekucheva L. V., Trofimchuk I. A., Katunina O. R., Balabekova F. G. A case of erythrokeratoderma variabilis (Mendes da Costa type) in a three-year-old child. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;(1):56–61. (In Russ.)]
7. Guaraldi Bde M., Jaime T. J., Guaraldi Rde M., Melo D. F., Nogueira O. M., Rodrigues N. Progressive symmetrical erythrokeratoderma — Case report. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):109–112.
8. Fatima F., Kapadia N., Farooqi M., Noshad M., Athar S., Faisal S. et al. A young girl with progressive symmetrical erythrokeratoderma and short height. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2013;23(2):225–228.
9. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М., Мордовцев В. Н. Патоморфология болезней кожи. М.: Медицина, 2003. [Tsvetkova G. M., Mordovtseva V. V., Vavilov A. M., Mordovtsev V. N. Pathomorphology of Skin Diseases. Moscow: Meditsina, 2003. (In Russ.)]
10. Тлиш М. М. Клинико-статистическое подтверждение терапевтической прогрессивности авторских приемов немедикаментозной коррекции показателей биохимического и иммунологического статуса больных зудящими дерматозами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;1(136):166–171. [Tlish M. M. Clinical and statistical evidence of therapeutic progressivity Copyright adjusting for non-pharmacological methods of biochemical and immunological status of patients with pruritic dermatoses. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2013;1(136):166–171. (In Russ.)]
11. Hirano S. A., Harvey V. M. From progressive symmetric erythrokeratoderma to erythrokeratoderma variabilis progressive. *J Am Acad Dermatol*. 2010;64(5):81–82.
12. Тлиш М. М., Сычева Н. Л., Осмоловская П. С., Псавок Ф. А. Линейный эпидермальный веррукозный воспалительный невус (ilven). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;3:53–57. [Tlish M. M., Sycheva N. L., Osmolovskaya P. S., Psavok F. A. Inflammatory linear verrucous epidermal naevus (ilven). *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017;(3):53–57. (In Russ.)]

Информация об авторах

Марина Моссовна Тлиш — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (918) 419-67-47

Наталья Леонидовна Сычева — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (918) 212-27-42

Наталья Александровна Бойко — к.м.н., врач-дерматовенеролог ООО «Сити-Клиник»; тел.: +7 (918) 044-11-33

Марина Евгеньевна Шавилова* — ассистент кафедры дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (928) 467-88-93; e-mail: marina@netzkom.ru

Фатима Александровна Псавок — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (918) 960-33-57

Information about the authors

Marina M. Tlish — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (918) 419-67-47

Natalya L. Sycheva — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (918) 212-27-42

Natalia A. Boyko — Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, City Clinic, LLC; tel.: +7 (918) 044-11-33

Marina E. Shavilova* — Research Assistant, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (928) 467-88-93; e-mail: marina@netzkom.ru

Fatima A. Psavok — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (918) 960-33-57

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-46-53>

Описание клинического случая врожденной ихтиозиформной эритродермии Брока

Новиков Ю. А., Зыкова Е. А.* , Правдина О. В.

Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
644099, Российская Федерация, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

В данной статье представлено описание спорадического случая врожденной буллезной ихтиозиформной эритродермии Брока. Это редкое наследственное заболевание из группы генодерматозов с аутосомно-доминантным типом наследования. Рассмотрены вопросы распространенности дерматоза, вариабельности клинической картины, своевременности постановки клинического диагноза. Особое внимание уделяется кожным проявлениям и их дифференциальной диагностике.

Ключевые слова: **вульгарный ихтиоз, врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока, генодерматоз**

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

Для цитирования: Новиков Ю. А., Зыкова Е. А., Правдина О. В. Описание клинического случая врожденной ихтиозиформной эритродермии Брока. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):46–53.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-46-53>

Clinical case of Brock's congenital ichthyosiform erythroderma

Yury A. Novikov, Elena A. Zykova*, Olga V. Pravdina

Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russian Federation

This article describes a sporadic case of Brock's bullous congenital ichthyosiform erythroderma. This is a rare hereditary disease from the group of genodermatoses with an autosomal dominant type of inheritance. The questions of the prevalence of dermatosis, the variability of the clinical picture, the timeliness of the clinical diagnosis are considered. Particular attention is paid to skin manifestations and their differential diagnosis.

Keywords: **vulgar ichthyosis, Brock's congenital ichthyosiform erythroderma, genodermatosis**

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

For citation: Novikov Yu. A., Zykova E. A., Pravdina O. V. Clinical case of Brock's congenital ichthyosiform erythroderma. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(3):46–53. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-46-53>

Ихтиозы представляют собой гетерогенную группу наследственных кожных заболеваний, для которых характерно генерализованное шелушение кожи, обусловленное аномалиями дифференцировки эпидермиса. Эта проблема требует детального изучения и решения вопроса реабилитации больных. Данная группа дерматозов довольно часто сочетается с заболеваниями нервной, эндокринной, костной систем. Одним из таких заболеваний является ихтиоз, представляющий собой наследственное заболевание кожи, характеризующееся диффузным нарушением ороговения по типу гиперкератоза и проявляющееся образованием на коже чешуек, напоминающих рыбью чешую. По литературным данным, частота встречаемости патологии составляет 1:3000–1:4500 населения [1].

Несмотря на то что врожденные ихтиозы являются относительно редкими заболеваниями как в дерматологической, так и в педиатрической практике, их актуальность высока и обусловлена тяжелым клиническим течением, приводящим к инвалидизации пациентов, сложностью распознавания и дифференциальной диагностики, резистентностью к проводимой терапии, необходимостью регулярного медицинского контроля [2]. Соответственно, накопленные знания по данной нозологии позволяют своевременно установить клинический диагноз и провести лечение, которое сможет улучшить качество жизни пациентов. Выделяют следующие формы ихтиоза: вульгарную (аутосомно-доминантный тип наследования), X-сцепленную рецессивную (самостоятельная форма), ихтиоз плода, врожденная ихтиозиформная эритродермия (ламеллярный и эпидермолитический ихтиоз), одностороннюю, линейную, огибающую, иглстую. Ихтиоз может сочетаться с такими наследственными синдромами, как синдром Нетертона, Рефсума, Руда, Шегрена — Ларссона, Гоше 2-го типа [3].

При всех формах ихтиоза страдают процессы терминальной клеточной дифференцировки и ороговения эпидермиса, что обусловлено мутациями или нарушением экспрессии генов, кодирующих различные типы кератина, а также другие маркеры дифференцировки: структурные протеины клеточной оболочки (лорикрин, инволюктин), промежуточный филаментассоциированный протеин — профилаггрин, ферменты, участвующие в кератинизации, — транскламиназа [4]. Ихтиоз вульгарный — наиболее распространенная форма, составляющая 80–95 % от всех форм ихтиоза. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Заболевание проявляется на третьем месяце жизни или несколько позже (до 2–3 лет). Дерматоз сопровождается образованием мелких белых чешуек, которыми могут быть покрыты значительные участки кожи. Шелушение при вульгарном ихтиозе сильнее выражено на разгибательных поверхностях конечностей. На нижних конечностях, часто являющихся областью наиболее тяжелого поражения, центральная часть чешуек плотно прилегает к поверхности, а по их краям наблюдается растрескивание кожи (образование поверхностных трещин в роговом слое). Как правило, с вульгарным ихтиозом сочетается ряд других признаков. Часто отмечается гиперлинейность ладоней; у некоторых пациентов заметно утолщение ладонно-подошвенной поверхности, напоминающее по форме кератодермию [5].

Ихтиоз рецессивный X-сцепленный выделен из вульгарного ихтиоза на основании генетических

исследований. Выявлены случаи деления в коротком плече X-хромосомы, X-Y-транслокации в кариотипе больных; генная мутация проявляется биохимическим дефектом — отсутствием фермента стероидсульфатазы в эпидермальных клетках и лейкоцитах [6]. Для X-сцепленного ихтиоза характерна также глубокая стромальная катаракта, возможны крипторхизм, малые размеры яичек, полового члена, инфертильность, отставание умственного развития, могут наблюдаться различные пороки развития (микроцефалия, стеноз привратника, аномалии скелета). В диагностике этой формы ихтиоза, помимо клинической картины и гистологических данных, большое значение имеют результаты биохимического исследования, которые позволяют выявить накопление холестерина в сыворотке крови, коже. Возможна антенатальная диагностика этого вида ихтиоза по определению содержания эстрогенов в моче беременных.

Ихтиоз плода (гиперкератоз врожденный универсальный, кератома злокачественная, плод-арлекин) — форма врожденного ихтиоза, несовместимая с жизнью, характеризующаяся образованием толстого панциря из многочисленных чешуек с глубокими трещинами по всей поверхности кожного покрова; обычно сочетается с недоразвитием внутренних органов [7]. Клиническая картина, развивающаяся в полном объеме только у мальчиков, характеризуется поражением всего кожного покрова, включая кожные складки (30 % случаев), в первые месяцы жизни (реже с рождения). Остаются непораженными только ладони и подошвы. У детей в процесс вовлечена кожа волосистой части головы, лица, шеи. С возрастом патологические изменения в указанных зонах ослабевают, а усиливаются изменения кожи в области живота, груди, конечностей. Чешуйки при этой форме ихтиоза большие, темные. Гиперкератоз особенно выражен в области разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов.

Врожденная ихтиозиформная эритродермия — форма врожденного ихтиоза, выделенная Брокком в 1902 году. Различают сухой и буллезный тип. Клиническое отличие ихтиозиформных эритродермий от вульгарного ихтиоза состоит в существовании воспалительного процесса в коже с рождения. Эритродермия ихтиозиформная врожденная буллезная (гиперкератоз эпидермолитический, ихтиоз эпидермолитический) протекает с образованием пузырей и наличием симптома Никольского.

Эритродермия ихтиозиформная врожденная небуллезная характеризуется образованием крупных чешуек, плотно фиксированных к подлежащей коже (особенно в области кожных складок), ускоренным ростом ногтей и волос, гипергидрозом ладоней и подошв. Диагностика основана преимущественно на клинических данных [8, 9].

Ихтиоз ламеллярный проявляется при рождении ребенка клинической картиной так называемого коллоидального плода. Кожа ребенка при рождении красная, полностью покрыта тонкой, сухой желтовато-коричневой пленкой, напоминающей коллодий. Такая пленка, просуществовав некоторое время, превращается в крупные чешуйки. С возрастом эритродермия регрессирует, а гиперкератоз усиливается. Поражение захватывает все кожные складки, причем изменения кожи в них часто более выражены. Кожа лица обычно

розово-красная, натянутая, шелушится. Волосистая часть головы покрыта обильными чешуйками. Наблюдается повышенная потливость кожи ладоней, подошв, лица. Волосы и ногти растут быстро (гипердермотрофия), ногтевые пластинки деформируются, утолщаются; отмечаются подногтевой гиперкератоз, диффузный кератоз ладоней и подошв. Характерным проявлением ламеллярного ихтиоза является также эктропион, которому нередко сопутствуют лагофтальм, кератит, фотофобия. Иногда при ламеллярном ихтиозе наблюдается умственная отсталость.

Сухой тип ихтиозиформной эритродермии, совпадая практически по клинической картине с ламеллярным ихтиозом, имеет следующие отличия: чешуйки чаще светлые (при ламеллярном ихтиозе более толстые, темные), эритродермия выраженная, вариабельной интенсивности (при ламеллярном ихтиозе средняя), отмечается некоторое разрежение волос на голове (при ламеллярном ихтиозе, кроме этого, возможны аномалии волосяного стержня), эктропион средний (при ламеллярном выраженный; скрученные ушные раковины) [10].

Ихтиоз эпидермолитический (гиперкератоз эпидермолитический, эритродермия ихтиозиформная буллезная) — редкая форма врожденного ихтиоза; наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание проявляется сразу после рождения ребенка в виде коллоидального плода. После отторжения пленки кожа новорожденного производит впечатление ошпаренной. Она ярко-красного цвета, с обширными участками отслоения эпидермиса с образованием эрозий и пузырей различной величины, с вялой крышкой и положительным симптомом отслойки пузыря. Кожа ладоней и подошв утолщена, беловатого цвета, эктропиона нет. В тяжелых случаях процесс сопровождается геморрагическим компонентом (пурпура) и приводит к летальному исходу. В более легких случаях дети выживают. Чаще с возрастом количество пузырей резко уменьшается, а ороговение кожи усиливается неравномерно на разных участках. На 3–4-м году жизни отчетливо выявляется гиперкератоз в виде толстых коричневых веррукозных наслоений [11, 12]. Лицо обычно не поражено, за исключением легкого кератоза носогубных складок; рост волос и ногтей ускорен. На коже туловища может быть гиперкератоз типа игл, почти генерализованный, но неравномерный, сильнее выраженный в области складок кожи, где он принимает вид роговых гребешков. Характерно концентрическое расположение гребешков на разгибательных поверхностях суставов. Периодически на коже появляются пузыри, оставляющие эрозии, количество которых более выражено в первые несколько лет жизни.

Особенности пренатальной диагностики. Во втором триместре беременности можно провести биопсию кожи плода с последующим морфологическим исследованием с целью пренатальной диагностики летального буллезного эпидермолиза и ихтиозиформной эритродермии Брока. Наиболее оптимальным является проведение процедуры под непосредственным контролем эхографии [13].

Для иллюстрации особенностей клинического течения заболевания приводим собственное клиническое наблюдение. Больной Р., 2013 года рождения, поступил на стационарное лечение в дерматологическое отделение № 2 БУЗ ОО «ККВД» 27.03.2017 с жалобами

на высыпания на коже волосистой части головы, верхних и нижних конечностей, туловище, сопровождающиеся интенсивным зудом, а также сухость и шелушение всего кожного покрова.

Из анамнеза заболевания. Новорожденный ребенок от первой беременности, роды преждевременные на сроке 31 неделя, вес 1400 г, оценка по шкале Апгар 3 балла, асфиксия тяжелой степени, ИВЛ, анемия тяжелой степени. Сразу после рождения переведен в Городской перинатальный центр г. Омска по тяжести состояния: «Врожденная ихтиозиформная буллезная эритродермия. Серозный менингоэнцефалит. Судорожный синдром». Стационарное лечение в течение 4 месяцев. При первичном осмотре обращало на себя внимание генерализованное поражение кожи: кожный покров ярко-розового цвета, отмечаются явления гиперкератоза, обрывки рогового слоя эпидермиса, мокнущие эрозии ярко-красного цвета, вялые пузыри с дряблой крышкой, веки вывернуты наружу, ушные раковины плотные, деформированы, низко расположены, ладони и стопы пастозные, складчатость отсутствует, положительный симптом Никольского. Проводилась гормонотерапия. На втором месяце жизни перенес тяжелую двухстороннюю пневмонию. На третьем месяце жизни отмечались симптомы некротического энтероколита. Задержка психомоторного развития. Вскармливание искусственное. Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, дерматолога, невролога. Течение кожного процесса без видимой динамики. Реакция на осмотр болезненная, явления гиперестезии, ребенок термоллабилен. В неврологическом статусе — мышечная дистония, гипорефлексия. Кожные покровы: пастозность век, кистей, голени и стоп; лицевая часть черепа, волосистая часть головы, передняя брюшная стенка, спина с обильными участками крупнопластинчатого шелушения, явления гиперкератоза прогрессируют, на разгибательных поверхностях и в естественных складках — трещины с участками дефекта ткани и гиперемии. Кожа истончена, сухая, постоянно отслаивается в виде «чулка» с кистей и стоп (рис. 1А–Г).

С 11.07.2013 по 13.08.2013 проходил стационарное лечение в МУЗ ГДКБ № 2 им. Бисяриной с диагнозом: Врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока. Белково-энергетическая недостаточность. Вторичная иммунная недостаточность. Гипоиммуноглобулинемия. Врожденная сенсоневральная тугоухость. Гипоксическое поражение ЦНС, синдром двигательных нарушений. Аномалия развития толстого кишечника. Долихоколон. Активный цекоилеальный рефлюкс. Симптоматическая эпилепсия. Анемия средней степени тяжести. Проведено стационарное лечение, выписан с клиническим улучшением. В конце сентября 2013 года впервые обратились за медицинской помощью к дерматологу по месту жительства, взят на диспансерный учет. В течение 2013–2016 гг. неоднократно проходил курсы амбулаторного лечения у дерматолога БУЗ ОО «ККВД». Получал следующую терапию: преднизолон 0,5 мг/кг в сутки (23.01–02.02.2014), демитендена малеат, токоферола ацетат, крем гидрокортизона 17-бутират, липокрем «Локобейз», эмульсия «Метилпреднизолона ацепонат», эмульсия «Топикрем», ванны с ихтиолом, метилурациловая мазь, крем «Циновит», раствор хлоргексидина биглюконата, порошок «Бацитрацин + неомицин», с клиническим улучшением.



Рис. 1 (А–Г). Фото пациента Р., страдающего врожденной ихтиозиформной эритродермией Брока, на первые сутки рождения
 Fig. 1 (A–G). Photo of patient R. suffering from Brock's congenital ichthyosiform erythroderma on the first day of birth

Настоящее обострение с января 2017 года, когда на фоне переохлаждения появились пузыри с вялой, дряблой покрывкой, сопровождающиеся повышением температуры тела. Самостоятельно использовали порошок «Бацитрацин + неомицин», крем «Пантодерм», с незначительным клиническим эффектом. В связи с прогрессированием заболевания и ухудшением общего состояния пациент был госпитализирован в дерматологическое отделение № 2 БУЗ ОО «ККВД» с диагнозом: «Врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока, осложненная пиодермией».

Из анамнеза жизни. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственный анамнез отягощен: у прадедушки по линии отца — ихтиоз. Соматические заболевания: Врожденная сенсоневральная тугоухость. Гипокси-ишемическое поражение ЦНС, синдром двигательных нарушений. Аномалия развития толстого кишечника. Долихоколон. Активный цекоилеальный рефлюкс. Симптоматическая эпилепсия. Анемия средней степени тяжести. Инвалидность с 2014 года.

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ритм правильный. Пульс 76 уд. в мин. Живот видимо увеличен в размерах за счет гепатоспленомегалии, при пальпации плотный, безболезненный. Периферических отеков нет.

Локальный статус. Патологический процесс носит универсальный характер (рис. 2А–З). Ярко выражена сухость кожных покровов. На волосистой части головы множественные импетигиозные и серозные корки. На коже туловища, а также верхних и нижних конечностях кожа гиперемирована и инфильтрирована, покрыта

плотно сидящими серо-бурыми чешуйками. На боковых поверхностях туловища, спине, передней поверхности голени выражено обильное среднепластинчатое шелушение. На коже в области кистей и стоп расположены пузыри с вялой, дряблой покрывкой, серозно-гнойным содержимым. На месте разрешившихся элементов сыпи — мокнущие эрозии ярко-красного цвета, с четкими границами, размером до 1 см в диаметре, обрывки рогового слоя эпидермиса. Симптом Никольского положительный. По всему кожному покрову имеются множественные пустулы размером до 0,2 см в диаметре, серозно-гнойные корочки. Ладонно-подошвенный гиперкератоз и гипергидроз. Ногтевые пластины изменены в цвете, деформированы.

Лабораторно-диагностические исследования

В клиническом анализе крови — железодефицитная анемия средней степени тяжести.

В общем анализе мочи — без патологии.

В биохимическом анализе крови — без патологии.

УЗИ брюшной полости: УЗ-признаки умеренных диффузных изменений паренхимы печени, перегиб желчного пузыря.

УЗИ мягких тканей: УЗ-признаки пахового лимфаденита.

Консультирован педиатром: Белково-энергетическая недостаточность. Вторичная иммунная недостаточность. Гипоиммуноглобулинемия. Наружная гидроцефалия. Симптоматическая эпилепсия. Анемия средней степени тяжести. Аномалия развития толстого кишечника. Долихоколон. Активный цекоилеальный рефлюкс.

Консультирован детским хирургом: Аномалия развития толстого отдела кишечника. Долихосигма. Рефлюкс-илеит. Хронические запоры.



Рис. 2 (А–З). Фото пациента Р., 2013 г. р., страдающего врожденной ихтиозиформной эритродермией Брока (дата госпитализации 27.03.2017).
Fig. 2 (A–З). Photo of patient R. born in 2013 suffering from Brock's congenital ichthyosiform erythroderma (hospitalization date 27.03.2017)

Консультирован гастроэнтерологом: Аномалия развития толстого отдела кишечника. Долихосигма. Рефлюкс-илеит. Анемия средней степени тяжести.

Консультирован отоларингологом: врожденная двухсторонняя сенсоневральная тугоухость.

Консультирован неврологом-эпилептологом: Задержка психомоторного развития на резидуально-органическом фоне, нейросенсорная тугоухость двухсторонняя. Симптоматическая эпилепсия, клинικο-медикаментозная ремиссия.

Консультирован психологом: нарушение познавательной активности.

На основании результатов клинико-лабораторного обследования пациенту был выставлен клинический диагноз: врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока, осложненная пиодермией.

Проведено следующее лечение: Аевит 0,2 по 1 капсуле 2 раза в сутки 10 дней, супрастин 25 мг по 1/2 таблетки 2 раза в день 10 дней, преднизолон 5 мг по 1 таблетке в сутки 10 дней, суспензия «Амоксицилина клавуланат» 400 мг по 5 мл 2 раза в сутки 7 дней, аскорбиновая кислота 5 % 0,5 в/м № 10, никотиновая кислота 1% 0,5 в/м № 10; местная терапия: вскрытие пузырей, обработка раствором $KMnO_4$ 3 раза в сутки, на волосистую часть головы лосьон «Бетаметазон +

салициловая кислота» 1 раз в сутки 10 дней, крем «Бетаметазона дипропионат + гентамицин», бальзам Lipikar AP Baume+.

На 10-е сутки терапии отмечалось уменьшение шелушения, эрозии и линейные трещины заэпителизировались, импетигозные корочки отошли.

Пациент был выписан с клиническим улучшением по диагнозу: врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока, с клиническим выздоровлением по диагнозу: пиодермия.

Заключение

Исходя из того, что данная патология встречается достаточно редко, мы пришли к выводу, что целесообразно с диагностической целью проводить пренатальное медико-генетическое консультирование семей, особенно с отягощенным наследственным анамнезом. Прогноз заболевания зависит от тяжести патологического процесса и времени начала дерматоза.

Следовательно, степень тяжести состояния больных при врожденной ихтиозиформной эритродермии Брока зависит не только от поражения кожного покрова, но и от сопутствующей патологии, связанной с недоразвитием, пороками развития внутренних органов, нервной системы, что обусловлено мутацией генов. ■

Литература/References

1. Абдуллаева Ф. М., Арифов С. С. Тяжелые формы врожденного ихтиоза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;1:52–56. [Abdullaeva F. M., Arifov S. S. Severe forms of congenital ichthyosis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2012;1:52–56. (In Russ.)]
2. Кряжева С. С., Галустян М. А. X-сцепленный рецессивный ихтиоз. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;1:28–31. [Kryazheva S. S., Galustyan M. A. X-linked recessive ichthyosis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2010;1:28–31. (In Russ.)]
3. Мурашкин Н. Н., Материнский А. И. Особенности клинического течения ихтиоза у детей. Казанский медицинский журнал. 2011;2:290–292. [Murashkin N. N., Materinskiy A. I. Features of the clinical course of ichthyosis in children. Kazan Medical Journal. 2011;2:290–292. (In Russ.)]
4. Потекаев Н. Н., Львов А. Н. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М.: Издательство Панфилова, 2015. [Potekaev N. N., Lvov A. N. Fitzpatrick's Dermatology in clinical practice. Moscow: Izdatelstvo Panfilova, 2015. (In Russ.)]
5. Сукало А. В. Врожденный ихтиоз у детей. Минск: Беларуская навука, 2013. [Sukalo A. V. Congenital ichthyosis in children. Minsk: Belaruskaya navuka, 2013. (In Russ.)]
6. Шнайдерман П., Гроссман М. Дифференциальная диагностика в дерматологии. М.: Бином, 2017. [Shnajderman P., Grossman M. Differential diagnosis in dermatology. Moscow: Binom, 2017. (In Russ.)]
7. Бутов Ю. С., Потекаев Н. Н. Руководство для врачей по дерматовенерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Butov Yu. S., Potekaev N. N. The guidance for physicians in dermatovenerology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.)]
8. Горланов И. А., Леина Л. М., Милявская И. Р. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. М.: Фолиант, 2016. [Gorlanov I. A., Leina L. M., Milyavskaya I. R. Diseases of the skin of newborns and infants. Moscow: Foliant, 2016. (In Russ.)]
9. Бонифаци Э. Дифференциальная диагностика в детской дерматологии. М.: Издательство Панфилова, 2014. [Bonifaci E. Differential diagnosis in pediatric dermatology. Moscow: Izdatelstvo Panfilova, 2014. (In Russ.)]
10. Хабиф Т. П. Кожные болезни. Диагностика и лечение. М.: Медпресс-информ, 2016. [Habif T. P. Skin diseases. Diagnosis and treatment. Moscow: Medpress-inform, 2016. (In Russ.)]
11. Ощенкова О. М. Профилактика наследственной патологии. Перинатальная диагностика. Сибирский медицинский журнал. 2009;3:5–10. [Oschenkova O. M. Prevention of hereditary pathology. Prenatal diagnosis. The Siberian Medical Journal. 2009;3:5–10. (In Russ.)]
12. Куклин В. Т. Ихтиоз (клинико-генеалогические, морфологические, дерматоглифические, функциональные исследования, лечение и реабилитация больных): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2005. [Kuklin V. T. Ichthyosis (clinical-genealogical, morphological, dermatoglyphic, functional studies, patient treatment and rehabilitation): Dr. Sci. (Med.) dissertation. Moscow, 2005. (In Russ.)]
13. Александрова А. К. Вульгарный ихтиоз: современный взгляд на проблему. Вестник дерматологии и венерологии. 2007;2:13–17. [Aleksandrova A. K. Ichthyosis Vulgaris: a modern view on the problem. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2007;2:13–17. (In Russ.)]

Информация об авторах

Юрий Александрович Новиков — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Омского клинического кожно-венерологического диспансера

Елена Александровна Зыкова* — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 983-87-53; e-mail: zyk.alena@mail.ru

Ольга Валерьевна Правдина — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Yury A. Novikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Physician, Omsk Clinical Dermatovenereological Dispensary

Elena A. Zyкова* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 983-87-53; e-mail: zyk.alena@mail.ru

Olga V. Pravdina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>

Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы VCD-085-2-ext

Бакулев А. Л.¹, Самцов А. В.², Кубанов А. А.³, Хайрутдинов В. Р.², Кохан М. М.⁴, Артемьева А. В.⁵, Дербин С. И.^{5*}, Черняева Е. В.⁵, Иванов Р. А.⁵

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. «Ж»

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

⁴ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии 620076, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

⁵ ЗАО «Биокад»

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

В статье приводятся результаты международного открытого клинического исследования эффективности и безопасности российского оригинального ингибитора интерлейкина 17 — препарата нетакимаб — в дозе 80 и 120 мг у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

Цель исследования — оценить эффективность, безопасность и иммуногенность препарата нетакимаб при длительной терапии пациентов с бляшечным псориазом.

Материалы и методы. VCD-085-2-ext (NCT03390101) — международное открытое многоцентровое сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб в дозе 80 и 120 мг у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, завершивших участие в исследовании VCD-085-2(NCT02762994). Основные показатели эффективности, оцениваемые в исследовании: достижение ответа PASI75, PASI90, PASI100, sPGA = 0–1 к 38 неделе исследования, длительное удержание ответа PASI75/90/100, сохранение эффективности по индексу PASI100 при переходе на более редкий режим введения препарата. Ключевые показатели безопасности включали число зарегистрированных нежелательных и серьезных нежелательных явлений, их профиль.

Результаты. Всего были включены 103 пациента. Доля пациентов, достигших PASI75 к концу исследования, составила 98,06 % пациентов, PASI 90 — 92,23 %, PASI100 — 59,22 % пациентов. Не было зарегистрировано ни одного связанного с препаратом случая серьезных нежелательных явлений, досрочного выбывания по причине нежелательного явления, нежелательных явлений 4 степени по СТСАЕ 4.03, а также не было выявлено связывающих антител к препарату на протяжении всего периода терапии.

Заключение. Первый отечественный оригинальный ингибитор IL-17 нетакимаб представляет собой перспективное современное средство для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза. Препарат демонстрирует высокий терапевтический ответ по индексам PASI75, PASI90, PASI100 и sPGA в течение 1 года непрерывного применения, характеризуется благоприятным профилем безопасности и отсутствием иммуногенности.

Ключевые слова: псориаз, терапия, генно-инженерные биологические препараты, VCD-085, нетакимаб, эффективность, безопасность, иммуногенность

Конфликт интересов: Авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов: А. Л. Бакулев, А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов, А. А. Кубанов, М. М. Кохан являлись главными исследователями/соисследователями в рамках данного клинического исследования и получали фиксированную оплату за проведение исследования. А. В. Артемьева, С. И. Дербин, 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, главным исследователям и всем сотрудникам исследовательских команд за неоценимый вклад в проведение данной научной работы.

Для цитирования: Бакулев А. Л., Самцов А. В., Кубанов А. А., Хайрутдинов В. Р., Кохан М. М., Артемьева А. В., Дербин С. И., Черняева Е. В., Иванов Р. А. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы VCD-085-2-ext. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):54–64. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>

Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-ext

Andrey L. Bakulev¹, Alexey V. Samtsov², Alexey A. Kubanov³, Vladislav R. Khairutdinov², Muza M. Kokhan⁴, Antonina V. Artemyeva⁵, Sergey I. Derbin^{5,*}, Ekaterina V. Chernyaeva⁵, Roman A. Ivanov⁵

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation
Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

² S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, letter "Ж", Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

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

⁴ Ural Research Institute for Dermatovenerology and Immunopatology
Shcherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russian Federation

⁵ BIOCAD

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

Netakimabis original monoclonal antibody against IL-17. This article outlines the key results of a phase II open-label extension trial of netakimab 80 mg and 120 mg in patients with moderate-to-severe psoriasis.

The main aim of the trial is to estimate efficacy, safety and immunogenicity of long-term treatment with netakimab 80 mg and 120 mg in patients with moderate-to-severe psoriasis.

Materials and methods. The BCD-085-2-ext study is a comparative, open-label phase 2 clinical study of the efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who had finished BCD-085-2 (NCT02762994) trial. Main efficacy endpoints include PASI75, PASI90, PASI100, sPGA = 0–1 on week 38 of the trial, long-term PASI75/90/100 retention, efficacy keeping after switch from once every 2 week regimen to once every 4 week regimen. Safety endpoints include adverse events, serious adverse events number and their profile.

Results. 103 patients were included. PASI75 at week 38 was reached by 98.06 %, PASI90 — by 92.23 %, PASI100 — by 59.22 % of patients. There were no cases of serious adverse event, early with drawal due to adverse events and cases of grade 4 toxicity according to CTCAE 4.03. There were no cases of binding antibodies to netakimab during the 38 weeks of the study.

Conclusion. The first Russian original IL-17 inhibitor netakimabis promising modern medicine for moderate-to-severe plaque psoriasis treatment. Netakimab showed high efficacy, favorable safety profile and low immunogenicity during one year of the treatment.

Keywords: psoriasis, treatment, genetic engineering biological preparations, BCD-085, netakimab, efficacy, safety, immunogenicity

Conflict of interest: the authors declare a potential conflict of interest: A. L. Bakulev, A. V. Samtsov, V. R. Khairutdinov, A. A. Kubanov, M. M. Kohan were the main researches/co-researches in this clinical study and received a fixed payment for the research. A. V. Artemyeva, S. I. Derbin, E. V. Chernyaeva, R. A. Ivanov are the employees of the BIOCAD company.

Acknowledgments: The authors express their sincere gratitude to the heads of the medical institutions that provided their facilities for the research, as well as to all research teams for their invaluable contribution to this work.

For citation: Bakulev A. L., Samtsov A. V., Kubanov A. A., Khairutdinov V. R., Kokhan M. M., Artemyeva A. V., Derbin S. I., Chernyaeva E. V., Ivanov R. A. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-ext. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(3):54–64. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>

Введение

Псориаз остается одним из наиболее распространенных дерматозов, встречающихся в практике врача-дерматолога [1]. Изменение представлений о патогенезе псориаза, происходящее в последнее десятилетие, привело к эволюции подходов к терапии заболевания [2]. Принципиальная смена представлений о псориазе: от заболевания, поражающего преимущественно кожу, к хроническому системному иммуновоспалительному заболеванию — прочно закрепила позиции системных иммуносупрессоров в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза [1, 2]. Четкое понимание звеньев патогенеза псориаза, ключевых клеток — участников иммуновоспалительного процесса и медиаторов воспаления (Т-клеток, дендритных клеток, кератиноцитов, интерлейкинов-12, -17, -22, -23, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферона- γ и других провоспалительных цитокинов) — позволило сфокусировать усилия на разработке новых высокоэффективных биологических препаратов, избирательно блокирующих конкретный медиатор воспаления, не оказывая при этом общего супрессивного эффекта на иммунную систему пациента [1–3]. Интерлейкин 17 (IL17), синтезируемый Т-клетками 17-го типа, нейтрофилами, тучными клетками и врожденными лимфоидными клетками (innate lymphoid cells), в настоящий момент рассматривается как одна из наиболее перспективных мишеней для патогенетического воздействия в терапии целого ряда иммуновоспалительных заболеваний: псориаз, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит [3–6]. Перечень ключевых патогенетических эффектов IL17 в развитии псориаза включает активацию и поддержание воспалительного ответа в кератиноцитах, гиперэкспрессию провоспалительных агентов, ускорение пролиферации клеток эпидермиса, активации дендритных клеток, увеличение численности субпопуляции Т17-клеток в коже и лимфоузлах, а также привлечение нейтрофилов и макрофагов в псориатическую бляшку [6]. Блокада IL17

с помощью препаратов на основе моноклональных антител приводит к быстрому, существенному и длительно сохраняющемуся уменьшению клинических проявлений псориаза, позволяя достичь полного или почти полного очищения кожи у большинства пациентов [7–9]. Значимость появления нового класса препаратов — ингибиторов IL17 — отражена в современных клинических рекомендациях: ингибиторы IL17 включены в качестве терапевтической опции и в клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), и в европейские рекомендации по ведению пациентов с вульгарным псориазом [1, 10, 11]. Помимо этого, в немецкой адаптации европейских рекомендаций S3 от 2018 года ингибитор IL17 рассматривают в качестве препарата первой линии терапии при среднетяжелом и тяжелом псориазе в случаях, когда не приходится ожидать адекватного ответа на терапию традиционными системными препаратами [12].

Нетакимаб (BCD-085) — оригинальный ингибитор IL17. За основу молекулы были взяты иммуноглобулины ламы, принципиальная структурная особенность которых состоит в том, что они содержат только тяжелые цепи, получившие название VHH-цепей. В процессе гуманизации VHH-цепей удалось заменить все аминокислотные последовательности на человеческие, сохранив несколько чужеродных участков только в CDR-регионах, которые отвечают за прочность связи с антигеном. Таким образом, была снижена потенциальная иммуногенность нетакимаба с сохранением высокой аффинности — силы связывания антитела с IL17. С целью получить антитело, максимально близкое по своей структуре к иммуноглобулину класса G (IgG), к гуманизированным тяжелым цепям были добавлены полностью человеческие легкие цепи. Для улучшения фармакокинетических свойств получившейся молекулы иммуноглобулина, а также для уменьшения числа нежелательных реакций структура Fc-фрагмента антитела была модифицирована. В результате существенно снизилась способность молекулы нетакимаба вызывать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), что потенциально приводит к снижению гибели иммунокомпетентных клеток и числа нежелательных реакций, связанных с препаратом. Другой не менее важный результат — увеличение сродства молекулы нетакимаба к неонатальному Fc-рецептору (FcRn) в 4 раза. FcRn отвечает за рециркуляцию некоторых белков, в том числе иммуноглобулинов, препятствуя их лизису при эндоцитозе и способствуя возвращению в межклеточное пространство для дальнейшего функционирования. Повышение сродства нетакимаба с FcRn увеличивает время нахождения препарата в организме пациента, позволяя уменьшить дозу нетакимаба и частоту введений [13].

Нетакимаб прошел все необходимые этапы доклинических испытаний, в ходе которых было установлено, что препарат с высокой аффинностью связывается с IL17 человека (константа диссоциации (K_d) нетакимаба с IL17, определяемая по методике BLI (Bio-Layer Interferometry) с использованием аппарата OctetRed 96 (ForteBio-Pall), составила $<1 \times 10^{-12}$ M), обладает выраженной противовоспалительной активностью и демонстрирует отсутствие значимого количества агрегатов, примесей ДНК и белков продуцента, бактериальных эндотоксинов [13–15].



- высокогуманизированные тяжелые цепи
- полностью человеческие легкие цепи
- молекулы IL-17, захваченные нетакимабом

Рис. 1. Структура молекулы нетакимаба
Fig. 1. Structure of the netakimab molecule

В рамках проведенного исследования 1-й фазы (BCD-085-1, NCT02380287) с участием 22 взрослых добровольцев нетакимаба в дозах от 0,05 до 3,0 мг/кг продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, явлений дозолимитирующей токсичности зафиксировано не было. Период полувыведения нетакимаба составил 16–18 дней [13–15].

В 2017 году опубликованы результаты международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата нетакимаба больным среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом BCD-085-2 (NCT02762994) [9].

В данной статье представлены результаты исследования BCD-085-2-ext, открытого продолжения BCD-085-2.

Цель исследования

Цель клинического исследования BCD-085-2-ext — оценить эффективность, безопасность и иммуногенность нетакимаба при длительном применении у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, завершивших участие в клиническом исследовании BCD-085-2. Первичная конечная точка — доля пациентов, достигших ответа PASI75 через год терапии (к 38-й неделе продленного исследования) в сравнении с исходным уровнем. Ключевые вторичные конечные точки: доля пациентов, достигших ответа PASI90, PASI100, sPGA0-1 через год терапии (к 38-й неделе продленного исследования), доля пациентов с развившимися нежелательными явлениями (НЯ), серьезными нежелательными явлениями (СНЯ), НЯ и СНЯ

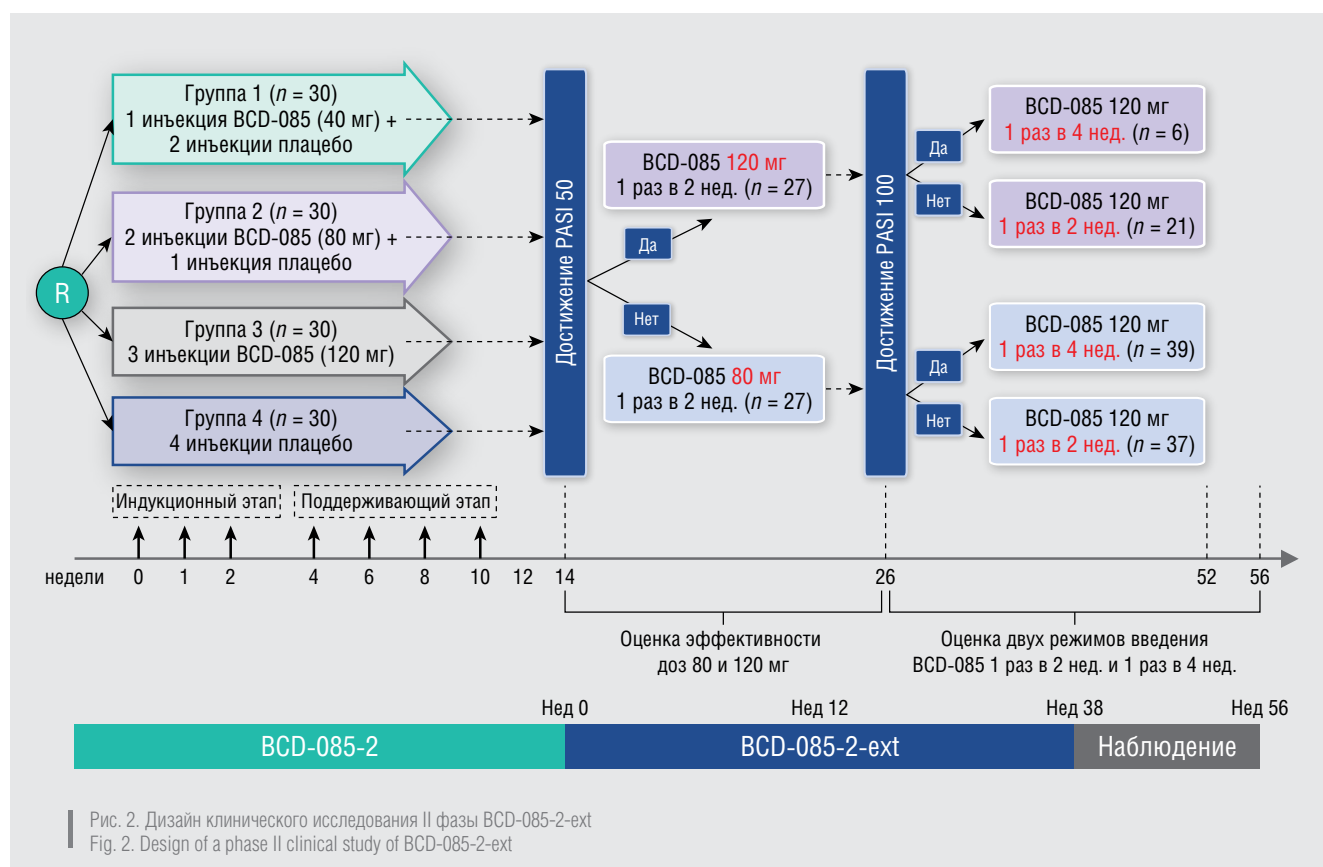
3–4-й степени токсичности и доля пациентов, досрочно выбывших из исследования из-за развития НЯ и СНЯ.

Дизайн исследования

Клиническое исследование BCD-085-2-ext — международное открытое многоцентровое сравнительное клиническое исследование 2-й фазы по оценке эффективности и безопасности многократного подкожного введения препарата нетакимаба в дозе 80 и 120 мг (2-я фаза) больным среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом на базе 12 исследовательских центров на территории Российской Федерации и Республики Беларусь в период с января 2017 по февраль 2018 года (NCT03390101, разрешение Минздрава России № 830, разрешение Минздрава Белоруссии № 01-11-14/2135). Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и ICHGCP.

В исследование BCD-085-2-ext включались пациенты с вульгарным псориазом, завершившие участие в 12-недельном международном многоцентровом исследовании 2-й фазы BCD-085-2. Дизайн, исходные характеристики пациентов и результаты исследования BCD-085-2 были опубликованы ранее [9].

Согласно дизайну исследования BCD-085-2-ext (рис. 2) при включении больные распределялись на 2 группы лечения в соответствии с их ответом на предшествующую терапию нетакимабом: в случае если при включении у больного было зарегистрировано 50 % или более улучшение в течении псориаза по индексу PASI, нетакимаб использовался у них в дозе 80 мг



(подкожно) 1 раз в 2 недели вплоть до недели 12 открытого исследования (неделя 26 от начала лечения в основном исследовании); в случае если к моменту включения в BCD-085-2 ext пациент не достигал PASI50, нетакимаб использовался в дозе 120 мг (подкожно) 1 раз в 2 недели вплоть до недели 12 (неделя 26 от начала лечения в основном исследовании). На 12-й неделе исследования ответ на лечение оценивался повторно: в случае достижения пациентом PASI100 нетакимаб продолжали использовать в прежней дозе, но с интервалом 1 раз в 4 недели; если же PASI100 не был достигнут, то введение препарата продолжали в прежнем режиме (1 раз в 2 недели) вплоть до 38-й недели открытого исследования (неделя 52 от начала лечения в основном исследовании). Период наблюдения после прекращения терапии составил 4 недели. Таким образом, общее время наблюдения за пациентами в рамках исследований BCD-085-2 и BCD-085-2-ext составило 56 недель.

Материалы и методы

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). Значения PASI в диапазоне 10–30 соответствуют среднетяжелому псориазу, а больше 30 — тяжелому псориазу. Оценка эффективности терапии осуществлялась по частоте достижения ответа PASI75 (выраженный клинический ответ), PASI90 (почти полное очищение кожи), PASI100 (полное очищение кожи), что соответствовало 75, 90 и 100 % снижению распространенности и тяжести псориазического поражения кожи у пациентов по индексу PASI в сравнении с исходными показателями, оцениваемыми на период включения пациента в исследование BCD-085-2. Также на первом этапе рандомизации применялся показатель PASI50 — 50 % улучшение состояния пациента по индексу PASI в сравнении с исходным значением.

sPGA (static Physician Global Assessment) — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом. Шкала используется для оценки очагов поражения псориазом у конкретного больного, включает в себя оценку 3 критериев (инфильтрация, шелушение, эритема). Шкала оценки выражается в баллах от 0 до 5, где 0 — отсутствие проявлений псориаза, 1 — минимальная степень, 2 — средняя, 3 — умеренная, 4 — тяжелая и 5 — очень тяжелая степень проявления заболевания. В исследовании оценивалась доля пациентов, достигших 0–1 балла по шкале sPGA, что соответствует результату «чистая или почти чистая кожа».

Оценка эффективности проводилась в ИТТ-популяции (пациент получил хотя бы одну дозу нетакимаба в рамках настоящего исследования) и в РР-популяции (пациенты, прошедшие все визиты, предусмотренные протоколом). В случае если данные визита на неделе 52 отсутствовали, учитывались доступные результаты последнего выполненного пациентом визита. В данной статье приводятся результаты, полученные в популяции РР.

Для оценки удержания клинического ответа был проведен расчет доли пациентов с потерей ответа PASI75, PASI90 и PASI100 на момент окончания продленной

фазы среди пациентов, получавших нетакимаб в рамках основного исследования и, соответственно, достигших ответа PASI75 и PASI90 к 12-й неделе BCD-085-2 ($n = 77$). В данную популяцию не были включены пациенты, получавшие плацебо в рамках основного исследования.

Дополнительно была проведена оценка абсолютного значения балла индекса PASI, начиная со скрининга основного исследования BCD-085-2 и до окончания открытого продленного исследования BCD-085-2-ext среди всех пациентов, участвовавших в обоих исследованиях ($n = 103$).

В рамках исследования также изучалось влияние перехода от более частого режима введения (1 раз в 2 недели) к более редкому (1 раз в 4 недели) на сохранение достигнутого клинического ответа. Для этого была проанализирована доля пациентов в группах, достигших ответа PASI100 к 12-й неделе открытого продления и перешедших на режим введения препарата нетакимаб 1 раз в 4 недели ($n = 45$ в двух группах 80 и 120 мг) (рис. 2, 3), у которых к концу наблюдения сохранялся максимально возможный ответ на лечение — PASI100.

В ходе исследования было запрещено использование каких-либо системных препаратов или фототерапии для лечения псориаза. Пациенты могли применять топические кортикостероиды на коже лица, подмышечных впадин, гениталий. Также было разрешено использование местных увлажняющих средств (эмолентов), масел, салициловой кислоты по потребности. Использование любых местных средств для кожи (лечебных или косметических) должно было быть прекращено за 24 часа до планируемого времени оценки индекса PASI.

Оценка безопасности подразумевала анализ частоты возникновения нежелательных явлений (НЯ), включая серьезные (СНЯ), доли пациентов, выбывших из исследования по причине НЯ/СНЯ, у всех пациентов, получивших хотя бы 1 инъекцию нетакимаба. Классификация НЯ осуществлялась на основании общих терминологических критериев для оценки безопасности СТСАЕ v.4.03.

Для оценки риска нарастания частоты побочных эффектов при длительном применении препарата дополнительно была проанализирована частота НЯ/СНЯ, скорректированная по экспозиции (EAIR — exposure adjusted incidence rate) за период терапии продленного исследования (42 недели), и проведено сравнение с EAIR за период исследования BCD-085-2 (14 недель) (учитывались данные пациентов, получавших 80 и 120 мг препарата).

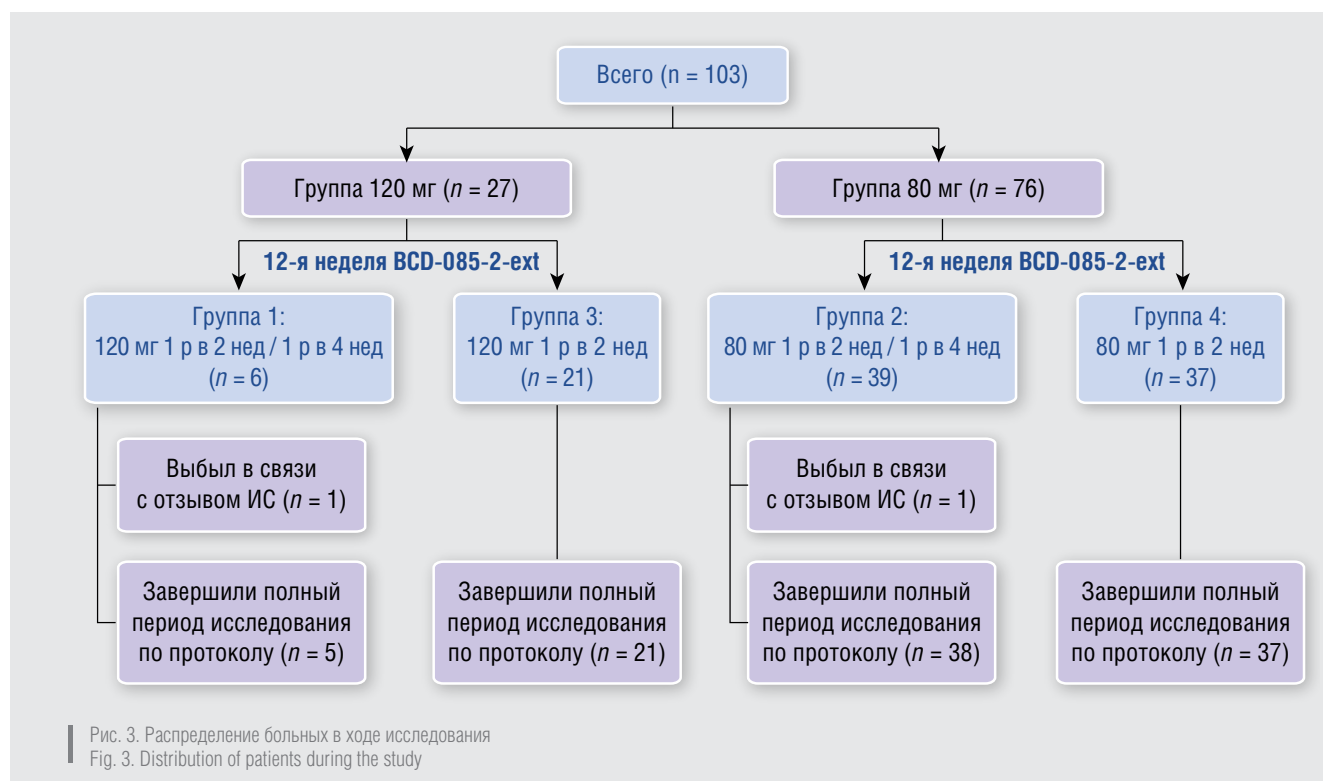
Оценка иммуногенности включала определение случаев формирования связывающих и нейтрализующих антител к нетакимабу (с помощью валидированного иммуноферментного метода количественного определения антител в сыворотке крови; анализ образцов выполнялся на микропланшетном спектрофотометре Tecan, Sunrise, Швейцария).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) и языка программирования R.

Результаты

Популяция

Всего в открытое исследование BCD-085-2-ext были включены 103 пациента, завершивших участие в 12-недельном исследовании препарата нетакимаб



2-й фазы. Из них ранее в рамках плацебо-контролируемого основного исследования 77 пациентов получали нетакимаб (26 пациентов получали 40 мг, 26 пациентов получали 80 мг, 25 пациентов получали 120 мг препарата) и 26 пациентов получали плацебо.

Исходные демографические характеристики пациентов, данные анамнеза заболевания, а также показатели выраженности псориазического процесса, представленные ниже, оценивались на период включения пациентов в основное плацебо-контролируемое исследование BCD-085-2 и публиковались ранее [9].

Распределение пациентов по группам на 1-й и 12-й неделях исследования BCD-085-2-ext представлено на рисунке 3. Согласно представленной схеме, популяция пациентов, прошедших все визиты согласно протоколу (Per Protocol, PP), составила 101 человек.

Оценка эффективности

Количество пациентов, вошедших в анализ эффективности, составило 101. Проведенный анализ показал, что доля пациентов, достигших PASI75 к 38-й неделе BCD-085-2-ext (52-я неделя от начала лечения в основном исследовании), составила 98,02 %.

К концу исследования ответа PASI90 и PASI100 достигли 90,1 и 58,42 % пациентов соответственно. Значений 0–1 балл по шкале sPGA достигли 95,05 % пациентов.

Потеря ответа по индексу PASI75, достигнутого к 12-й неделе терапии основного исследования, к концу года терапии была выявлена только у двух пациентов (3,1 %), по индексу PASI90 — у 3 (5,8 %) пациентов, по индексу PASI100 — у 7 (21,2 %) пациентов (рис. 4).

Анализ динамики абсолютных значений балла PASI показывает тенденцию к значительному снижению балла в рамках основного исследования, незначительного подъема значений на скрининге продленной фазы и достижению нулевых значений к 38-й неделе продленной

фазы, что также подтверждает сохранение выраженного терапевтического эффекта нетакимаба на протяжении длительного лечения (рис. 5).

В группе, получавшей нетакимаб в дозе 120 мг в течение последнего полугодия лечения, все пациенты, перешедшие на режим введения 1 раз в 4 недели, сохранили ответ PASI100. В группе пациентов, получавших нетакимаб в дозе 80 мг, снижение кратности введения привело к потере ответа PASI100 у 17,95 % пациентов.

Оценка безопасности

В анализ безопасности вошли все пациенты, получившие хотя бы одно введение препарата нетакимаб (n = 103).

Препарат нетакимаб, независимо от дозы и режима введения, показал благоприятный профиль безопасности, по спектру нежелательных явлений (НЯ) достоверно не отличающийся между группами с дозировками 80 и 120 мг, а также режимом введения 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели. Данные по частоте НЯ, зарегистрированных при применении препарата нетакимаб на протяжении исследования BCD-085-2-ext, представлены в таблице 1.

В ходе исследования было зарегистрировано два не связанных с исследуемой терапией СНЯ у одного пациента, получавшего 80 мг нетакимаба 1 раз в 2 недели на протяжении всего открытого исследования (2,56 %):

- левосторонний обструктивный пиелонефрит (мочекаменная болезнь);
- острый панкреатит.

В обоих случаях критерием серьезности являлась госпитализация. Пациент был в группе нетакимаба в основном этапе исследования. Первое СНЯ случилось после 3-й инъекции в рамках открытого исследования (10 инъекция с учетом участия в основном исследовании BCD-085-2), второе — после 14-й инъекции.

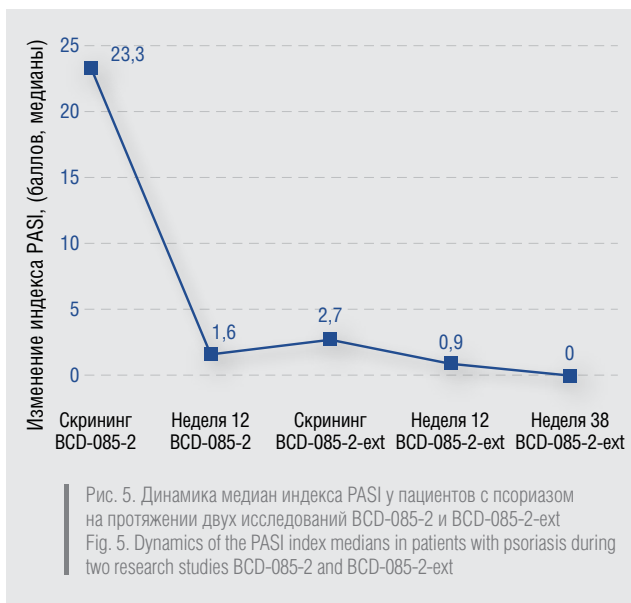
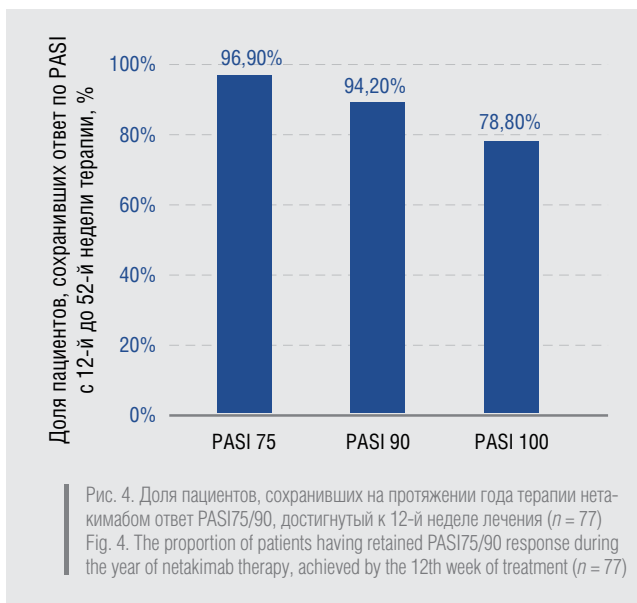


Таблица 1. Частота НЯ, СНЯ, НЯ 3–4 степени тяжести, зарегистрированных в ходе продленного исследования BCD-085-2-ext (n = 103)
 Table 1. Frequency of AE, SAE and 3-4 grade AE recorded during the extended study BCD-085-2-ext (n = 103)

	Группа									
	Все пациенты		120 мг 1 раз в 2 недели — 1 раз в 4 недели (n = 6)		80 мг 1 раз в 2 недели — 1 раз в 4 недели (n = 39)		120 мг 1 раз в 2 недели (n = 21)		80 мг 1 раз в 2 недели (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Любые НЯ/СНЯ	38	36,89	2	33,33	14	35,90	8	38,10	14	37,84
Значение p ¹	1,00									
Связанные с терапией НЯ/СНЯ	6	5,83	0	0	4	10,26	1	4,76	1	2,70
Значение p ¹	0,65									
Любые СНЯ	1	0,97	0	0	1	2,56	0	0	0	0
Значение p ¹	1,00									
Связанные с терапией СНЯ	Отсутствуют									
НЯ 3–4 ст.	5	4,85	1	16,67	2	5,13	0	0	2	5,41
Значение p ¹	0,35									
Связанные с терапией НЯ 3–4 ст.	5	4,85	1	16,67	2	5,13	0	0	2	5,41
Значение p ¹	1,00									
Местные реакции	Отсутствуют									
Отмена лечения вследствие НЯ/СНЯ	Отсутствуют									

Примечание: ¹ — двусторонний точный критерий Фишера.
 Note: ¹ — 2-sided Fisher's exact test.

Среди НЯ наиболее часто регистрировались лимфоцитоз, повышение активности печеночных ферментов, повышение непрямого билирубина и повышение артериального давления (табл. 2). Прочие НЯ регистрировались в единичных случаях. Зарегистрированные НЯ преимущественно имели легкую и умеренную степень (1–2) по СТСАЕ v4.03. В ходе исследования не было случаев отмены лечения по причине НЯ или СНЯ. Местных реакций на введение исследуемого препарата также не выявлялось. Достоверных различий по частоте и профилю НЯ в группах с разными дозировками и при переходе на редкий режим введения нетакимаба

не отмечалось в большинстве случаев, исключение — достоверно большая частота повышения АЛТ в группе пациентов, получавших нетакимаб в дозе 80 мг на протяжении всего открытого исследования (табл. 2).

За исследуемый период не было зарегистрировано ни одного случая развития воспалительного заболевания кишечника или случая развития кандидоза на фоне длительного применения препарата нетакимаб.

Частота возникновения НЯ, СНЯ, НЯ 3–4-й степени тяжести, рассчитанная на одного пациента за 1 год терапии для доз 80 и 120 мг, за период исследования BCD-085-2 и BCD-085-2-ext оказалась сопоставимой

Таблица 2. Профиль нежелательных явлений, зарегистрированных в двух и более случаях в ходе открытого исследования BCD-085-2-ext ($n = 103$)
 Table 2. Profile of adverse events recorded in two or more cases during the open study BCD-085-2-ext ($n = 103$)

Отклонение	120 мг 1 раз в 2 недели — 1 раз в 4 недели ($n = 6$)		80 мг 1 раз в 2 недели — 1 раз в 4 недели ($n = 39$)		120 мг 1 раз в 2 недели ($n = 21$)		80 мг 1 раз в 2 недели ($n = 37$)		Значения p^1
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы									
Лимфоцитоз (2 ст.)	0	0,00	2	5,13	0	0,00	1	2,70	0,8287
Нейтропения (2 ст.)	0	0,00	1	2,56	1	4,76	0	0,00	0,7253
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей									
Повышение активности АЛТ (всего)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	13,51	0,0434
1 ст.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	10,81	0,1018
2 ст.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,70	0,6214
Повышение активности АСТ (1 ст.)	0	0,00	0	0,00	2	9,52	1	2,70	0,2127
Повышение активности ГГТ (всего)	0	0,00	4	10,26	1	4,76	2	5,41	0,7992
1 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	1	2,70	1,0000
2 ст.	0	0,00	2	5,13	1	4,76	1	2,70	1,0000
3 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1,0000
Повышение уровня непрямого билирубина (2 ст.)	0	0,00	2	5,13	0	0,00	0	0,00	0,4215
Метаболические нарушения									
Гипергликемия (всего)	0	0,00	1	2,56	0	0,00	1	2,70	1,0000
1 ст.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,70	0,6214
2 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1,0000
Нарушения со стороны сердца и сосудов									
Повышение артериального давления (всего)	0	0,00	0	0,00	2	9,52	3	8,11	0,1613
2 ст.	0	0,00	0	0,00	2	9,52	1	2,70	0,2127
3 ст.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	5,41	0,2804
Повышение систолического артериального давления (2 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	4,76	1	2,70	0,5694
Повышение диастолического артериального давления (всего)	0	0,00	1	2,56	1	4,76	1	2,70	1,0000
2 ст.	0	0,00	0	0,00	1	4,76	1	2,70	0,5694
3 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1,0000
Инфекционные заболевания									
ОРВИ (всего)	0	0,00	1	2,56	1	4,76	0	0,00	0,7253
1 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1,0000
2 ст.	0	0,00	0	0,00	1	4,76	0	0,00	0,2621

Примечание: ¹ — точный критерий Фишера.
 Note: ¹ — Fisher's exact test.

(табл. 3). Полученные данные показывают отсутствие нарастания частоты НЯ/СНЯ при применении нетакимаба за период продленного исследования.

Анализ иммуногенности

В анализ иммуногенности были включены данные 101 больного. В анализ не вошли данные 2 пациентов, отозвавших информированные согласия.

Анализ иммуногенности не выявил ни одного случая формирования связывающих антител к нетакимабу за указанный период.

Дискуссия

Анализ ключевых результатов открытого продленного клинического исследования BCD-085-2-ext представляет большой научный и практический интерес, так как позволяет получить сведения об эффективности и безопасности долгосрочного применения препарата нетакимаб в терапии псориаза длительностью до 52 недель.

Исходя из полученных данных, следует полагать, что применение первого отечественного оригинального

Таблица 3. Оценка риска нарастания частоты НЯ при длительном применении препарата нетакимаб у больных псориазом
 Table 3. Assessment of the risk of AE occurrence under prolonged use of netakimab in patients with psoriasis

	№ BCD-085-2				№ BCD-085-2ext			
	80 мг		120 мг		80 мг		120 мг	
	<i>n</i>	EAIR	<i>n</i>	EAIR	<i>n</i>	EAIR	<i>n</i>	EAIR
НЯ/СНЯ	11	1,26	7	0,86	28	0,42	10	0,42
связанные с терапией НЯ/СНЯ	3	0,34	2	0,24	4	0,06	1	0,04
НЯ 3–4 ст.	1	0,11	1	0,12	2	0,03	2	0,08
связанные с терапией НЯ 3–4 ст.	1	0,11	0	0,00	0	0,00	0	0

Примечание: *n* — число случаев за исследуемый период.
 Note: *n* — number of cases for the study period.

ингибитора IL17 под международным непатентованным наименованием нетакимаб в течение года в дозировке 120 мг позволяет достичь выраженного уменьшения кожных проявлений подавляющему большинству пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Известно, что биологическая терапия псориаза ингибиторами ФНО-α ассоциирована с потерей терапевтического ответа с течением времени. Согласно данным реальной клинической практики и клинических исследований уровень удержания ответа PASI75 для инфликсимаба на протяжении года терапии лежит в интервале 60–70 %, для PASI90 — около 55 % [15, 16]. Для препаратов моноклональных антител против интерлейкина-17 описан более высокий уровень сохранения достигнутого ответа на протяжении длительного времени: 80,5–84,3 % удержание ответа PASI75 за период 12–52 недели [7, 8]. Полученные в ходе клинического исследования BCD-085-2 ext данные говорят о том, что лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза препаратом нетакимаб на протяжении 52 недель характеризуется низкой частотой потери ответа на терапию — 96,9, 94,2 и 78,8 % пациентов длительно сохранили ответ PASI75, PASI90 и PASI100 соответственно, что позволяет практикующему врачу придерживаться выбранной стратегии терапии в долгосрочной перспективе.

Сохранение достигнутого ответа PASI100 при снижении частоты введения нетакимаба с 1 раза в 2 недели до 1 раза в 4 недели у 100 % пациентов продемонстрировано для нетакимаба в дозе 120 мг. Это делает возможным длительное применение нетакимаба в удобном режиме 120 мг 1 раз в 4 недели, повышая приверженность пациентов к проводимой терапии.

Полученные данные по безопасности препарата нетакимаб, проведенный анализ рисков нарастания частоты НЯ/СНЯ при длительном применении подтверждают возможность длительного применения препа-

рата нетакимаб, а также возможность использования для поддерживающей терапии режим дозирования 1 раз в 4 недели без риска нарастания частоты побочных эффектов.

Следует предполагать, что отсутствие формирования связывающих антител к препарату нетакимаб является результатом структурных особенностей его молекулы. Нулевая иммуногенность наряду с высокой специфической активностью нетакимаба, в свою очередь, дает предпосылки для высокой долгосрочной эффективности препарата.

Клиническое исследование BCD-085-2-ext имеет ряд ограничений: открытый дизайн, незначительное общее число пациентов; пациенты, включенные в обсуждаемое исследование, принимали различные дозы нетакимаба или плацебо, поэтому переход на дозировки 80 и 120 мг мог быть как повышением дозы, так и снижением; неравномерное количественное распределение пациентов по группам с разными дозами и режимами. Для создания полной картины о клинических эффектах препарата требуется дальнейшее изучение нетакимаба в терапии пациентов с вульгарным псориазом в рамках клинических исследований III фазы и в условиях реальной клинической практики.

Выводы

Первый отечественный оригинальный ингибитор IL-17 нетакимаб представляет собой перспективное современное средство для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза.

Препарат демонстрирует высокий терапевтический ответ по индексам PASI90, PASI100 и sPGA при длительном непрерывном применении, не сопровождается «ускользанием» терапевтического ответа, обладает благоприятным профилем безопасности и отсутствием иммуногенности. ■

Литература/References

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Знаменская Л. Ф., Чикин В.В., Бакулев А. Л., Хобейш М. М. и др. Псориаз. В кн.: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 415–470. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Znamenskaya L. F., Chikin V. V., Bakulev A. L., Khobeys M. M. et al. Psoriasis. In: Federal clinical guidelines. Dermatovenereology, 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed., revised and enlarged. Moscow: Delovoy ekspress, 2016. P. 415–470. (In Russ.)]
2. Бакулев А. Л. Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):26–32. [Bakulev A. L. Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to managesuch patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(5):26–32. (In Russ.)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32
3. Bovenschen H. J., Van de Kerkhof P. C., Van Erp P. E. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. Journal of Investigative Dermatology. 2011;131:1853–1860.
4. Cua Daniel J., Tato Cristina M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nature Reviews Immunology. 2010/06/18/online. DOI: 10.1038/nri2800
5. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. IL-17 and Th17 Cells. Annu Rev Immunol. 2009;27:485–517.
6. Hawkes J. E., Chan T. C., Krueger J. G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):645–653.
7. Langley R. G., Elewski B. E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. N Engl J Med. 2014;371:326–338.
8. Gordon K. B., Blauvelt A., Papp K. A., Langley R. G. et al. UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):345–356.
9. 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 plaquepsoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;5:52–63. (In Russ.)]
10. Coates L., Murphy R., Helliwell P. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. Br J Dermatol. 2016;174:1174–1178. DOI: 10.1111/bjd.14667
11. Gisondi P. et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:774–790. DOI: 10.1111/jdv.14114
12. Nast A. et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update — Short version part 1 — Systemic treatment. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2018;16:645–669. DOI: 10.1111/ddg.13516
13. Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Усачева Ю. В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-нженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201–210. [Nasonov E. L., Mazurov V. I., Usacheva Yu. V. et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):201–210. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
14. Chernyaeva E., Eremeeva A., Galustyan A. et al. Pharmacokinetics, Safety and Tolerance of BCD-085, a Novel IL-17 Inhibitor, Based on the Results of Phase 1 Clinical Study in Healthy Volunteers. Ann Rheum Dis. 2016; 75(Suppl 2):429.1–429. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1615
15. Shear N., Hartmann M. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice. Br J Dermatol. 2014;171:631–641. DOI: 10.1111/bjd.13004
16. Reich K., Nestle F. O., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blindtrial. Lancet. 2005;366(9494):1367–1374. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67566-6
17. Strober B. E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J. J., Gordon K. B., Gottlieb A. B. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 1. Dermatol Ther (Heidelb). 2012 Dec; 2(1):1. Epub 2012 Mar 17
18. Strober B. E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J. J., Gordon K. B., Gottlieb A. B. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 2. Dermatol Ther (Heidelb). 2012 Dec; 2(1):2. Epub 2012 Mar 30

Информация об авторах

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

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и. о. директора Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения 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

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»

Сергей Иванович Дербин* — старший медицинский советник, ЗАО «Биокад»; тел. +7 (905) 274-65-59; e-mail: derbin@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

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

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Acting Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health 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

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

Sergey I. Derbin* — Senior Medical Advisor, BIOCAD company; tel. +7 (905) 274-65-59; e-mail: derbin@biocad.ru

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

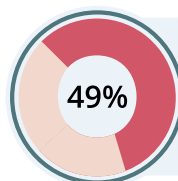
Roman A. Ivanov — Cand. Sci. (Med.), Deputy General Director for Biomedical R&D, BIOCAD company

ПСОРИАЗ – РАСПРОСТРАНЕННОЕ ХРОНИЧЕСКОЕ НЕИНФЕКЦИОННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КОЖИ

! ПАЦИЕНТЫ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ПСОРИАЗА ПРОПУСКАЮТ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО РАБОЧИХ ДНЕЙ¹

92%

СРЕДИ БЕЗРАБОТНЫХ ПАЦИЕНТОВ НАЗВАЛИ ПСОРИАЗ И/ЛИ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ КАК ЕДИНСТВЕННУЮ ПРИЧИНУ НЕРАБОТОСПОСОБНОСТИ⁴



СРЕДИ РАБОТАЮЩИХ ПАЦИЕНТОВ 49% ПРОПУСКАЛИ РАБОЧИЕ ДНИ РЕГУЛЯРНО ИЗ-ЗА ПСОРИАЗА⁴

Список литературы: 1. Augustin M et al. *Dermatology* 2008;216:366-72.
2. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С.. Псориазная болезнь. МДВ. 2014.
3. A. Armstrong et al., Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the Clear About Psoriasis worldwide survey. *JEADV* 2018; 32:2200-2207
4. A. Armstrong et al., Quality of Life and Work Productivity Impairment among Psoriasis Patients: Findings from the National Psoriasis Foundation Survey Data 2003–2011. [HYPERLINK "https://www.researchgate.net/journal/1932-6203_PLoS_ONE"](https://www.researchgate.net/journal/1932-6203_PLoS_ONE) PLoS ONE 7(12):e52935 · December 2012
5. Armstrong A et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May 6. doi: 10.1111/jdv.15065

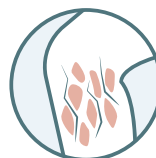
СИМПТОМЫ²



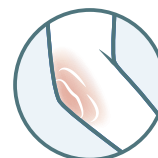
БЛЯШКИ КРАСНОГО ЦВЕТА



БОЛЬ



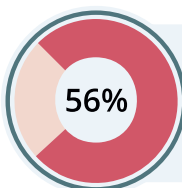
ШЕЛУШЕНИЕ



ЗУД

1/3

БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ ИМЕЮТ СРЕДНЕТЯЖЕЛУЮ ИЛИ ТЯЖЕЛУЮ ФОРМУ¹



56% ПАЦИЕНТОВ НЕ ВЕРЯТ В ВОЗМОЖНОСТЬ ЖИТЬ С ЧИСТОЙ КОЖЕЙ³



ЧИСТАЯ КОЖА

ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ

8 (800) 200-26-15
www.чистая-кожа.рф

Время работы горячей линии с понедельника по пятницу с 08:00-20:00 по московскому времени
Программа осуществляется ООО «Олекстра» при поддержке ООО «Новартис Фарма»

 NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 967-1270, Факс: +7 (495) 967-1268

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

1178296/GENMED/A4/08.19/0



Уход и защита кожи при буллезном эпидермолизе



Mepilex Lite



Mepilex



Mepilex Transfer



Mepitel



Tubifast



Mepitac

Только для специалистов сферы здравоохранения. На правах рекламы. Товар сертифицирован. Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/11683 от 12.03.2012 г. Mepilex – повязки моделируемые с мягким силиконовым покрытием. Многообразие форм и размеров позволяет их использовать для покрытия ран с разной степенью экссудации у широкого круга пациентов. Легко моделируются, повторяя контуры тела. Одноразового использования, требуют дополнительной фиксации, например повязкой с покрытием из мягкого силикона Mepitac или фиксирующей повязкой Tubifast. Mepitel – моделируемая повязка с мягким силиконовым покрытием, разработана для прямого контакта с раной, используется в комплексе со вторичной повязкой.

Логотипы и названия Molnlycke Health Care, Safetac являются зарегистрированными торговыми марками и принадлежат Molnlycke Health Care AB. Copyright (2012) Molnlycke Health Care. Все права защищены.
Представительство Мелнликс Хелс Кэа АБ г. Москва,
ул. Б. Тульская, д.10 стр.3. Тел. (495) 232 2664. www.molnlycke.ru

Safetac
TECHNOLOGY


Molnlycke[®]

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ