

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 95
№ 6
2019



ТОМ 95 № 6/2019
ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ



Примите самые теплые поздравления

с Новым годом и Рождеством!

Пусть 2020 год станет годом креативных идей,
удачных начинаний, успехов и достижений.

Пусть принесет Вам мир и согласие, будет щедрым во всем!
Искренне желаю здоровья, счастья и благополучия
Вам и Вашим близким!

Главный редактор
А. А. Кубанов



ВЕСТНИК

ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 95, № 6, 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

Ершова Е. А.
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 «БЕАН»

Индекс для подписчиков — 72082

Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)

Заместитель главного редактора

Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь

Карамова А. Э., к.м.н. (Москва)

Научные редакторы

Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Дерябин Д. Г., д.б.н., профессор (Москва)
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)
Знаменская Л. Ф., д.м.н., профессор (Москва)
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Lasse R. Braathen (Швейцария)
Jana Hercogova (Чехия)
Torello Lotti (Италия)
Jacek Szepietowski (Польша)
А. Я. Рубинс (Латвия)

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. 6, 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

Ershova E. A.

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 "BEAN"

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

Editor-in-Chief

Kubanov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Executive Editor

Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)

Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)

Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)

Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)

Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)

Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)

Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)

Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Jana Hercogova (Czech Republic)

Torello Lotti (Italy)

Jacek Szepietowski (Poland)

A. Ya. Rubins (Latvia)

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.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АБРАМОВА Т. В., МУРАХОВСКАЯ Е. К., КОВАЛЕВА Ю. П.
Актинический кератоз: современный взгляд на проблему

ЖУКОВ А. С., ХАЙРУТДИНОВ В. Р., САМЦОВ А. В.
Прецизионная терапия больных псориазом

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЕРБЕНКО Д. А., КАРАМОВА А. Э., СОЛОМКА В. С.,
КУБАНОВ А. А., ДЕРЯБИН Д. Г.
Коамплификация участков генома *Mycobacterium leprae*
методом ПЦР в реальном времени: обнаружение
возбудителя и возможность полуколичественной оценки
бактериальной нагрузки

СОЛОМКА В. С., КОМЯГИНА Т. М., ЧЕСТКОВ А. В.,
ОБУХОВ А. П., ДЕРЯБИН Д. Г.
Молекулярное типирование и устойчивость к макролидным
антибиотикам у российских клинических изолятов
Treponema pallidum: данные 2018–2019 гг.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

КОННОВ П. Е., ОРЛОВ Е. В., МОСТОВАЯ Л. И., АРСЕНЬЕВА А. А.
Диагностика уровня тревожности и дерматологического
индекса качества жизни у больных хроническим
актиническим дерматитом

АНДРЕЕВ Д. А., ЗАВЬЯЛОВ А. А., ЕРМОЛАЕВА Т. Н., ФИСУН А. Г.,
ПОЛЯКОВА К. И., ДУБОВЦЕВА В. А., МАКСИМОВА Т. Е.
Фотодинамическая терапия — актуальная медицинская
технология в лечении вульгарных акне

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КОЖИЧКИНА Н. В.
Распространенный микоз гладкой кожи
с поражением ногтевых пластин стоп, резистентный
к противогрибковой терапии

МИТРУШКИНА В. И., СМЕРДИН С. В., СТАВИЦКАЯ Н. В.,
ЛАПЫРЕВА И. А., ЛАЗЕБНЫЙ С. В.
Клиническое наблюдение поражения кожи *Mycobacterium avium*
у больного туберкулезом органов дыхания

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

ЧИКИН В. В.
Гуселкумаб в терапии больных бляшечным псориазом
средней и тяжелой степени тяжести: эффективность и
безопасность блокады интерлейкина-23

LITERATURE REVIEW

TATIANA V. ABRAMOVA, EKATERINA K. MURAKHOVSKAYA,
YULIA P. KOVALEVA
Actinic keratosis: actual view

ALEKSANDER S. ZHUKOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV,
ALEKSEY V. SAMTSOV
Precision therapy for psoriasis patients

SCIENTIFIC RESEARCHES

DMITRY A. VERBENKO, ARFENYA E. KARAMOVA,
VICTORIA S. SOLOMKA, ALEXEY A. KUBANOV, DMITRY G. DERYABIN
Coamplification of *Mycobacterium leprae* genome sections
by real-time PCR: Detection of the pathogen and the possibility
of a semi-quantitative assessment of the bacterial load

VICTORIA S. SOLOMKA, TATYANA M. KOMYAGINA,
ALEXANDER V. CHESTKOV, ANDREY P. OBUKHOV,
DMITRY G. DERYABIN
Molecular typing of *T. pallidum* clinical isolates and their resistance
to macrolides in the Russian Federation during 2018–2019

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

PAVEL E. KONNOV, EVGENY V. ORLOV, LYUDMILA I. MOSTOVAYA,
ANTONINA A. ARSENYEVA
Diagnostics of anxiety and dermatological index of life quality
in patients with chronic actinic dermatitis

DMITRY A. ANDREEV, ALEXANDER A. ZAVYALOV,
TATYANA N. ERMOLAEVA, ANNA G. FISUN, KSENIA I. POLYAKOVA,
VICTORIA A. DUBOVTSOVA, TAMARA E. MAKSIMOVA
Photodynamic therapy as an up-to-date medical technology
for the treatment of vulgar acne

CLINICAL CASES

NATALIA V. KOZHICHKINA
Distributed glabrous skin mycosis involving foot nail lesions
and showing resistance to antifungal therapy

VERA I. MITRUSHKINA, SERGEY V. SMERDIN, NATALYA V.
STAVITSKAYA, IRINA A. LAPYREVA, SERGEY V. LAZEBNY
A clinical observation of a *Mycobacterium avium* skin lesion
in a patient with pulmonary tuberculosis

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

VADIM V. CHIKIN
Guselkumab in the treatment of patients with plaque psoriasis
of moderate and severe severity: Efficacy and safety of interleukin-23
blockade

5

14

22

29

37

44

55

61

68



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

- научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов
- специализированная профессиональная выставка

22-24 октября 2020

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского (отделение Российского общества дерматовенерологов и косметологов)
- ОО «Человек и его здоровье»
- Технический организатор: ООО «Ай Си Эс»

Посещение всех научных заседаний и выставки бесплатно.

Подробная информация: www.congress-ph.ru

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 8 АПРЕЛЯ - срок подачи заявок на доклады

ДО 8 ИЮНЯ - срок приема тезисов

ДО 29 ИЮНЯ - срок приема заявок на представление сложного или редкого клинического случая

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Дерматовенерология: инновации и перспективы диагностики и терапии
- Микология: что нового для дерматовенерологов и дерматокосметологов
- Инфекции в дерматовенерологии
- 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
- Косметология: практические решения актуальных задач
- Трихология
- Современные лазерные технологии
- Аппаратная косметология
- Инъекционные методики
- Реабилитация в косметологии
- Конкурс редких клинических случаев
- Семинар по дерматоонкологии
- Секционное заседание по генетике

ТЕМАТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ВЫСТАВКИ:

Фармацевтические препараты
Медицинские лазерные системы
Косметологическое и диагностическое оборудование
Оборудование для физиотерапии и пластической хирургии
Препараты для мезотерапии, пилинга и контурной пластики, препараты ботулотоксина
Средства коррекции инволюционных изменений кожи
Расходные материалы



Подробная информация:
www.congress-ph.ru

(812)677-31-56
(812)677-31-16
welcome@congress-ph.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13>

Актинический кератоз: современный взгляд на проблему

Абрамова Т. В.^{1,*}, Мураховская Е. К.², Ковалева Ю. П.³

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации
123995, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

³ ООО «Клиника Константа»
150003, Российская Федерация, г. Ярославль, ул. Победы, д. 15

В статье обобщены сведения об актиническом кератозе, представлены современные данные литературы, посвященные вопросам эпидемиологии заболевания, особенностям клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики; отражены современные методы терапии заболевания.

Ключевые слова: актинический кератоз, сенильный кератоз, солнечный кератоз, предраковое поражение кожи, хроническое фотоповреждение, плоскоклеточный рак *in situ*, солнечное излучение, ультрафиолет, актинический хейлит, поле канцеризации

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

Для цитирования: Абрамова Т. В., Мураховская Е. К., Ковалева Ю. П. Актинический кератоз: современный взгляд на проблему. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):5–13. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13>



Actinic keratosis: actual view

Tatiana V. Abramova¹, Ekaterina K. Murakhovskaya^{2,*}, Yulia P. Kovaleva³

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

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

³ Clinic Constanta, LLC
Pobedy str., 15, Yaroslavl, 150003, Russian Federation

The article summarizes information about the actinic keratosis. Presented data of the literature about the prevalence of the disease, the features of the clinical picture, diagnosis, differential diagnosis and treatment of dermatosis.

Keywords: actinic keratosis, senile keratosis, solar keratosis, precancerous skin lesions, chronic photodamage, squamous cell carcinoma *in situ*, solar radiation, ultraviolet, actinic cheilitis, field of cancerization

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

For citation: Abramova T. V., Murakhovskaya E. K., Kovaleva Yu. P. Actinic keratosis: actual view. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(6):5–13. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13>

■ Актинический кератоз (синонимы: солнечный кератоз, сенильный кератоз) — часто встречающееся поражение кожи, индуцированное хроническим воздействием ультрафиолетового излучения. Актинический кератоз традиционно относят к предопухолевым новообразованиям кожи, однако рядом авторов он рассматривается как ранняя стадия плоскоклеточного рака кожи *in situ* с последующим прогрессирующим течением и трансформацией в инвазивный процесс с формированием регионарных и отдаленных метастазов [1–4].

Эпидемиология

Распространенность актинического кератоза зависит от уровня естественной инсоляции региона и находится в диапазоне между 6 и 25 %. Среди населения Европы старше 40 лет распространенность актинического кератоза составляет 6–15 %, в США — 11–26 % (при этом диагноз «актинический кератоз» является вторым по частоте на дерматологическом приеме в этой стране). Самая высокая заболеваемость регистрируется в странах, близких к экватору и населенных европеоидной расой, таких как Австралия. Среди населения Австралии старше 40 лет распространенность актинического кератоза достигает 40–60 % [1, 2, 5].

Актинический кератоз встречается чаще среди мужского населения по сравнению с женским, что, возможно, связано с особенностями профессиональной деятельности (частая работа на открытом воздухе), редким применением средств защиты от солнечных лучей (косметической продукции, закрытой одежды). Актинический кератоз чаще встречается среди людей с I и II фототипом кожи по Т. Фицпатрику, гораздо реже регистрируется у людей с III и IV фототипом и практически не встречается среди населения негроидной расы. У людей старше 80 лет вероятность развития актинического кератоза в 6 раз выше по сравнению с лицами в возрасте 50–59 лет [2, 5].

Актинический кератоз представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. Согласно исследованиям, плоскоклеточному и базальноклеточному раку предшествует актинический кератоз в 65 и 36 % случаев соответственно. Десятилетний риск прогрессии очага актинического кератоза в плоскоклеточный рак составляет от 6,1 до 10,2 % [6, 7]. В Российской Федерации заболеваемость раком кожи стоит на первом месте среди всех злокачественных новообразований. Согласно статистическим данным, распространенность рака кожи (кроме меланомы) неуклонно растет, составляя 230,7 случая на 100 тысяч населения в 2007 году и 289,4 случая на 100 тысяч населения в 2017 году. В 2017 году взято на учет 68 263 пациента в впервые в жизни установленным диагнозом «злокачественное новообразование кожи» (кроме меланомы) [8]. Учитывая рост распространенности злокачественных новообразований кожи в последние десятилетия, своевременная диагностика, лечение актинического кератоза, а также его профилактика представляется актуальной проблемой.

Патогенез

В настоящее время не вызывает сомнений, что в возникновении актинического кератоза ведущую роль играет хроническое воздействие солнечного излучения, в особенности ультрафиолетовых лучей, обла-

дающих повреждающим действием на ДНК кератиноцитов. Эффект фотоповреждения кожи определяется кумулятивной дозой облучения, то есть суммарной дозой облучения, которую пациент получил в течение своей жизни. Ультрафиолетовое излучение индуцирует мутации в гене TP53 (tumor protein 53), подавляющем опухолевый рост. Белок p53, который кодируется этим геном, регулирует клеточный цикл, выполняя функцию супрессора злокачественных опухолей. Активация белка происходит при накоплении повреждений ДНК, в результате чего запускается программа апоптоза поврежденных клеток. Ультрафиолетовое излучение вызывает замену нуклеозида цитидина на тимидин в гене TP53, что приводит к инактивации этого гена. Потеря функции гена p53 приводит к развитию неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и формированию очагов актинического кератоза [2, 7, 9–11].

Другими характерными мутациями, встречающимися при актиническом кератозе, являются мутации гена-супрессора опухолей p16, мутации семейства генов RAS, регулирующих размножение клеток, мутации гена MYC и ряда других протоонкогенов. В связи с нарушениями в процессе репарации ДНК под действием ультрафиолета при некоторых генетических заболеваниях (альбинизме, синдроме Ротмунда — Томпсона, синдроме Блума, пигментной ксеродерме) актинический кератоз встречается чаще, чем в популяции. Риск появления рака кожи в молодом возрасте у больных пигментной ксеродермой повышен в 1000 раз [2, 9–11].

К факторам риска, способствующим развитию актинического кератоза, относятся фототерапия, лечение рентгеновскими лучами, использование радиоактивных изотопов для диагностики и лечения опухолей. Вероятность возникновения актинического кератоза значительно повышается при хронической иммуносупрессии, в частности при длительной химиотерапии или биологической терапии, после трансплантации внутренних органов. При иммуносупрессии, длящейся более 20 лет, риск возникновения актинического кератоза составляет 40–60 % с высокой вероятностью злокачественной трансформации в плоскоклеточный рак [2, 12, 13].

В развитии актинического кератоза у пациентов с иммуносупрессией обсуждается значение вируса папилломы человека. Такие вирусы получили название бета-папилломавирусы (beta PV). Точный механизм, с помощью которого данные вирусы потенцируют развитие актинического кератоза, в настоящее время неизвестен. Предполагается, что бета-папилломавирусы ингибируют процессы репарации ДНК и апоптоз, нарушая защиту клеток-хозяев от фотоповреждения [5, 14, 15].

Клиника

Клинические подтипы актинического кератоза включают классическую (эритематозную) форму, гиперпластическую (гиперкератотическую), пигментированную, лихеноидную, атрофическую, бовеноидную формы и актинический хейлит (актинический кератоз нижней губы). У отдельных пациентов могут выявляться одновременно разные подтипы актинического кератоза [3, 5, 16].

При классической (эритематозной) форме заболевание начинается с появления пятна с нечеткими контурами и неправильными очертаниями розового цвета с неярко выраженным шелушением.



Рис. 1. Актинический кератоз, классическая форма. На коже завитка правой ушной раковины, вблизи дарвинова бугорка, выявляется слегка гиперемированное пятно розово-красного цвета около 1 см в диаметре с неправильно-округлыми очертаниями и нерезкими границами. На поверхности элемента имеется мелко- и среднеламеллярное шелушение в виде плотноватых чешуек бело-желтого цвета. При пальпации очага поверхность шероховатая, инфильтрации не отмечается. Субъективные ощущения отсутствуют

Fig. 1. Actinic keratosis, classic form. The skin of the helix of the right auricle near Darwin's tubercle features a slightly hyperemic spot of a pink-red colour about 1 cm in diameter with irregularly-rounded outlines and blurred boundaries. The surface of the spot demonstrates fine- and medium-lamellar exfoliation in the form of dense flakes of a white-yellow colour. On palpation, no infiltration is noted. Subjective sensations are absent



Рис. 2. Актинический кератоз, гипертрофическая форма. На коже левого предплечья выявляется бляшка бледно-розового цвета 0,9 см в диаметре с округлыми очертаниями, резкими границами. На поверхности элемента видны наслоения чешуек и корок бело-желтого цвета. При пальпации очага поверхность шероховатая, корки плотные. Кожные покровы открытых участков тела (лицо, задняя поверхность шеи, кисти, предплечья) истончены, с большим количеством морщин; отмечаются участки гипо- и гиперпигментации, телеангиэктазии. Кожа закрытых участков тела бледно-розовой окраски. Фототип кожи по Т. Фицпатрику. Субъективные ощущения отсутствуют

Fig. 2. Actinic keratosis, hypertrophic form. The skin of the left forearm shows a plaque of a pale pink colour, 0.9 cm in diameter with rounded outlines, sharp boundaries. The surface of the lesion features layers of scales and crusts of a white-yellow colour. On palpation, the surface of the lesion is rough, the crusts are dense. The skin of the open areas of the body (face, back of the neck, hands, forearms) is thinned and has multiple wrinkles; areas of hypo- and hyperpigmentation, telangiectasia are noted. The skin of the covered areas of the body is pale pink in colour. Skin phototype according to T. Fitzpatrick. Subjective sensations are absent

В дальнейшем очаг актинического кератоза утолщается, приобретает более четкие контуры [12]. Сформированный типичный очаг актинического кератоза (рис. 1) представляет собой одно или несколько пятен или бляшек, иногда несколько инфильтрированных, с неправильными или округлыми очертаниями, от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Цвет очагов варьирует от телесного до красно-коричневого, границы могут быть четкими или, наоборот, размытыми. Обычно очаги покрыты желтыми или белыми чешуйками; иногда на поверхности очагов формируются корочки, при снятии которых обнажается розовая поверхность и наблюдается точечное кровотечение. Некоторые очаги неразличимы при осмотре, а определяются только при пальпации за счет шероховатой, слегка выступающей над окружающей кожей поверхности. По периферии очагов актинического кератоза часто наблюдаются признаки хронического фотоповреждения в виде снижения тургора и эластичности кожи, ее истончения и морщинистости, множественных телеангиэктазий, участков гипо- и гиперпигментации [1, 4, 5, 17].

Чаще всего проявления актинического кератоза наблюдаются на открытых участках кожного покрова: в области лба, ушных раковин, кожи теменной области (лишенной волосяного покрова), нижней губы, шеи, зоны декольте, а также плеч, предплечий и тыла кистей. Субъективные ощущения в области очагов, как правило, отсутствуют. В редких случаях пациенты могут ощущать слабовыраженное жжение и зуд. Болезненность очагов при пальпации должна насторожить врача, так как может свидетельствовать о злокачественности процесса [2, 5, 16].

Гиперпластический (синонимы: *гиперкератотический, гипертрофический*) актинический кератоз представляет собой инфильтрированное пятно или бляшку с выраженными наслоениями корок и чешуек белого или желто-коричневого цвета (рис. 2). Изредка этот подтип может развиваться в кожный рог с разрастанием плотных роговых масс желто-коричневого цвета. В 15,7 % случаев в основании кожного рога выявляется участок инвазивного плоскоклеточного рака, в связи с чем при выявлении кожного рога рекомендуется проводить морфологическое исследование [18, 19].

Пигментированный актинический кератоз не ассоциирован с эритемой и обычно представлен очагом и/или очагами гиперпигментации, участками гиперкератоза. Данный вариант клинически практически неотличим от себорейного кератоза, лентиго или лентиго-малигна. Пигментированный актинический кератоз обычно наблюдается на фоне выраженных признаков хронического фотоповреждения кожи [2, 5, 16, 19].

При *лихеноидном* варианте актинического кератоза наблюдается выраженная эритема как в очаге, так и за его пределами. Субъективно пациенты могут ощущать зуд и болезненность. При *атрофическом* актиническом кератозе выявляются минимальные поверхностные изменения в виде пятен от розового до красного цвета со слабовыраженным шелушением, участками атрофии. *Актинический хейлит* представляет собой поражение красной каймы нижней губы в виде стойкого покраснения, очагов шелушения и эрозий. Пациенты могут жаловаться на постоянную сухость и появление трещин на нижней губе. В некоторых случаях эритема

и шелушение могут иметь диффузный характер, на фоне которых могут наблюдаться участки лейкоплакии [2, 5, 16, 19].

Нередко помимо сформированных очагов актинического кератоза на местах хронического воздействия солнечного света могут формироваться бессимптомные очаги актинического кератоза, представляющие собой видимо непораженную кожу, однако имеющие участки клеточной и ядерной атипии, определяемые при проведении световой конфокальной микроскопии [1]. Множественные очаги актинического кератоза на различных этапах своего развития (включая субклинические формы) на открытых участках кожи, подверженной хронической инсоляции, в настоящее время принято рассматривать как «поле канцеризации» (рис. 3) [16].

Возможны три варианта течения очагов актинического кератоза: спонтанный регресс, стабильное течение без тенденции к прогрессированию, трансформация в плоскоклеточный рак [4, 7, 12, 16].

Диагностика

Диагноз актинического кератоза, как правило, ставится на основании клинической картины. Однако отчетливых клинических признаков, по которым можно было бы различить актинический кератоз и плоскоклеточный рак кожи, нет [1, 4, 12, 16].

Клинические признаки, позволяющие предположить возможную малигнизацию актинического кератоза, сгруппированы в акроним IDBREU, где:

- I — Induration/Inflammation (уплотнение/воспаление);
- D — Diameter > 1 cm (диаметр более 1 см);
- B — Bleeding (кровоточивость);
- R — Rapid enlargement (быстрый рост);
- E — Erythema (эритема);
- U — Ulceration (изъязвление).

Помимо указанных критериев, насторожить врача должна болезненность при пальпации в области очагов [1, 12, 17].

При сомнении в доброкачественности процесса проводится биопсия кожи с последующим морфологическим исследованием. Для актинического кератоза характерны очаги гиперкератоза и паракератоза в сочетании с эластозом, дегенеративными изменениями коллагеновых волокон и дисплазией эпидермальных клеток от легкой до сильной степени выраженности (симптомы, характерные для хронического солнечного повреждения). При наличии паракератоза зернистый слой эпидермиса отсутствует. Дисплазия проявляется дезорганизацией клеточных слоев и наличием атипичных кератиноцитов с крупными плеоморфными гиперхромными ядрами. При начальных стадиях актинического кератоза наблюдается легкая степень дисплазии. Выраженная дисплазия свидетельствует о развитии плоскоклеточного рака кожи *in situ* или инвазивного плоскоклеточного рака [7, 12, 20].

При дерматоскопическом исследовании непигментированные очаги актинического кератоза на лице представлены «клубничным паттерном», определяемым как размытая эритема / красная псевдосеть (структура, состоящая из расширенных нефокусированных линейно-извитых сосудов), расположенная между волосными фолликулами (рис. 4). Волосные фолликулы открыты, заполнены желтоватыми пробками и окружены белым ореолом. При проведении дерматоскопии



Рис. 3. Поле канцеризации. Множественные очаги актинического кератоза на различных этапах развития на местах хронического воздействия солнечного света
Fig. 3. Field cancerization. Multiple foci of actinic keratosis at various stages of development in the field of chronic exposure to sunlight



Рис. 4. Актинический кератоз: дерматоскопическое изображение
Fig. 4. Actinic keratosis: a dermoscopic image

других участков кожного покрова определяются точечные сосуды [21, 22].

Признаки пигментированного актинического кератоза включают кольцевидно-зернистый паттерн, серо-коричневую псевдосеть и множественные серые, сизые или темно-коричневые точки и глобулы, окружающие волосные фолликулы. Похожая картина наблюдается и при лентигино-малигну [22, 23]. Результаты, полученные при проведении дерматоскопии, должны рассматриваться исключительно в совокупности с данными объективного осмотра и с учетом анамнеза.

Неинвазивным методом диагностики актинического кератоза является конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, чувствительность которой составляет 80 %, специфичность — 98,6 %. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия позволяет оценивать динамику процесса во время терапии, так как на близком к гистологическому исследованию уровне способна оценить клеточную атипию [4, 16, 24–26].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику актинического кератоза проводят с себорейным кератозом, дискоидной красной волчанкой, плоскими бородавками, плоскоклеточным раком, базальноклеточным раком, лентиго-малигна, солнечным лентиго, беспигментной меланомой. Плоскоклеточный рак, беспигментная меланома и лентиго-малигна практически неотличимы от актинического кератоза, поэтому требуют морфологической верификации [12, 16].

Лечение

Основным направлением в лечении актинического кератоза является деструктивная терапия с использованием физических методов воздействия (криодеструкция, кюретаж и электрокоагуляция, лазерная и радиохирургическая деструкция, хирургическая эксцизия, фотодинамическая терапия). Кроме того, применяются цитотоксические, химические и иные методы лечения [5, 13, 24].

В связи риском трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи лечение заболевания рекомендовано проводить во всех случаях [5, 16]. Решение о тактике лечения следует принимать совместно с пациентом. В исследовании К. Berry и соавт. (2017), показано, что врачам следует информировать пациентов о риске злокачественной трансформации актинического кератоза для формирования приверженности больного к терапии [27].

Метод лечения актинического кератоза определяется на основании данных о локализации, длительности заболевания, количестве очагов, возрасте, сопутствующей патологии, наличии иммуносупрессии (табл. 1) [3, 4]. При назначении терапии пациентам с множественными очагами актинического кератоза следует отдавать предпочтение методам лечения, оказывающим воздействие не только на очаги, но и окружающее их «поле канцеризации» [3, 16].

Первой линией терапии при наличии единичных очагов является **криодеструкция**. При проведении процедуры криодеструкции происходит замораживание

и кристаллизация межклеточной и внутриклеточной жидкости, что в дальнейшем приводит к разрушению клеточных мембран и нарушению микроциркуляции. Криодеструкция проводится одноцикловым (при поверхностных поражениях) или двухцикловым методом с экспозицией 20–40 секунд. В местах со слабовыраженной гиподермой (ушные раковины, нос, волосистая часть головы) экспозицию можно сократить до 10–15 секунд, повторив процедуру через три недели. В связи с низкой себестоимостью процедуры, доступностью, отсутствием необходимости в местной анестезии криодеструкция является широко используемым методом. К основным недостаткам метода относится местная воспалительная реакция после проведения процедуры и последующая гипопигментация на месте бывшего очага. В области носа и ушных раковин криодеструкцию следует проводить с осторожностью, так как при глубокой заморозке существует вероятность образования атрофических рубцов. Глубокое замораживание тканей в области волосистой части головы может приводить к поражению надкостницы, в связи с чем пациентов могут беспокоить боли в течение нескольких дней после лечения. Через 3–4 недели после проведения криодеструкции обязателен осмотр пациента, при необходимости процедуру криодеструкции повторяют. Исчезновение высыпаний наблюдается в течение трех месяцев у 68–75 % пациентов [3, 4, 12, 16].

Механический **кюретаж** чаще всего применяется для терапии гиперкератотических форм актинического кератоза, локализующихся на конечностях. Кюретаж может использоваться в сочетании с последующей электрокоагуляцией. К недостаткам кюретажа можно отнести возможность терапии только ограниченного количества видимых очагов, необходимость проведения местной анестезии, формирование гипо- и гиперпигментации, рубцов [3, 4, 12].

Для терапии единичных очагов актинического кератоза применяется **лазерная деструкция**, которая проводится с использованием CO₂- или эрбиевого лазера на иттрий-алюминиевом гранате (Er:YAG). Эффективность и безопасность лазерной терапии зависит в большей степени от опыта и навыков врача, так как в настоящее время отсутствуют единые стандарты проведения процедур при актиническом кератозе. Термическое воздействие лазерного излучения может приводить к формированию некроза краев раны, в результате чего увеличивается время заживления, развивается эритема, отечность. При применении CO₂-лазеров у пациентов с иммуносупрессией наблюдается высокий риск присоединения вторичной

Таблица 1. Методы терапии актинического кератоза в зависимости от количества очагов [3]
Table 1. Therapy for actinic keratosis depending on the number of foci [3]

Сила рекомендации	Единичные очаги (1–5 видимых или пальпируемых очагов)	Множественные очаги (6 и более очагов на одной анатомической области или «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см ²)
↑↑	1. Криотерапия	1. Ингенол мевбутат гель 2. Фотодинамическая терапия
↑	1. Кюретаж 2. 5-фторурацил 5%-ный крем 3. Имихимод 5%-ный крем 4. Ингенол мевбутат гель 5. Фотодинамическая терапия	1. Криотерапия 2. 3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте 3. 5-фторурацил 5%-ный крем 4. Имихимод 5%-ный крем 5. Лазерная деструкция
0	1. 3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте 2. Лазерная деструкция	1. Кюретаж

инфекции, в связи с чем не рекомендуется использование лазерной деструкции при выявлении иммуносупрессивного состояния. Эрбиевые лазеры обладают меньшей проникающей способностью по сравнению с CO₂-лазерами; обладают малым коагулирующим эффектом. Лазерная деструкция не позволяет получить материал для патоморфологического исследования, что является недостатком метода [4, 12].

При наличии множественных очагов возможно проведение **лазерной шлифовки** лица. У пациентов могут наблюдаться побочные эффекты в виде болезненности, воспаления, длительного периода заживления, развития пигментации и рубцовых изменений [12].

Радиохирургическая деструкция проводится под местной анестезией с использованием радиоволны большой мощности, которая вызывает незначительный разогрев в месте контакта рабочего электрода с тканью без коагуляции. Радиохирургическая деструкция противопоказана при наличии кардиостимулятора, тяжелых нарушений сердечного ритма [4].

При наличии гиперпластической формы актинического кератоза, в особенности с формированием кожного рога, а также при наличии подозрительных в отношении плоскоклеточного рака очагов предпочтительнее следует отдавать **хирургической эксцизии очага** с последующим проведением морфологического исследования [12, 16, 18, 19].

Для терапии множественных очагов применяется **фотодинамическая терапия** с использованием фотосенсибилизаторов, обладающих свойством избирательно накапливаться в атипичных кератиноцитах. При терапии актинического кератоза наиболее часто используются топические фотосенсибилизаторы: прещешественник протопорфирина-9, 5-аминолевулиновая кислота (ALA) и ее производное — липофильный агент метиламинолевулинат (MAL). Фотосенсибилизатор наносится на пораженные участки, через определенное время производят облучение соответствующим источником света. В присутствии световых волн определенной длины фотосенсибилизатор активируется, в пораженных клетках генерируются синглетный кислород и свободные радикалы, обладающие цитотоксическими свойствами, возникает ишемия пораженных участков, вследствие чего происходит их некроз и апоптоз. Полное разрешение очагов наблюдается в течение трех месяцев у 59–91 % пациентов после проведения двух курсов фотодинамической терапии [3, 17, 21, 22].

Преимуществом фотодинамической терапии является возможность обработки большой площади поражения за один сеанс терапии и приемлемый косметический эффект после проведения процедуры. В настоящее время не разработаны оптимальные стандарты интенсивности излучения, длины волны и дозы облучения при применении лазерных и нелазерных установок для фотодинамической терапии. Оптимальное время экспозиции после местного нанесения фотосенсибилизатора на пораженную зону также пока не определено. Побочные эффекты фотодинамической терапии схожи с эффектами, возникающими при лечении 5-фторурацилом (может наблюдаться сильная боль, эритема и отек) [3, 12, 16].

Для топической терапии актинического кератоза (в особенности при множественных очагах) применяется **5-фторурацил** (в инструкции по медицинскому

применению актинический кератоз не включен в показания к применению препарата) в виде 5%-го крема. 5-фторурацил является антиметаболитом группы структурных аналогов пиримидина, который блокирует реакции метилирования дезоксиуридиловой кислоты, что приводит к ингибированию синтеза ДНК. Метаболит 5-фторурацила встраивается в РНК, в результате чего нарушается процессинг РНК и синтез белка. Препарат наносится два раза в день в течение 2–4 недель. При применении 5-фторурацила возможно возникновение воспалительной реакции, изъязвлений, корок; могут проявляться субклинические, ранее не замеченные очаги. В некоторых случаях пациенты могут испытывать дискомфорт, зуд и болезненность в области нанесения препарата. В течение двух недель после окончания курса терапии происходит реэпителизация очагов. Клинический эффект от применения 5-фторурацила наблюдается у 50 % больных, при этом риск рецидива может составлять 55 %. Результаты рандомизированного клинического исследования, проводимого на 932 пациентах, показали, что при проведении одного курса с использованием крема, содержащего 5-фторурацил, наблюдается ремиссия до 3,5 года. В настоящее время в США и Европе доступен фторурацил в форме 0,5%-го микронизированного крема, который лучше переносится пациентами и применяется 1 раз в день в течение четырех недель. В некоторых случаях 5-фторурацил может применяться ежедневно в течение 1 недели перед криодеструкцией для повышения эффективности терапии [3, 7, 16, 17, 28].

Препаратом для топической терапии актинического кератоза является **ИМИХИМОД** в виде 5%-го крема. Имихимод (в инструкции по медицинскому применению актинический кератоз не включен в показания к применению препарата) стимулирует иммунный ответ посредством индукции интерферона-α, фактора некроза опухоли и других цитокинов. Препарат наносят на очаги 1 раз в день 2–3 раза в неделю в течение 16 недель, после чего следует 4-недельный перерыв. Если очаги актинического кератоза сохраняются, лечение продолжают еще 4 недели. Имихимод обычно хорошо переносится пациентами, однако в некоторых случаях возможно развитие эритемы, корок, эрозий и изъязвлений. Полная ремиссия после лечения имихимодом наблюдается у 84 % пациентов. В некоторых странах Европы при выраженном воспалительном ответе рекомендуют снижение дозы и кратности нанесения препарата до 1 раза в неделю или использование крема меньшей концентрации (2 или 3,75 %). После окончания лечения у 10 % пациентов могут наблюдаться рецидивы [3, 12, 17].

В США и странах Европы доступен и применяется **ИНГЕНОЛ МЕБУТАТ ГЕЛЬ**, одобренный для применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2012 году. Ингенол мebutат является индуктором апоптоза, вызывает гибель предраковых клеток вследствие митохондриального отека и цитотоксической клеточной антителозависимой реакции. Препарат выпускается в двух концентрациях: 0,05 % — для лечения очагов на коже туловища и конечностей и 0,015 % — для нанесения на очаги, локализующиеся на коже лица и волосистой части головы. Ингенол мebutат применяется 1 раз в день в течение 2–3 дней подряд. Короткий курс терапии является

преимуществом данного метода лечения. На фоне терапии возможно развитие выраженной воспалительной реакции, отека, зуда, жжения кожи. В странах США и Европы наравне с имихимодом и фотодинамической терапией ингенол мевутат гель является первой линией терапии у пациентов с множественными очагами актинического кератоза или имеющих «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см² [4, 12, 16, 25, 29–31].

Для лечения актинического кератоза Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрен гель, содержащий в составе **3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте** (topical 3 % diclofenac in 2,5 % hyaluronic acid gel). Механизм действия препарата при актиническом кератозе до конца не изучен. Диклофенак ингибирует фермент циклооксигеназу второго типа, что вызывает торможение биосинтеза простагландинов, в том числе простагландина E₂. Циклооксигеназа второго типа в норме присутствует в тканях в ничтожно малом количестве. Увеличение количества циклооксигеназы второго типа обусловлено ее активным синтезом под действием определенных индукторов: воспалительных цитокинов, факторов роста, промоторов опухолевого роста, активированных онкогенов. В коже циклооксигеназа второго типа индуцируется в ответ на воздействие ультрафиолета. Повышение уровня циклооксигеназы второго типа и простагландина E₂ в тканях ассоциировано с локальной иммуносупрессией, подавлением цитотоксической активности естественных киллеров, усиленной пролиферацией опухолевых клеток и неоангиогенезом. Ингибирование фермента циклооксигеназы второго типа, вероятно, может оказывать противоопухолевый эффект [12, 17, 32]. Гель, содержащий 3%-ный диклофенак натрия в 2,5%-ной гиалуроновой кислоте, рекомендован для терапии пациентов (особенно старше 75 лет) с множественными очагами актинического кератоза или имеющих «поле канцеризации» с количеством очагов более 3 на площади 25 см² [16]. Гель наносится 2 раза в день в течение 8–12 недель. Максимальное количество наносимого геля не должно превышать 8 г в сутки. Клиническая эффективность достигается через 30 дней от начала лечения; полное разрешение очагов наблюдается у 31 и 47 % пациентов через 2 и 3 месяца соответственно [12, 17]. В сравнении с 5-фторурацилом и имихимодом препарат хорошо переносится пациентами, практически не вызывает воспалительных явлений, однако является менее эффективным [17]. В настоящее время в лечении актинического кератоза исследуется эффективность

других нестероидных противовоспалительных средств, в частности пироксикама [5, 32].

При терапии актинического кератоза могут использоваться дермабразия, химические пилинги. Перед топическим лечением очагов актинического кератоза, сопровождающихся выраженным гиперкератозом, возможно предварительное применение мази с 5%-ной салициловой кислотой или топических ретиноидов. Для терапии изолированных гиперкератотических очагов может быть рекомендована комбинированная терапия с применением криодеструкции и последующим применением ингенола мевутата геля или 5%-го имихимода [3, 16].

Заключение

Актинический кератоз является широко распространенной патологией и представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире в связи с возможностью трансформации в плоскоклеточный рак кожи. Важным аспектом снижения распространенности актинического кератоза является профилактика, для чего необходимо обучение населения грамотному использованию солнцезащитных средств (экранов) и информирование о вредных последствиях часто повторяющегося неконтролируемого воздействия солнечного облучения. Максимальную защиту от ультрафиолетового облучения обеспечивают солнцезащитные средства широкого спектра действия (с защитой от ультрафиолетовых лучей спектра А и В) с фактором защиты не ниже 30 (SPF30), которые необходимо наносить на все открытые участки кожи перед выходом на солнце. Лицам, имеющим факторы риска возникновения актинического кератоза, в особенности со светлым фототипом кожи, в летнее время необходимо избегать прямых солнечных лучей с 10:00 до 14:00, носить одежду с длинными рукавами, широкополую шляпу или зонт, не посещать солярий. Чрезвычайно важно обучение пациентов самоосмотру и выявлению очагов на подверженных хронической инсоляции участках кожного покрова для ранней диагностики и своевременного лечения актинического кератоза. Тактика лечения зависит от локализации, длительности заболевания, количества очагов, возраста, сопутствующей патологии, наличия иммуносупрессии. В некоторых случаях требуется комбинация методов терапии. В связи с риском трансформации актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи лечение заболевания рекомендовано проводить во всех случаях. При подозрении на злокачественный процесс необходимо провести морфологическое исследование. ■

Литература/References

- Schmitz L., Kahl P., Majores M. et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *JEADV*. 2016;30:1303–1307.
- Strunk T., Braaten L. R., Szeimies R.M. Актинический кератоз — обзор литературы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;5:42–52. [Strunk T., Braaten L. R., Szeimies R. M. Actinic keratosis — a literature review. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;5:42–52. (In Russ.)]
- Werner R. N., Jacobs A., Rosumeck S. et al. Methods and results report — evidence and consensus based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis — international league of dermatological societies in cooperation with the European dermatology forum. *JEADV*. 2015;29(11):2069–2079.
- Beasley K. L., Weiss R. A. Radiofrequency in cosmetic dermatology. *Dermatol Clin*. 2014;32(1):79–90.

5. De Olivera E. C. V., da Motta V. R. V., Pantoja P.C. et al. Actinic keratosis — review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):400–407.
6. Criscione V. D., Weinstock M. A., Naylor M. F. et al. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Cancer.* 2012;115:2523–2530.
7. Feldman S. R., Fleischer A.B. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis.* 2011;87(4):201–207.
8. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236 с. [Kapurin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. (eds) The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 236 p. (In Russ.)]
9. Bäckvall H., Asplund A., Gustafsson A. et al. Genetic tumor archeology: microdissection and genetic heterogeneity in squamous and basal cell carcinoma. *Mutat Res.* 2005;571(1–2):65–79.
10. Padilla R. S., Sebastian S., Jiang Z. et al. Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):288–293.
11. Tomas D. Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumor. *Acta Med Croatica.* 2009;63(2):53–58.
12. Dreno B., Amici J. M., Basset-Seguín N. et al. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. *JEADV.* 2014;28:1141–1149.
13. Parrish J. A. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2712–2713.
14. McBride P., Neale R., Pandeya N., Green A. Sun-related factors, beta papillomavirus, and actinic keratoses: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2007;143(7):862–868.
15. Plasmeijer E. I., Neale R. E. Buettner P. G. Betapapillomavirus infection profiles in tissue sets from cutaneous squamous cell-carcinoma patient. *Intl J Cancer.* 2010;126(11):2614–2621.
16. Peris K., Calzavara-Pinton P. G., Neri L. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *JEADV.* 2016;30(7):1077–1084.
17. Quaedylied P. J., Tirsi E., Thissen M. R., Krekels G. A. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006;16(4):335–339.
18. Park H., Kim W., Kim H., Yeo H. Cutaneous horn in premalignant and malignant conditions. *Arch Craniofac Surg.* 2016;17(1): 25–27.
19. Сопчу Е., Сивриглу Н., Кулхачи Н. Cutaneous horns: are these lesions as innocent as they seem to be? *World J Surg Oncol.* 2004;2:18.
20. Хлебникова А. Н., Бобров М. А., Селезнева Е. В., Чанглян К. А. Морфологические особенности актинического кератоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;2:10–15. [Khlebnikova A. N., Bobrov M. A., Selezneva E. V., Changlyan K. A. Morphological features of actinic keratosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;2:10–15. (In Russ.)]
21. Zalaudek I., Giacomel J., Argenziano G. et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):951–956.
22. Хлебникова А. Н., Обыденнова К. В., Седова Т. Г., Андриухина В. В. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;(2):45–52. [Khlebnikova A. N., Obydenova K. V., Sedova T. G., Andryukhina V. V. Diagnosis of actinic keratosis by dermoscopy. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017;(2):45–52. (In Russ.)]
23. Peris K., Micantonio T., Piccolo D. et al. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(11):970–976.
24. Goldenberg G. Treatment considerations in actinic keratosis. *JEADV.* 2017;31(S2):12–16.
25. Seyed Jafari S. M., Timchik T., Hunger R. E. *In vivo* confocal microscopy efficacy assessment of daylight photodynamic therapy in actinic keratosis patients. *JEADV.* 2016;175(2):375–381.
26. Pellacani G., Ulrich M., Casari A. et al. Grading keratinocyte atypia in actinic keratosis: a correlation of reflectance confocal microscopy and histopathology. *JEADV.* 2015;29(11):2216–2221.
27. Berry K., Butt M., Kirby J. S. Influence of information framing on patient decisions to treat actinic keratosis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(5):421–426.
28. Pomerantz H., Hogan D., Eilers D. et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5 %, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):952–960.
29. Rosen R. H., Gupta A. K., Tyring S. K. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):486–493.
30. Bobyr I., Campanati A., Consales V. Ingenol mebutate in actinic keratosis: a clinical, videodermoscopic and immunohistochemical study. *JEADV.* 2017;31(2):260–266.
31. Pellacani G., Peris K., Guillen C. et al. A randomized trial comparing simultaneous vs. sequential field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate on two separate areas of the head and body. *JEADV.* 2015;29(11):2192–2198.
32. Thomas G. J., Herranz P., Cruz S. B., Parodi A. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: Potential mechanism of action of diclofenac sodium 3 % in hyaluronic acid 2,5 %. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12800.

Информация об авторах

Татьяна Валерьевна Абрамова — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник научно-организационного отдела Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: abtava@mail.ru

Екатерина Константиновна Мураховская* — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: murakhovskayaek@mail.ru

Юлия Павловна Ковалева — врач-онколог, дерматовенеролог ООО «Клиника Константа»; e-mail: julietta-282005@mail.ru

Information about the authors

Tatiana V. Abramova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Senior Researcher, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: abtava@mail.ru

Ekaterina K. Murakhovskaya* — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: murakhovskayaek@mail.ru

Yulia P. Kovaleva — Oncologist, Dermatovenereologist, Clinic Constanta, LLC; e-mail: julietta-282005@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-14-21>

Прецизионная терапия больных псориазом

Жуков А. С.*, Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В.

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

В данном обзоре проведена систематизация сведений по новому направлению — прецизионной медицине в аспекте изучения псориаза. Дано представление об актуальности, базовых понятиях, приведена современная классификация биомаркеров. Представлены примеры каждого типа биомаркера, их роль в диагностике и лечении больных. Указана взаимосвязь персонализированного и прецизионного подхода к ведению пациентов. Обозначены основные направления развития данного раздела медицины.

Ключевые слова: **псориаз, биомаркеры, прецизионная медицина, персонализированная терапия, прогноз, диагностика, лечение**

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

Для цитирования: Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Прецизионная терапия больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):14–21. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-14-21>

Precision therapy for psoriasis patients

Aleksander S. Zhukov*, Vladislav R. Khairutdinov, Aleksey V. Samtsov

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

In this review, we systematized information in a new direction — precision medicine in the aspect of the study of psoriasis. An idea of relevance, basic concepts is given, a modern classification of biomarkers is given. Examples of each type of biomarker are presented, their role in the diagnosis and treatment of patients. The relationship of a personalized and precise approach to patient management is indicated. The main directions of development of this section of medicine are indicated.

Keywords: psoriasis, biomarkers, precision medicine, personalized therapy, prognosis, diagnosis, treatment

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

For citation: Zhukov A. S., Khairutdinov V. R., Samtsov A. V. Precision therapy for psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(6):14–21. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-14-21>

■ Псориаз является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием с преимущественным поражением кожи и суставов.

На сегодняшний день ни один из предлагаемых методов терапии не позволяет достичь полного излечения больных. Действие наружных, а тем более системных препаратов трудно прогнозировать. Одинаковые лекарственные средства могут вызывать разрешение высыпаний у одних пациентов и быть неэффективными у других.

Расчет индексов BSA (площади поражения кожи) и PASI (тяжесть и площадь поражения псориазом) позволяет оценить степень тяжести заболевания и обоснованность системной терапии.

В дальнейшем выбор лечения происходит в основном эмпирическим путем, основываясь на личном предпочтении и опыте врача, предшествующей терапии, а также доступности медикаментов [1]. Данная тактика отчасти актуальна при назначении наружного лечения, которое определяется локализацией высыпаний, периодом болезни и интенсивностью воспалительного процесса. В то же время системная терапия может сопровождаться серьезными нежелательными явлениями, а у части пациентов быть неэффективной [2, 3]. Например, при лечении небиологическими системными препаратами отмена ацитретина вследствие неэффективности отмечалась в 34 %, циклоспорина А — в 26 % и метотрексата — в 21 % случаев [4]. Отсутствие эффекта от терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) наблюдалось при лечении этанерцептом в 22–28 %, адалимумабом — в 10–20 %, инфликсимабом — в 14–20 %, устекинумабом — в 3–7 % случаев [5]. Таким образом, выбор различных системных препаратов не всегда может определяться только оценкой тяжести высыпаний и сопутствующей патологией, а требует более детального изучения этого вопроса.

Актуальность данной темы подтверждается высоким вниманием к качеству жизни пациента, социальной значимостью псориаза, а также стремительным увеличением количества препаратов, в основном группы ГИБП. Более глубокая оценка степени активности псориаза, основанная не только на клинических, но и на генетических, иммунологических, биохимических данных, а также прогнозирование эффективности терапевтического ответа позволит подобрать оптимальное лечение

и добиться быстрой и длительной ремиссии заболевания. Для решения этой задачи активное развитие получила прецизионная медицина [6].

Прецизионная медицина базируется на выявлении роли различных биологических маркеров и характеристик пациента для оценки вероятности развития и течения болезни у определенного человека. Ее целью является стратификация пациентов на группы, отличающиеся по уровню вероятного ответа на проводимое лечение и частоте развития нежелательных явлений [7].

Биомаркеры (БМ) определяют клеточные, биохимические или молекулярные изменения, обнаруживаемые в биологических средах, отражающие физиологические и патологические процессы, а также терапевтический ответ на воздействие лекарственного средства [7].

Выделяют многочисленные типы БМ, объединяя их в группы. В зависимости от уровня обнаружения БМ их подразделяют на геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные, метагеномные. Рабочей группой по изучению БМ (FDA-NIH Biomarker Working Group) предложена классификация BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) (табл. 1) [8].

В данном обзоре представлены различные типы БМ, описанные у больных псориазом (рис. 1). Следует отметить, что деление БМ на группы условно и некоторые из них применимы одновременно для оценки различных характеристик.

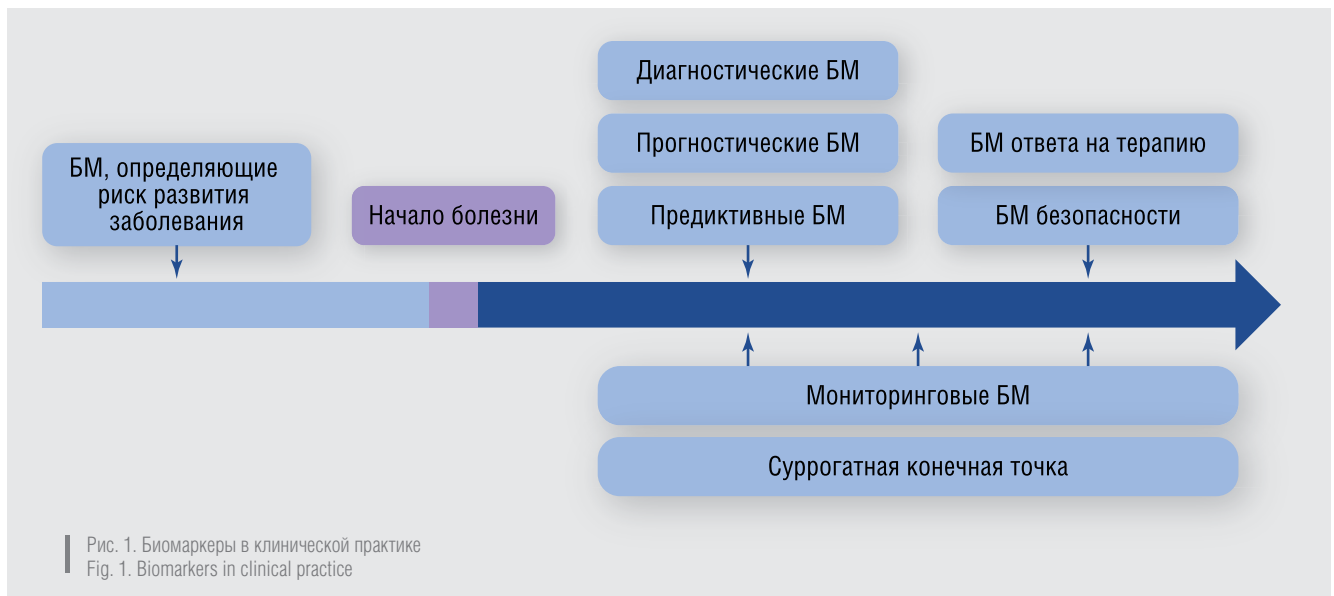
1. БМ, определяющие риск развития заболевания

Несмотря на многочисленные исследования в области генетической предрасположенности к развитию болезни, а также изучение технологии редактирования генома (CRISPR и другие), профилактическая медицина еще только формируется [9]. В то же время уже сегодня тесты на выявление генетических отклонений плода обязательны всем беременным, а количество исследований для оценки риска развития различных заболеваний ежегодно увеличивается [10].

Наиболее изучены и распространены в популяции генные полиморфизмы — минимальные изменения генома, характеризующиеся заменой единичных нуклеотидов в цепи ДНК. В ряде случаев это может сопровождаться трансформацией структуры и функции белка, приводящей к развитию патологии. Накоплены сведения о нескольких сотнях полиморфизмов,

Таблица 1. Типы биомаркеров [8]
Table 1. Types of biomarkers [8]

Тип БМ	Назначение
Определяющие риск развития заболевания	Позволяют оценить риск развития заболевания у данного человека в будущем
Диагностические	Применяют для диагностики заболевания при его асимптомном/малосимптомном течении
Прогностические	Используют для определения исхода болезни без лечения (тактика лечения)
Предиктивные	Позволяют оценить, как пациент будет реагировать на определенное лечение (выбор препарата)
Безопасности	Отражают вероятность наступления или отсутствия нежелательного явления в ходе лечения
Ответа на терапию	Применяют для прогнозирования эффективности терапии (выбор дозы и целесообразность продолжения лечения)
Мониторинговые	Измеряются несколько раз для детекции изменений в активности заболевания, определения токсичности и безопасности терапии, предоставления доказательства действия препарата
Суррогатная конечная точка	Показатель, достижение определенного значения которого обеспечит наиболее оптимальный клинический результат лечения болезни



ассоциированных с риском развития псориаза или его клиническими формами [11].

Например, при обнаружении у человека в главном комплексе гистосовместимости аллеля HLA-C*06:02 (PSORS1), риск возникновения бляшечного псориаза повышается в 6 раз, а каплевидного — в 34 раза [12].

Описаны ассоциации между развитием заболевания и полиморфизмами других генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-C*12:03, HLA-C*07:01, HLA-C*07:02, HLA-C*07:04, HLA-B*27, HLA-B*57), а также генов цитокинов и их рецепторов, участвующих в патогенезе псориаза (TNF- α , TNFR2, IL-12, IL-23, IL36RN и др.) [11, 12].

Изучение данного типа БМ крайне перспективно и позволит еще при рождении человека оценивать риск возникновения заболевания и, возможно, в скором времени проводить коррекцию выявленных нарушений.

2. Диагностические БМ

Диагностика псориаза обычно не представляет затруднений. Но в ряде случаев, при изолированных атипичных очагах поражения, локализации в ладонно-подошвенной, паховой областях, клинические проявления заболевания и гистологическая картина кожи не всегда позволяют установить диагноз. Предложено несколько БМ для повышения точности проводимой диагностики.

Показано, что антимикробный пептид — β -дефенсин в большом количестве экспрессируется в коже и крови больных псориазом [13]. Причем повышение уровня β -дефенсина в крови не наблюдается при других аутоиммунных заболеваниях (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз) [13]. В работе Glazewska E.K. и соавт. при проведении иммуноферментного анализа (ИФА) плазмы крови выявлено диагностически значимое повышение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 3-го типа (TIMP-3) у больных псориазом [14]. В ряде исследований обнаружено, что содержание цитокина IL-36 γ (семейство IL-1) в сыворотке крови и коже больных псориазом значительно выше, чем при других хронических дерматозах (атопический дерматит, экзема, красный плоский лишай) [15–17]. Показано, что уровень

анти-LL37 (антитела к антимикробному пептиду кателицидину) в синовиальной жидкости и плазме больных псориазом выше, чем у пациентов с другими воспалительными заболеваниями суставов и псориазом с изолированным поражением кожи [18].

Перечисленные маркеры можно использовать в дифференциальной диагностике псориаза, когда клиническая картина и результаты гистологического исследования сомнительны.

3. Прогностические БМ

Описаны генетические маркеры, позволяющие прогнозировать характер течения заболевания или развития определенной клинической формы. Например, при обнаружении аллеля HLA-C*12 и полиморфного варианта Pro гена p53 (регулирует клеточный цикл) повышена вероятность тяжелого течения псориаза [19, 20].

Обнаружены БМ, ассоциированные с развитием псориазического артрита: полиморфные варианты группы генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-B*08, HLA-B*27, HLA-B*38, HLA-B*39), а также гены, кодирующие провоспалительные цитокины и их рецепторы (IL-23R, TNFAIP3) [21].

Выявление мутаций в гене, кодирующем антагонист рецептора IL36RA, увеличивает вероятность развития пустулезных форм заболевания [22].

По уровню провоспалительных цитокинов также можно судить о прогнозе заболевания. Например, показано, что при увеличении сывороточного содержания IL-17A на 1 пк/мл риск тяжелого псориаза повышается в 4 раза [23].

4. Предиктивные БМ

Благодаря активному росту числа исследований методов терапии псориаза именно изучение предиктивных БМ получило наибольшее развитие за последние годы. Помимо установленной взаимосвязи между патологией печени, почек, иммунодефицитом и анемией, которые приводят к повышению токсических свойств препаратов, изучены генетические БМ, выявление которых позволит избежать развития нежелательных явлений или прогнозировать эффективность планируемой терапии.

4.1. Терапия небиологическими системными препаратами

а) Метотрексат

Метотрексат является наиболее изученным и распространенным системным препаратом для лечения больных псориазом и псориатическим артритом. Вместе с тем в ряде случаев терапия оказывается неэффективной или сопровождается нежелательными явлениями: острой миелосупрессией, гастроинтестинальными симптомами и гепатотоксичностью, что может стать причиной отмены препарата у 20–30 % пациентов [24].

У больных псориазом установлены ассоциации уровня ответа на лечение метотрексатом и полиморфными вариантами генов, кодирующих рецептор Т-регуляторных клеток FOXP3 (rs3761548) [25], регулятор экспрессии других генов (SMG6 rs216195T>G), структуру митохондрий (UPK1A rs2285421T>C), белки, участвующие в транспорте веществ внутри и внеклеточно (ABCC1 и ABCG2), а также аллель HLA-C*06:02 главного комплекса гистосовместимости [26].

б) Циклоспорин

Показано, что при лечении циклоспорином полиморфный вариант гена, участвующего в распределении лекарственного препарата (ABCB1), ассоциирован с недостаточной клинической эффективностью проводимой терапии [27].

в) Ацитретин

Установлена ассоциация полиморфизма гена, принимающего участие в формировании новых кровеносных сосудов (VEGF), и отсутствия ответа на терапию ацитретином у больных псориазом [28].

4.2. Терапия биологическими препаратами

а) Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (TNF-α)

Препараты данной группы стали применять для лечения псориаза одними из первых, и на сегодняшний день найдены ассоциации некоторых полиморфных генов с ответом на проводимую терапию [29].

Эффективность лечения ингибиторами TNF-α возрастает при выявлении полиморфных вариантов генов, кодирующих мембранный белок семейства рецепторов фактора некроза опухоли альфа (TNFRSF1B), белок, вовлеченный в убиквитин-связанный воспалительный каскад (TNFAIP3), провоспалительные цитокины (IL-23R, IL-17F), белки рецепторов иммуноглобулинов (FCGR2A, FCGR3A) [30].

Показано, что выявление антител к ингибиторам TNF-α в крови на 4-й неделе терапии позволяет прогнозировать возможный ответ на лечение через 6 месяцев [31].

б) Моноклональные антитела к IL-12/IL-23

Препарат устекинумаб, блокирующий IL-12/IL-23, показал высокую эффективность и хорошую переносимость. В ряде исследований выявлены взаимосвязи уровня ответа на проводимое лечение с аллелем HLA-Cw6, полиморфными вариантами генов: ERAP1, CHUK, C17orf51, ZNF816A, STAT4, SLC22A4, Corf72, TIRAP, TLR5, TNFRSF1A, HTR2A, NFKBIA, ADAM33, IL-13, IL-17F, IL-6, IL1B [32–37].

В исследовании Dand и соавт. установлено, что у HLA-C*06:02-негативных пациентов в 3 раза больше шансов достижения выраженного эффекта (PASI90) у применяющих адалимумаб (ингибитор TNF-α), чем устекинумаб (ингибитор IL-12/IL-23) при изо-

лированных поражениях кожи, и в 6 раз больше при сопутствующем псориатическом артрите [38].

5. БМ ответа на терапию

На основании оценки данных БМ можно контролировать активность воспалительного процесса, а также проводить коррекцию дозировки препарата и прекращение терапии.

В ряде исследований установлены корреляции между тяжестью псориаза (по BSA и PASI) и лабораторными показателями. Например, содержание в крови С-реактивного белка, Р-селектина тромбоцитов, сосудистого эндотелиального фактора-3, трансформирующего фактора роста, β-дефенсина 2-го типа, антигена сквамозно-клеточной карциномы 2-го типа (SCCA2), клаудина-3 (белок обеспечивает кишечную проницаемость), индекса NLR (отношения нейтрофилов к лимфоцитам), индекса PLR (отношения тромбоцитов к лимфоцитам) коррелирует с тяжестью псориаза. По уровню данных показателей можно проводить раннюю оценку эффективности лечения [13, 39–41].

Противоречивы сведения о взаимосвязи концентрации воспалительных цитокинов в сыворотке крови с течением псориаза. Одни авторы указывают на ассоциацию уровня IL-2, IL-5, IL-10, IL-12, IL-22, GM-CSF с активностью заболевания (по PASI и DLQI), а другие — таковой корреляции с цитокинами не обнаружили [23, 42].

6. БМ безопасности

Для оценки безопасности применяемого препарата в первую очередь оценивают показатели клинического (лейкоциты, тромбоциты) и биохимического (трансаминазы, креатинин, билирубин) анализа крови.

Выявлены генетические детерминанты нарушения метаболизма метотрексата, ассоциированные с его повышенной токсичностью. К ним относятся полиморфные варианты генов: ABCC1, участвующий в транспорте веществ внутри- и внеклеточно, SLC19A1 — в транспорте фолатов в клетку,ATIC — в биосинтезе пуриновых оснований, CTLA4 — в экспрессии белков на Т-лимфоцитах, SLC12A8 — в регулировании пролиферации кератиноцитов, TAP1 — в лекарственной устойчивости, FBXL19 — в связывании трансмембранного рецептора интерлейкина-1, ADORA2a — осуществляющий трансмембранную передачу [2], MTHFR — в превращении гомоцистеина в метионин, TYMS — катализирующий превращение уридинового нуклеотида в тимидиновый [24, 43].

Перечисленные БМ можно также справедливо отнести к предиктивным БМ, так как их детекция позволит прогнозировать вероятность развития нежелательных явлений.

7. Мониторинговые БМ

В качестве мониторинговых БМ измеряют показатели, динамические изменения которых позволяют оценить влияние препарата на организм человека. В эту группу входят перечисленные выше БМ безопасности и эффективности терапии, обычно оцениваемые в сыворотке крови.

8. Суррогатные конечные точки

К данному понятию относят показатели, достижение определенного значения которых обеспечит наиболее оптимальный клинический результат лечения

болезни. В настоящее время в качестве суррогатных конечных точек предложена концентрация ГИБП и уровень аутоантител к применяемому препарату.

В соответствии с работой Hsu A.A. и соавт. количество антилекарственных антител при лечении этанерцептом находится в пределах 0–18,3 %, инфликсимабом — 5,4–43,6 %, адалимумабом — 8,8–44,8 % и устекинумабом — 3,8–5,4 % [44]. Суррогатной конечной точкой является полное отсутствие аутоантител к ГИБП.

В исследовании Wilkinson и соавт. установлено, что сывороточный уровень адалимумаба 3,2 мг/мл является минимально эффективной концентрацией, при достижении которой у большинства пациентов наблюдается разрешение высыпаний на коже. Данный показатель предложено использовать в качестве суррогатной конечной точки: при отсутствии достижения значения PASI75 и концентрации адалимумаба в крови больного <3,2 мг/мл проводить замену препарата [31]. Для инфликсимаба минимальной концентрацией препарата, при которой наблюдается развитие достаточного терапевтического ответа, установлено значение 0,92 мг/мл, что можно считать суррогатной конечной точкой [45].

Другим показателем, который следует учитывать, является вес пациента. Отмечено, что снижение массы тела, даже без сопутствующего лечения, сопровождается уменьшением распространенности высыпаний [46]. Кроме того, пациенты с меньшей массой тела чаще достигают значительного разрешения высыпаний на коже при лечении ГИБП [47]. Таким образом, достижение и поддержание индекса массы тела в пределах нормы можно считать целевым показателем, улучшающим течение заболевания и ответ на проводимую терапию.

9. Другие факторы, ассоциированные с течением псориаза

Локализация высыпаний имеет значение в прогнозировании течения заболевания. Элементы сыпи

на волосистой части головы, складках кожи, ладонно-подошвенной областях относятся к «проблемной локализации» и ассоциированы с резистентным к лечению вариантом болезни [48]. Высыпания на лице — прогностические факторы тяжелого течения псориаза [48, 49].

Предикторами развития псориаза являются курение, стрептококковая инфекция и стрессы. А такие факторы, как повышенный вес, курение, ВИЧ-инфекция, лекарственные препараты (антималарийные, β -блокаторы, нестероидные противовоспалительные, ингибиторы АПФ, имиквимод), стрессы, могут усугублять течение и провоцировать рецидивы заболевания [50].

В систематическом обзоре около 30 тысяч больных псориазом, получающих терапию ГИБП (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, устекинумаб), было установлено, что низкие показатели выживаемости терапии ассоциированы с такими факторами, как женский пол и ожирение, а высокие — с псориатическим артритом [51].

Выводы

Приоритетным направлением современной медицины является повышение качества жизни пациентов. Применяемая в настоящее время «терапия проб и ошибок», когда препарат назначается в случайном порядке, не всегда позволяет добиться быстрого разрешения высыпаний и безрецидивного течения. Оптимальная длительность применения препарата и вероятность развития нежелательных явлений труднопрогнозируемы [52].

Весомый вклад в лечение хронических заболеваний кожи и псориаза, в частности, может внести прецизионная медицина (рис. 2). Данный раздел является новым направлением в дерматологии и активно развивается. При этом в онкологии уже сегодня в зависимости от выявленных БМ больным проводят профилактические операции и осуществляют выбор методов лечения.

Для больных псориазом уже установлено несколько десятков различных БМ. Следующим этапом является систематизация и валидирование выявленных БМ.



Рис. 2. Принципы стандартной и прецизионной терапии
Fig. 2. Principles of standard and precision therapy

Только валидированные БМ с установленной чувствительностью, специфичностью и уровнем воспроизводимости в рандомизированных клинических исследованиях можно обоснованно применять в клинической практике.

Развитие данного направления снизит частоту возникновения нежелательных явлений, позволит сделать лекарственную терапию более избирательной, определить рекомендации по образу жизни и питанию, создать оперативные диагностические приборы (например, биочипы) для мониторинга эффективности проводимой терапии и раннего выявления осложнений [25].

Вместе с тем точный «прецизионный» подход не сможет заменить персонализированного отношения к каждому пациенту. Задачами «точной» медицины является дополнение результатов клинического обследования пациента, прогнозирование течения болезни и выбор наиболее эффективного и безопасного лечения.

Ни один биомаркер не позволит спрогнозировать все варианты развития заболевания и самочувствия пациента. Индивидуальный взвешенный подход к каждому больному всегда будет определяющим в дерматологии. ■

Литература/References

- Coates L. C., Murphy R., Helliwell P. S. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1174–1178.
- Warren R. B., Smith R. L., Campalani E., Eyre S., Smith C. H., Barker J. N. et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(8):1925–1929.
- Villanova F., Di Meglio P., Nestle F. O. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:104–110.
- Arnold T., Schaarschmidt M.L., Herr R. et al. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(11):1089–1099.
- Heath M. S., Kolli S. S., Dowling J. R., Cline A., Feldman S. R. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;27:1–12.
- Sevimoglu T., Turanlı B., Bereketoğlu C., Arga K. Y., Karadag A. S. Systems biomarkers in psoriasis: Integrative evaluation of computational and experimental data at transcript and protein levels. *Gene.* 2018;20;647:157–163.
- Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx.* 2004;1(2):182–188.
- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
- Guitart J. R. Jr, Johnson J. L., Chien W. W. Research Techniques Made Simple: The Application of CRISPR-Cas9 and Genome Editing in Investigative Dermatology. *J Invest Dermatol.* 2016;136(9):e87–e93.
- Rubeis G., Steger F. A burden from birth? Non-invasive prenatal testing and the stigmatization of people with disabilities. *Bioethics.* 2019;33(1):91–97.
- Хайрутдинов В. Р. Генетический паспорт больного псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;4:14–19. [Hairutdinov V. R. Genetic profile of psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2011;4:14–19. (In Russ.)]
- Prinz J. C. Human Leukocyte Antigen-Class I Alleles and the Autoreactive T Cell Response in Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol.* 2018;30;9:954.
- Kolbinger F., Loesche C., Valentin M. A. et al. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):923–932.
- Glazewska E. K., Niczyporuk M., Lawicki S. et al. ROC analysis of selected matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in psoriatic patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(2):167–173.
- D'Erme A. M., Wilsmann-Theis D., Wagenpfeil J. et al. IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):1025–1032.
- Пашкин А. Ю., Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В., Гарабаджиу А. В. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36 γ в коже больных бляшечным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):25–33. [Pashkin A. Yu., Zhukov A. S., Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V., Garabagiou A. V. Studying of the interleukin-36 γ expression level in the skin of patients with plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(4):25–33. (In Russ.)]
- Красавин М. Ю., Гуреев М. А., Гарабаджиу А. В. и др. Ингибирование нейтрофильной эластазы и катепсина G как новый подход к лечению псориаза: от фундаментальной биологии к разработке мишень-специфичных препаратов. *Доклады Академии наук.* 2019;487(4):455–459. [Krasavin M. Yu, Gureev M. A., Garabadzhiu A. V. et al. Inhibition of Neutrophil Elastase and Cathepsin G as a New Approach to the Treatment of Psoriasis: From Fundamental Biology to Development of New Target-Specific Drugs. *Doklady Akademii nauk.* 2019;487(4):455–459. (In Russ.)]
- Frasca L., Palazzo R., Chimenti M. S. et al. Anti-LL37 antibodies are present in psoriatic arthritis (PsA) patients: new biomarkers in PsA. *Front Immunol.* 2018;12;(9):1936.
- Хайрутдинов В. Р., Жуков А. С., Пономарев И. А. и др. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в формировании риска развития псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;4:4–9. [Hairutdinov V. R., Gucov A. S., Ponomarev I. A. et al. The role of apoptotic gene variations in psoriasis development. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2009;4:4–9. (In Russ.)]
- Onsun N., Pirmitt S., Ozkaya D. et al. The HLA-Cw12 Allele Is an Important Susceptibility Allele for Psoriasis and Is Associated with Resistant Psoriasis in the Turkish Population. *Scientific World Journal.* 2019;25:784–792.
- Mahendran S. M., Chandran V. Exploring the Psoriatic Arthritis Proteome in Search of Novel Biomarkers. *Proteomes.* 2018;6(1).
- Zhu T., Jin H., Shu D. et al. Association of IL36RN mutations with clinical features, therapeutic response to acitretin, and frequency of recurrence in patients with generalized pustular psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2018;28(2):217–224.
- Solberg S. M., Sandvik L. F., Eidsheim M. et al. Serum cytokine measurements and biological therapy of psoriasis — Prospects for personalized treatment? *Scand J Immunol.* 2018;11:e12725.
- Campalani E., Arenas M., Marinaki A. M. et al. Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(8):1860–1867.
- Indhumathi S., Rajappa M., Chandrashekar L. et al. Pharmacogenetic markers to predict the clinical response to methotrexate in south Indian Tamil patients with psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):965–971.
- Kuang Y. H., Lu Y., Yan K. X. et al. Genetic polymorphism predicting Methotrexate efficacy in Chinese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2019;93(1):8–13.
- Vasilopoulos Y., Sarri C., Zafiriou E. A pharmacogenetic study of ABCB1 polymorphisms and cyclosporine treatment response in patients with psoriasis in the Greek population. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(6):523–525.

28. Young H. S., Summers A. M., Read I. R. et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:453–459.
29. Ovejero-Benito M. C., Prieto-Pérez R., Llamas-Velasco M. et al. Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2018;19(1):7–16.
30. Ovejero-Benito M. C., Muñoz-Aceituno E., Reolid A. et al. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):209–222.
31. Wilkinson N., Tsakok T., Dand N. et al. Defining the therapeutic range for adalimumab and predicting response in psoriasis: a multicentre prospective observational cohort study. *J Invest Dermatol* 2019;139:115–123.
32. Masouri S., Stefanaki I., Ntritsos G. et al. A pharmacogenetic study of psoriasis risk variants in a Greek population and prediction of responses to anti-TNF- α and anti-IL-12/23 agents. *Mol Diagn Ther.* 2016;20:221–225.
33. Prieto-Pérez R., Llamas-Velasco M., Cabaleiro T. et al. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2017;18:157–164.
34. Loft N. D., Skov L., Iversen L. et al. Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in Danish patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2017. <http://www.nature.com/doi/10.1038/tpj.2017.31>
35. Talamonti M., Botti E., Galluzzo M. et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol.* 2013;169:458–463.
36. Talamonti M., Galluzzo M., Chimenti S., Costanzo A. HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: Outcome and long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:374–375.
37. Talamonti M., Galluzzo M., van den Reek J.M. et al. Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol.* 2017.
38. Dand N., Duckworth M., Baudry D. et al. BADBIR Study Group; BSTOP Study Group; PSORT Consortium. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2120–2130.
39. Garbaraviciene J., Diehl S., Varwig D. et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Experimental Dermatology.* 2010;19(8):736–741.
40. Hong X., Jiang S., Marmolejo N. et al. Serum vascular endothelial growth factor receptor 3 as a potential biomarker in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018;27(9):1053–1057.
41. Polat M., Bugdayci G., Kaya H., Oğuzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017;26(4):97–100.
42. Khandpur S., Gupta V., Das D., Sharma A. Is there a correlation of serum and tissue T helper-1 and -2 cytokine profiles with psoriasis activity and severity? A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(4):414–418.
43. Sutherland A., Power R. J., Rahman P., O'Rielly D. D. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(8):923–935.
44. Hsu L., Armstrong A. W. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2013;10:949–958.
45. Liao M. M., Oon H. H. Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. *Biologics.* 2019;5(13):127–132.
46. Mahil S. K., McSweeney S. M., Kloczko E. et al. Does weight loss reduce the severity and incidence of psoriasis or psoriatic arthritis? A Critically Appraised Topic. *Br J Dermatol.* 2019;6. DOI: 10.1111/bjd.17741
47. Артемьева А. В., Черняева Е. В., Жуков А. С., Платонова А. В., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Результаты терапии больных бляшечным псориазом с псориатической ониходистрофией препаратом BCD-085. Анализ II фазы клинического исследования. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019;82(6):39–44. [Artemeva A. V., Chernyaeva E. V., Zhukov A. S., Platonova A. V., Khairutdinov V. R., Samtsov A. V., Garabadzhiu A. V. The results of treatment a patients with plaque psoriasis with nail lesions by BCD-085. Analysis from Phase II Study. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology.* 2019;82(6):39–44. (In Russ.)]
48. Dopytalska K., Sobolewski P., Błaszczak A. et al. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia.* 2018;56(6):392–398.
49. Passos A. N., de A Rêgo V. R. P., Duarte G. V. et al. Facial involvement and the severity of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2019;58(11):1300–1304.
50. Fitzpatrick's J. *Dermatology in General Medicine.* 8th ed. 2 Volume set. McGraw-Hill Education — Europe, 2012. 3076 p.
51. Mourad A., Straube S., Armijo-Olivo S., Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):450–458.
52. Heath M. S., Kolli S. S., Dowling J. R. et al. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(4):443–454.

Информация об авторах

Александр Сергеевич Жуков* — к.м.н., докторант кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: doctor-vma@mail.ru

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

Information about the authors

Aleksander S. Zhukov* — Cand. Sci. (Med.), Doctoral Candidate, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Vladislav R. Khairutdinov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: haric03@list.ru

Aleksey V. Samtsov — 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: avsamtsov@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-22-28>

Коамплификация участков генома *Mycobacterium leprae* методом ПЦР в реальном времени: обнаружение возбудителя и возможность полуколичественной оценки бактериальной нагрузки

Вербенко Д. А. *, Карамова А. Э., Соломка В. С., Кубанов А. А., Дерябин Д. Г.

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

Цель исследования. Разработка метода коампликации однокопийных генов и повторяющихся элементов генома *Mycobacterium leprae* при анализе клинического материала от больных лепрой с оценкой клинической значимости результатов подобного исследования.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились образцы скарификатов и биоптатов кожи от больной Р. с диагнозом «А30.5 Лепра. Мультибациллярная форма. Лепроматозный тип. Активная стадия». Поиск ДНК *M. leprae* в клиническом материале проводили методом ПЦР в реальном времени (РТ-ПЦР) с использованием праймеров и гидролизуемых зондов к однокопийным видоспецифичным генам *rhoB* (кодирует β-субъединицу бактериальной РНК-полимеразы), *sodA* (кодирует фермент супероксиддисмутазу) и *mntH* (кодирует белок марганцевый транспортер), а также некодирующему многокопийному элементу генома — *RLEP*.

Результаты. С использованием различных вариантов РТ-ПЦР получен согласующийся результат о присутствии или отсутствии ДНК *M. leprae* в отдельных исследованных клинических образцах. Подтверждена высокая чувствительность ПЦР-детекции многокопийного элемента генома *RLEP* в сравнении с однокопийными генами *rhoB*, *sodA* и *mntH*, заключающаяся в уменьшении количества циклов амплификации (Ct), необходимых для превышения порогового уровня флуоресценции гидролизующихся зондов, и приводящая к максимальной интенсивности сигнала флуоресценции. При построении стандартных графиков калибровки накопления флуоресцентного сигнала к одновременно анализируемым участкам генома *M. leprae* в разведениях от 1 до 1000 продемонстрированы четкие различия результатов коампликации в зависимости от количественного присутствия детектируемой ДНК.

Выводы. Коамплификация участков генома *M. leprae* с разной степенью копийности методом РТ-ПЦР обеспечивает эффективную детекцию ДНК возбудителя лепры в клиническом материале и формирует основу для полуколичественной оценки бактериальной нагрузки в кожных биоптатах и скарификатах.

Ключевые слова: *Mycobacterium leprae*, лепра, лабораторная диагностика, РТ-ПЦР, *sodA*, *mntH*, *rhoB*, *RLEP*

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

Финансирование: исследования выполнены при финансовой поддержке Министерства здравоохранения РФ (Государственное задание № 056-00015-18-00 на 2018 год и плановый период 2019 и 2020 гг.).

Для цитирования: Вербенко Д. А., Карамова А. Э., Соломка В. С., Кубанов А. А., Дерябин Д. Г. Коамплификация участков генома *Mycobacterium leprae* методом ПЦР в реальном времени: обнаружение возбудителя и возможность полуколичественной оценки бактериальной нагрузки. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):22–28. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-22-28>

Coamplification of *Mycobacterium leprae* genome sections by real-time PCR: Detection of the pathogen and the possibility of a semi-quantitative assessment of the bacterial load

Dmitry A. Verbenko*, Arfenya E. Karamova, Victoria S. Solomka, Alexey A. Kubanov, Dmitry G. Deryabin

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

Aim. To develop a method for coamplification of single-copy genes and repetitive elements of the *Mycobacterium leprae* genome in the analysis of clinical material from leprosy patients with an assessment of the clinical significance of the study results.

Materials and methods. Skin scarification and biopsy samples from patient R. with a diagnosis of “A30.5 Leprosy. Multibacillary form. Lepromatous type. Active stage” were used as empirical material for the study. A search for *M. leprae* DNA in the clinical material was performed by the method of real-time PCR (RT-PCR) using primers and hydrolysis probes for the single-copy species-specific genes *rpoB* (encodes the β -subunit of bacterial RNA polymerase), *sodA* (encodes the superoxide dismutase enzyme) and *mntH* (encodes the manganese transport protein), as well as for *RLEP* — the non-coding repetitive element of the genome.

Results. Using various RT-PCR assays, consistent results were obtained concerning the presence or absence of *M. leprae* DNA in the studied clinical samples. The high sensitivity of PCR was confirmed for the detection of the repetitive element *RLEP* compared to the single-copy genes *rpoB*, *sodA* and *mntH*, which consists in reducing the number of amplification cycles (Ct) needed for exceeding the threshold fluorescence value of hydrolysis probes and leading to the maximum intensity of the fluorescence signal. When constructing standard graphs for calibrating the accumulation of a fluorescent signal for simultaneously analyzed portions of the *M. leprae* genome in dilutions from 1 to 1,000, significant differences in the results of co-amplification were noted depending on the quantitative presence of the DNA being detected.

Conclusion. Coamplification of *M. leprae* genome sections with varying degrees of copy number variation by the RT-PCR method provides for effective detection of the *M. leprae* DNA in clinical material and forms a basis for a quantitative assessment of the bacterial load in skin scarification and biopsy samples.

Keywords: *Mycobacterium leprae*, leprosy, laboratory diagnostics, RT-PCR, *sodA*, *mntH*, *rpoB*, *RLEP*

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

Funding: the study was carried out under the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (State task No. 056-00015-18-00 for 2018, the planning period 2019 and 2020).

For citation: Verbenko D. A., Karamova A. E., Solomka V. S., Kubanov A. A., Deryabin D. G. Coamplification of *Mycobacterium leprae* genome sections by real-time PCR: Detection of the pathogen and the possibility of a semi-quantitative assessment of the bacterial load. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(6):22–28.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-22-28>

Введение

Лепра (болезнь Гансена) — медленно развивающийся хронический гранулематоз, вызываемый бактериями *Mycobacterium leprae* и ведущий к глубоким поражениям кожи, периферической нервной системы, иногда передней камеры глаза, верхних дыхательных путей выше гортани, яичек, а также кистей и стоп [1–4]. В зависимости от особенностей клинического течения в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют две формы лепры: туберкулоидную (А30.1) и лепроматозную (А30.5) с тремя промежуточными стадиями: пограничной туберкулоидной (А30.2), пограничной (А30.3) и пограничной лепроматозной (А30.6) [3]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от количества поражений кожи, бактериоскопического индекса и выраженности поражения нервных стволов случаи лепры принято дополнительно подразделять на олиго- и мультибациллярные [4].

Несмотря на многолетнюю историю исследования этого заболевания, диагностика лепры по-прежнему в значительной степени основывается на так называемых ключевых клинических признаках, что эффективно только при наличии развернутой картины заболевания и не позволяет проводить его раннюю диагностику [1, 5]. Являющийся базовым в классической лабораторной диагностике микроскопический метод, ориентированный на обнаружение кислотоустойчивых бактерий после окраски по Цилю — Нильсену с расчетом «бактериоскопического индекса» (БИН), в настоящее время подвергается справедливой критике, так как не позволяет дифференцировать *M. leprae* от других представителей рода *Mycobacterium*, а также требует присутствия искомого микроорганизма в достаточно высоком титре (от 10⁴ клеток на 1 грамм ткани и более) [5]. Не оправдал своих ожиданий и серологический анализ, основанный на обнаружении специфических антигенов *M. leprae*: фенольного гликолипида 1 (PGL-1), его синтетического дисахарида NDO-BSA, диагностического антигена NDO-LID и природного дисахарида лепры IDRI. В частности, опыт его использования позволил обнаружить не более 40 % случаев олигобациллярной лепры, что объясняется связью уровня антител с интенсивностью воздействия патогена на хозяина [6–8].

Поскольку *M. leprae* являются некультивируемыми и не могут быть выращены на искусственных питательных средах, единственной группой лабораторных технологий, обеспечивающих чувствительное и специфическое выявление данного микроорганизма как условия постановки обоснованного клинического диагноза, являются методы амплификации нуклеиновых кислот, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР) [9–14]. В ее основу положено обнаружение видоспецифичных (отсутствующих у других представителей рода *Mycobacterium*) последовательностей ДНК, относящихся к однокопийным (*sodA*) или многокопийным (*16S rRNA*) генам. Другой известной «мишенью» для ПЦР являются некодирующие повторяющиеся элементы — *RLEP*, присутствующие в геноме *M. leprae* в количестве нескольких десятков копий. В этой связи эффективность ПЦР с использованием *RLEP* превосходит таковую при амплификации однокопийных генов [14] и достигает 73 % даже у больных лепрой с нулевым бактериоскопическим индексом [15].

Дальнейшее развитие метода связано с разработкой мультиплексных вариантов ПЦР, на основе

одновременной амплификации нескольких видоспецифичных участков генома *M. leprae*, позволяющих повысить надежность обнаружения патогена в клинических образцах, а также решить дополнительные аналитические задачи, в частности связанные с оценкой бактериальной обсемененности пораженных тканей в динамике лечения. В этой связи целью настоящего исследования явилась разработка метода коамплификации однокопийных генов и повторяющихся элементов генома *M. leprae* при анализе клинического материала от больных лепрой с оценкой клинической значимости результатов подобного исследования.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы скарификатов кожи, носовой слизи и кожных биоптатов, полученные от пациентки Р., 1967 г. р., жительницы Астраханской области, проходящей лечение на базе Сергиево-Посадского филиала ГНЦДК Минздрава РФ. Диагноз «А30.5 Лепра. Мультибациллярная форма. Лепроматозный тип. Активная стадия», основанный на данных клинического осмотра и результатах бактериоскопического исследования, был первоначально поставлен в ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России 25.09.2015.

Образцы клинического материала гомогенизировали с использованием автоматической шаровой мельницы TissueLyser II (Qiagen, Германия), после чего выделение ДНК проводили с использованием набора «Проба-НК» («ДНК-технология», Россия) согласно протоколу производителя. Концентрацию полученных препаратов ДНК анализировали на спектрофотометре NanoVue 2000 (General Electric, Франция), выражая величину нг/мкл.

Для обнаружения генетического материала *M. leprae*, включающего однокопийные гены *sodA* (кодирует фермент супероксиддисмутазу) и *mntH* (кодирует белок марганцевый транспортер), а также некодирующий многокопийный элемент генома — *RLEP*, использовали оригинальные праймеры и гидролизующиеся зонды, последовательности которых приведены в таблице 1. Для анализа однокопийного гена *rpoB* (кодирует β-субъединицу бактериальной РНК-полимеразы) использовали коммерчески доступный набор Leprosy Genesiq Standard kit (Genesiq, Великобритания).

Исследование методом ПЦР в реальном времени (РТ-ПЦР) проводили с использованием прибора StepOne5 (Applied Biosystems, США). Амплификацию проводили по программе, включающей плавление ДНК и активацию полимеразы в течение 5 минут и последующими 40 циклами, включающими отжиг праймеров при 60 °С (с одновременной детекцией флуоресценции) в течение минуты и плавление смеси при 95 °С в течение 15 секунд. Все серии экспериментов проводили в присутствии отрицательного контроля (содержащие деионизированную воду вместо ДНК), а также положительного контроля для повторяющегося участка генома лепры *RLEP*, содержащего искусственно синтезированный эквивалент количества 1000 копий анализируемого участка ДНК. Считывание флуоресценции проводилось для проб *RLEP* и *rpoB* по каналу FAM, для проб *sodA* и *mntH* — по каналу VIC. Анализ результатов РТ-ПЦР проводили одновременно по каналам VIC и FAM, внося в анализируемые пробы по одной из смесей праймеров и гидролизующихся проб с каждым красителем.

Таблица 1. Последовательности праймеров и флуоресцентных зондов, использованных для выявления ДНК *M. leprae* методом ПЦР в реальном времени
 Table 1. The sequence of primers and fluorescent probes used to detect *M. leprae* DNA by real-time PCR

Целевые гены и элементы генома	Праймеры и зонды*	Последовательность 5'–3'
<i>RLEP</i>	1	GCAGCAGTATCGTGTAGTGAA
	2	CGCTAGAAGGTTGCCGTAT
	3	FAM-CGCGGACGGCCGGATCATCGA-BHQ1
<i>mntH</i>	1	GCTTACGTCCAGTTTCTTCGT
	2	CCAGCAGTACGCTTTCGGTT
	3	VIC-CGACGCCCTACCCGAAGACAT-BHQ1
<i>sodA</i>	1	ACGTCAACCACTCCATCTGGT
	2	CGTTTCATCAATGTCAGTGGCTA
	3	VIC-CCTCTCTCCGAACGGTGGCGAT-BHQ1

Примечание: * Обозначения: 1 — прямой праймер, 2 — обратный праймер, 3 — гидролизующийся зонд.
 Note: * Designations: 1 — forward primer, 2 — reverse primer, 3 — hydrolysis probe.

Построение стандартных графиков калибровки накопления флуоресцентного сигнала гидролизующихся зондов к одновременно анализируемым участкам генома *M. leprae* проведено при использовании разведений от 1000 до 1.

Результаты и обсуждение

При анализе восьми клинических образцов генетический материал *M. leprae* обнаружен в трех из них:

двух скарификатах и одном кожном биоптате. Типичные графики изменения интенсивности флуоресцентного сигнала в ходе проведения РТ-ПЦР представлены на рисунке 1. Результаты ПЦР в каждой серии экспериментов охарактеризованы значением *Ct* (англ. threshold cycle) — величиной цикла, на котором кривая накопления флуоресцентного сигнала начинает превышать пороговый уровень, автоматически рассчитываемый

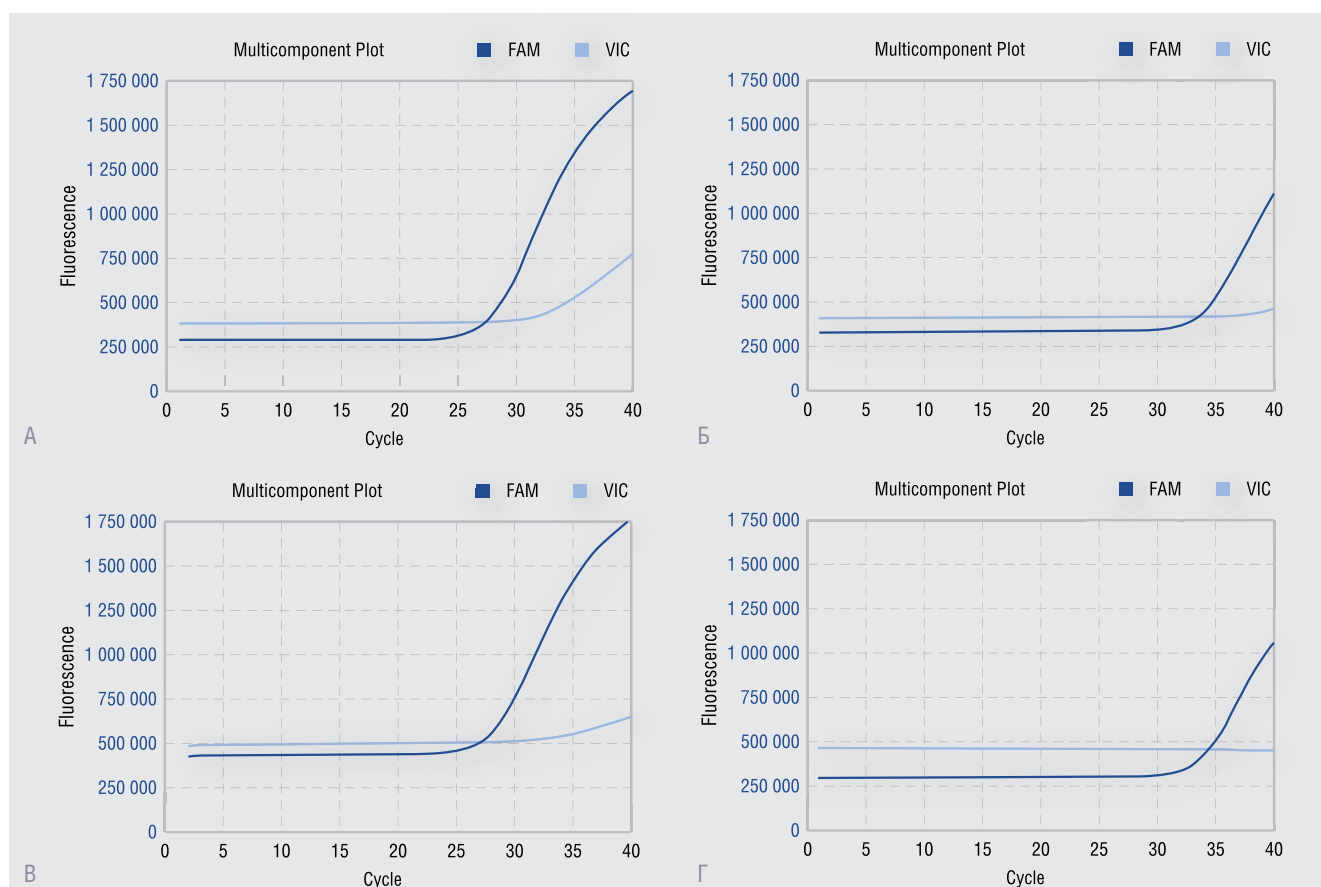


Рис. 1. Графики интенсивности флуоресцентного сигнала в зависимости от количества циклов ПЦР при одновременной амплификации *RLEP* (показаны синим) и участка однокопийного гена (показаны голубым) *Mycobacterium leprae*. Коамплификация *RLEP* и *sodA* (А, Б), коамплификация *RLEP* и *mntH* (В, Г) для разных концентраций (А, Б — образец кожного биоптата с высокой концентрацией микобактерий лепры; В, Г — образец скарификата, содержащий следовые количества микобактерий)
 Fig. 1. Fluorescence signal intensity versus the number of PCR cycles with simultaneous amplification of *RLEP* (shown in blue) and a single-copy gene region (shown in light blue) of *M. leprae*. Co-amplification of *RLEP* and *sodA* (A, B); co-amplification of *RLEP* and *mntH* (B, G) for various concentrations (A, B — skin biopsy sample with a high concentration of *M. leprae*; B, G — scarification sample containing trace amounts of the mycobacteria)

программным обеспечением прибора StepOne5 и косвенно характеризующий интенсивность амплификации анализируемого геномного участка (табл. 2).

На основе полученного результата констатировано значительное уменьшение количества циклов амплификации, необходимых для достижения порогового уровня флуоресценции с использованием праймеров и зонда к повторяющемуся участку генома *RLEP*, в сравнении с однокопийными генами. При этом, несмотря на более высокий абсолютный уровень порогового уровня флуоресценции для пробы с *RLEP*, определенные значения *Ct* находились в диапазоне 24,3–31,3, что на 6–10 циклов превышало аналогичные значения в пробах с *rpoB*, *sodA* и *mntH*. Объяснением данного факта, как и максимальной интенсивности достигаемого сигнала флуоресценции в пробах к *RLEP*, должна служить высокая копияность определяемого участка генома, в каждой клетке *M. leprae* предоставляющего множественные сайты для отжига праймеров и гидролизующих зондов. Одновременно следует отметить, что системы амплификации однокопийных генов также выявили наличие ДНК *M. leprae* во всех «положительных» образцах (за исключением амплификации однокопийного гена *sodA* в образце № 4). При этом сопоставление значений *Ct* однокопийных генов указывает на приблизительно равную интенсивность амплификации генов *sodA* и *mntH*, вне зависимости от концентрации ДНК в анализируемых пробах. На этом фоне чувствительность РТ-ПЦР при использовании коммерческого набора Leprosy Genesiq Standart kit (Genesiq, Великобритания), использующего праймеры и зонд к гену *rpoB*, оказалась самой низкой даже при сравнении с пробой на *mntH*, имеющей тот же уровень пороговой флуоресценции.

Другим важным наблюдением является существенный разброс значений *Ct*, определенных в клинических образцах с вероятно различной бактериальной обсемененностью: высокой (№ 9, биоптат) и низкой (№ 4 и 8, скарификаты). Тем самым полученные результаты указывают на перспективу коампликации участков генома *M. leprae* с разной степенью копияности в ка-

честве полуколичественного теста на бактериальную обсемененность, в нашем предыдущем исследовании [14] подтвержденную результатами определения бактериоскопического индекса (БИН), а в настоящей работе иллюстрируемую данными калибровки накопления флуоресцентного сигнала (табл. 3). Так, при построении стандартных графиков калибровки накопления флуоресцентного сигнала к одновременно анализируемым участкам генома *M. leprae* в разведениях от 1 до 1000, с одной стороны, продемонстрированы четкие различия результатов коампликации в зависимости от количественного присутствия детектируемой ДНК (угол наклона графика), а с другой — очень высокая степень сопряжения между ними, характеризующая значениями параметра R^2 от 0,966 до 1,0, обосновывающая возможность одновременного анализа одно- и многокопийных участков генома *M. leprae* в широком диапазоне тестируемых концентраций (а значит, и при значительных вариациях бактериальной обсемененности).

Принимая во внимание нестабильную амплификацию однокопийного гена *sodA* и низкую чувствительность теста на *rpoB*, лучшим выбором представляется система *RLEP-mntH*. При высоких показателях бактериальной обсемененности РТ-ПЦР с ее использованием отражает наличие патогена в виде $Ct < 33$ по двум каналам флуоресценции FAM (*RLEP*) и VIC (*mntH*), при сниженных — как высокий уровень сигнала по каналу FAM и низкий — по каналу VIC ($Ct = 33–36$), а в случае следовых количеств присутствия патогена — только через сигнал по каналу FAM.

Тем самым результаты проведенного исследования продолжают и развивают представления о возможности совершенствования лабораторной диагностики лепры на основе использования мультиплексной ПЦР, в одном исследовании детектирующей несколько фрагментов генома его возбудителя. Примером может служить использование псевдогенов *ML1545*, *ML2180* и *ML2179*, обеспечивающих 75,61 % положительных результатов, а также увеличение процента обнаружения при олигобациллярной лепре с 22,2 до 80,3 % при использовании

Таблица 2. Результаты амплификации (*Ct*) видоспецифичных участков генома *M. leprae* с разной степенью копияности
Table 2. Amplification results (*Ct*) of species-specific sections of the *M. leprae* genome with varying degrees of copy number

№ и характеристика образца клинического материала	Концентрация ДНК в образце, нг/мкл	Анализируемые участки генома			
		<i>RLEP</i>	<i>sodA</i>	<i>mntH</i>	<i>rpoB</i>
4 (скарификат кожи локтя)	26,5	31,3	>40	35	38
8 (скарификат кожи ягодицы)	12	29,4	35,2	35	36
9 (кожный биоптат колена)	125,5	24,3	30,22	31	34
Пороговый уровень флуоресценции		14356	8957	5222	5183

Таблица 3. Характеристики графиков стандартных разведений (от 1 до 1000) при коампликации участков генома *M. leprae* с разной степенью копияности
Table 3. Characteristics of the plots standard dilutions (from 1 to 1,000) during co-amplification of *M. leprae* genome sections with varying degrees of copy number

Коамплифицируемые фрагменты генома <i>M. leprae</i>	Канал детекции	Угол наклона графика	Значение параметра R^2	Эффективность
RLEP/sodA	<i>RLEP</i> /FAM	–3,34	0,998	99,5
	<i>sodA</i> /VIC	–3,58	0,966	90,2
RLEP/mntH	<i>RLEP</i> /FAM	–3,2	1	105,6
	<i>mntH</i> /VIC	–3,3	1	101,5

других маркеров генома *M. leprae* [17, 18]. В свою очередь, наиболее близкой к нашей разработке является мультиплексная РТ-ПЦР, анализирующая одновременно три участка генома возбудителя лепры: *RLEP*, *16S rRNA* и *sodA* и нацеленная на раннюю диагностику заболевания [11]. В то время как индивидуальный предел детекции очищенной ДНК *Mycobacterium leprae* составил 10^{-8} $\mu\text{г}/\mu\text{л}$ для *RLEP* и 10^{-6} $\mu\text{г}/\mu\text{л}$ для *16S rRNA* и *sodA*, одновременное использование трех участков генома повысило предел детекции до 10^{-9} $\mu\text{г}/\mu\text{л}$, что значитель-

но повышает чувствительность обнаружения патогена (более чем 93 %).

Для окончательных выводов о чувствительности и диапазонах определения бактериальной обсеменности клинического материала с использованием предлагаемой нами и известных из литературы технологий коампликации, а также связи результатов РТ-ПЦР со статусом олиго- или мультибациллярности необходимо проведение дальнейших исследований на расширенной выборке пациентов. ■

Литература/References

- Fischer M. Leprosy — an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(8):801–827.
- Ridley D. S., Jopling W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34(3):255–273.
- МКБ 10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Версия: 2019. [ICD 10 — International Classification of Diseases, 10th edition. Version: 2019. (In Russ.)]. <https://mkb-10.com/index.php?pid=174>
- World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, Global Leprosy Programme. Global leprosy strategy 2016–2020: monitoring and evaluation guide accelerating towards a leprosy-free world. New Delhi: WHO Regional Office for South East Asia; 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254907/9789290225492>
- Образцова О. А. Молекулярно-биологические методы исследования в лабораторной диагностике лепры: эпидемиологический анализ, генетические детерминанты резистентности к антимикробным препаратам. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;6:34–40. [Obraztsova O. A. Molecular biological research methods in laboratory diagnostics of leprosy: Epidemiological analysis, genetic determinants of antimicrobial resistance. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;6:34–40. (In Russ.)]
- Cho S. N., Yanagihara D. L., Hunter S. W., Gelber R.H., Brennan P. J. Serological specificity of phenolic glycolipid 1 from *M. leprae* and use in serodiagnosis of leprosy. *Infect Immun.* 1983;41(3):1077–1083.
- Duthie M. S., Balagon M. F., Maghanoy A., Orcullo F. M., Cang M., Dias R. F. et al. Rapid quantitative serological test for detection of infection with *Mycobacterium leprae*, the causative agent of leprosy. *J Clin Microbiol.* 2014;52(2):613–619.
- Fujiwara T., Hunter S. W., Cho S. N., Aspinall G. O., Brennan P. J. Chemical synthesis and serology of the disaccharides and trisaccharides of phenolic glycolipid antigen from leprosy bacillus and preparation of a disaccharide protein conjugate for serodiagnosis of leprosy. *Infect Immun.* 1984;43(1):245–252.
- Santos A. R., De Miranda A. B., Sarno E. N., Suffys P. N., De-grave W. M. Use of PCR-mediated amplification of *Mycobacterium leprae* DNA in different types of clinical samples for the diagnosis of leprosy. *J Med Microbiol.* 1993;39(4):298–304.
- Martinez A. N., Talhari C., Moraes M. O., Talhari S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis. From the laboratory to the clinic. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(4):e2655. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002655
- Pathak V. K., Singh I., Turankar R. P., Lavania M., Ahuja M., Singh V. et al. Utility of multiplex PCR for early diagnosis and household contact surveillance for leprosy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;95(3):114855. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.06.0078
- Turankar R. P., Pandey S., Lavania M., Singh I., Nigam A., Darlong J. et al. Comparative evaluation of PCR amplification of *RLEP*, *16S rRNA*, *rpoT* and *SodA* gene targets for detection of *Mycobacterium leprae* DNA from clinical and environmental samples. *Int J Mycobacteriol.* 2015;4(1):54–59.
- Azevedo M. C., Ramuno N. M., Fachin L. R., Tassa M., Rosa P. S., Belone A. F. et al. qPCR detection of *Mycobacterium leprae* in biopsies and slit skin smear of different leprosy clinical forms. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(1):71–78. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.09.017
- Образцова О. А., Вербенко Д. А., Карамова А. Э., Семенова В. Г., Кубанов А. А., Дерябин Д. Г. Совершенствование ПЦР-диагностики лепры путем амплификации видоспецифичного повторяющегося фрагмента генома *Mycobacterium leprae*. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63(8):511–516. [Obraztsova O. A., Verbenko D. A., Karamova A. E., Semenova V. G., Kubanov A. A., Deryabin D. G. Improving the PCR diagnostics of leprosy by amplification of a species-specific repeating fragment of the *Mycobacterium leprae* genome. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2018;63(8):511–516. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-8-511-516
- Woods S. A., Cole S. T. A family of dispersed repeats in *Mycobacterium leprae*. *Mol Microbiol.* 1990;4:1745–1751.
- Martinez A. N., Lahiri R., Pittman T. L., Scollard D., Truman R., Moraes M.O. et al. Molecular determination of *Mycobacterium leprae* viability by use of real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2009;47(7):2124–2130.
- Chaitanya V. S., Cuello L., Das M., Sudharsan A., Ganesan P., Kanmani K. et al. Analysis of a novel multiplex polymerase chain reaction assay as a sensitive tool for the diagnosis of indeterminate and tuberculoid forms of leprosy. *Int J Mycobacteriol.* 2017;6(1):1–8.
- Banerjee S., Sarkar K., Gupta S., Mahapatra P. S., Gupta S., Guha S. et al. Multiplex PCR technique could be an alternative approach for early detection of leprosy among close contacts: a pilot study from India. *BMC Infect Dis.* 2010;10:252.

Информация об авторах

Дмитрий Анатольевич Вербенко* — к.б.н., и. о. заведующего отделом лабораторной диагностики ИППП и дерматозов Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: verbenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>

Арфеня Эдуардовна Карамова — к.м.н., заведующий отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Виктория Сергеевна Соломка — д.б.н., заместитель директора по научной работе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и. о. директора Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Дмитрий Геннадьевич Дерябин — д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>

Information about the authors

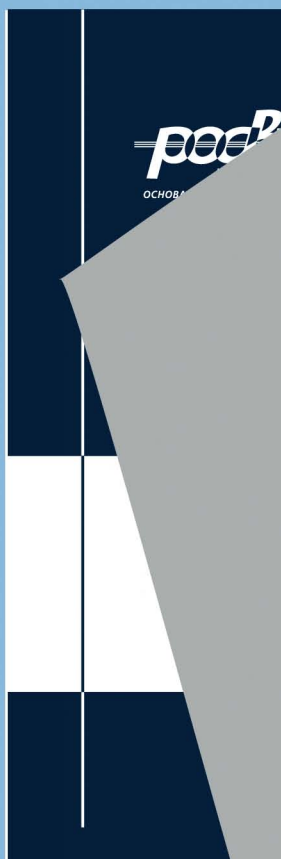
Dmitry A. Verbenko* — Cand. Sci. (Biol.), Acting Head, Department of the Laboratory Diagnostics of STIs and Dermatoses, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: verbenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>

Arfenya E. Karamova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Victoria S. Solomka — Dr. Sci. (Biol.), Deputy Director for Research, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Dmitry G. Deryabin — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of the Laboratory Diagnostics of STIs and Dermatoses, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2020 года

в каталоге агентства
«Роспечать»

«Газеты. Журналы»
во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-29-36>

Молекулярное типирование и устойчивость к макролидным антибиотикам у российских клинических изолятов *Treponema pallidum*: данные 2018–2019 гг.

Соломка В. С.¹, Комягина Т. М.¹, Честков А. В.^{1*}, Обухов А. П.², Дерябин Д. Г.¹

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии

Министерства здравоохранения Российской Федерации

107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБУЗ Республики Тыва «Республиканский кожно-венерологический диспансер»

667000, Российская Федерация, г. Кызыл, ул. Щетинкина-Кравченко, д. 66

Молекулярное типирование *Treponema pallidum*, основанное на исследовании переменных генов *arp*, *tp11* и *tp0548*, является международно признанным методом анализа эпидемиологии сифилиса, в том числе позволяющим осуществлять мониторинг антибиотикорезистентных вариантов возбудителей этого заболевания.

Цель: охарактеризовать молекулярные субтипы *T. pallidum*, изолированные из клинического материала от больных сифилисом в 2018–2019 гг., оценить наличие у них известных генетических детерминант антибиотикорезистентности, а также сопоставить полученные результаты с известными российскими и зарубежными данными.

Материалы и методы. Исследованы 64 клинических изолята *T. pallidum*, полученных из 10 субъектов Российской Федерации: Астраханской, Иркутской, Калужской, Новосибирской и Омской областей, Ставропольского края, республик Саха (Якутия), Тывы и Чувашии, Москвы. Вариабельность гена *arp* оценена по количеству внутренних тандемных повторов из 60 пар оснований методом ПЦР. Вариабельность генов *tp11* оценена на основе полиморфизма длины фрагментов рестрикции. Нуклеотидная последовательность переменного участка гена *tp0548* длиной 84 пар оснований (позиции 131–215), а также генетические детерминанты устойчивости к макролидам в гене *23S rRNA* исследованы методом капиллярного секвенирования.

Результаты. В 9 из 10 обследованных субъектов Российской Федерации установлено абсолютное превалирование молекулярного субтипа *T. pallidum* 14 d/f, составившего 93,75 % общего количества клинических изолятов, что согласуется данными о его устойчивом доминировании на протяжении 2011–2017 гг. Наиболее распространенный в странах Западной Европы молекулярный субтип *T. pallidum* 14 d/g обнаружился в Калужской и Омской областях, формируя 4,69 % общей численности анализируемой выборки. Спорадически, но стабильно встречающийся на протяжении многолетнего мониторинга молекулярный субтип *T. pallidum* 14 b/f был представлен единичным клиническим изолятом (1,56 %), поступившим из Республики Тыва. Генетическая замена A2058G в гене *23S rRNA*, обуславливающая развитие резистентности к макролидам, детектирована у 2 из 60 клинических изолятов молекулярного субтипа 14 d/f, поступивших из Московской и Омской областей, будучи характерной для всех (3 из 3) представителей молекулярного субтипа 14 d/g. В целом в 2018–2019 гг. резистентность к макролидам констатируется у 7,81 % современных российских клинических изолятов *T. pallidum*, что превышает установленный ВОЗ пороговый уровень, позволяющий рекомендовать лекарственное средство для терапии ИППП.

Выводы. Современная молекулярная эпидемиология сифилиса в Российской Федерации характеризуется доминированием молекулярного субтипа *T. pallidum* 14 d/f, что существенно отличает локальную популяцию от таковых в сопредельных государствах Европы и Азии. Продолжающееся распространение детерминант резистентности к макролидам заставляет с осторожностью относиться к использованию этой группы лекарственных средств для терапии сифилиса и является аргументом в пользу соответствующего пересмотра действующих клинических рекомендаций.

Ключевые слова: *T. pallidum*, молекулярное типирование, *arp*, *tp11*, *tp0548*, устойчивость к макролидам, *23S rRNA*

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

Финансирование: исследование выполнено в рамках Государственного задания ФГБУ ГНЦДК Минздрава России ГЗ № 056-00138-19-00 на 2019 г. и плановый период 2018–2020 гг.

Для цитирования: Соломка В. С., Комягина Т. М., Честков А. В., Обухов А. П., Дерябин Д. Г. Молекулярное типирование и устойчивость к макролидным антибиотикам у российских клинических изолятов *Treponema pallidum*: данные 2018–2019 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):29–36.

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-29-36>



Molecular typing of *T. pallidum* clinical isolates and their resistance to macrolides in the Russian Federation during 2018–2019

Victoria S. Solomka¹, Tatyana M. Komyagina¹, Alexander V. Chestkov^{1*}, Andrey P. Obukhov², Dmitry G. Deryabin¹

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

² Republican Skin and Venereologic Dispensary of Republic of Tuva
Schetinkina-Kravchenko str., 66, Kyzyl, 667000, Russian Federation

Based on *arp*, *tp11* and *tp0548* genes variability molecular typing of *Treponema pallidum* is a worldwide method for syphilis epidemiology analysis, including the ability to monitor antimicrobial-resistant variants of the causative agents of the disease.

The aim of the study is to characterize the molecular subtypes of *T. pallidum* isolated from syphilis patients' clinical material in 2018–2019, to assess the known antibiotic resistance determinants presence, and to compare the results with known Russian and foreign data.

Materials and methods. 64 *T. pallidum* clinical isolates obtained from 10 regions of the Russian Federation: Astrakhan, Irkutsk, Kaluga, Moscow, Novosibirsk and Omsk regions, the Stavropol Territory, the Republic of Sakha (Yakutia), Tuva and Chuvashia were studied. The *arp* gene variability was estimated by the number of internal tandem repeats from 60 base pairs analyzed by PCR. The variability of *tp11* genes was based on the restriction fragment length polymorphism. The nucleotide sequence of the *tp0548* gene with a length of 84 base pairs (positions 131–215) variable region, as well as the genetic determinants of macrolide resistance in the *23S rRNA* gene, were studied by capillary sequencing.

Results. 14 *d/f* molecular subtype of *T. pallidum* was absolutely prevalent in 9 of 10 examined subjects of the Russian Federation, taking 93.75 % of the total number of clinical isolates, and it was consistent with data on its stable dominance over 2011–2017. The most common in Western Europe molecular subtype of *T. pallidum* 14 *d/g* was found in the Kaluga and Omsk regions, taking 4.69 % of the analyzed samples. The molecular subtype of *T. pallidum* 14 *b/f*, sporadically but stably occurring over the many years of monitoring, was represented by a single clinical isolate (1.56 %) from the Republic of Tuva. A2058G *23S rRNA* mutation causing resistance to macrolides was detected both in all (3 of 3) representatives molecular subtype 14 *d/g* and in 2 of 60 clinical isolates molecular subtype 14 *d/f* (from Moscow and Omsk region). In fact, the resistance to macrolides was found in 7.81 % *T. pallidum* Russian clinical isolates found during 2018–2019, that exceeds the WHO threshold level allowing to recommend a drug for the STI treatment.

Conclusion. The contemporary molecular epidemiology of syphilis in the Russian Federation is characterized by the dominance of the molecular subtype *T. pallidum* 14 *d/f*, and significantly distinguishes the local population from those in the neighboring states of Europe and Asia. The continued spread of the determinants of resistance to macrolides makes us cautious about the use of this group of drugs for the treatment of syphilis and is an argument in favor of an appropriate review of current clinical recommendations.

Keywords: *T. pallidum*, molecular typing, *arp*, *tp11*, *tp0548*, macrolide resistance, *23S rRNA*

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

Funding: the study has been conducted within the framework of the State Program № 056-00138-19-00 for the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation, for 2019 and the planning period of 2018–2020.

For citation: Solomka V. S., Komyagina T. M., Chestkov A. V., Obukhov A. P., Deryabin D. G. Molecular typing of *T. pallidum* clinical isolates and their resistance to macrolides in the Russian Federation during 2018–2019. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(6):29–36. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-29-36>

Введение

Методы молекулярно-генетического типирования, выявляющие штаммовую (внутривидовую) вариабельность бактериальных патогенов, с начала XXI века стали востребованным инструментом проведения эпидемиологических исследований [1]. Сказанное в полной мере относится к возбудителю сифилиса *Treponema pallidum*, невозможность культивирования которого на искусственных питательных средах определила роль молекулярно-генетического типирования как единственного эффективного средства анализа структуры его глобальной и локальных популяций [2].

Возможность молекулярно-генетического типирования *T. pallidum* базируется на наличии в геноме данного микроорганизма ряда вариабельных генов, в отличие от большинства других (консервативных), имеющих множественные нуклеотидные полиморфизмы или даже протяженные участки, неидентичные у отдельных представителей данного вида. Так подобная вариабельность оказывается характерной для гена *arp* (от англ. acidic repeat protein). Его внутренний участок может содержать от 4 до 24 tandemных повторов из 60 пар оснований [3], по количеству которых идентифицированному молекулярному субтипу присваивается соответствующее цифровое обозначение. В свою очередь, вариабельность генов подсемейства *tpr* II (от англ. *Treponema pallidum* repeat) определяется рядом нуклеотидных полиморфизмов, изменяющих количество и/или расположение сайтов узнавания T/ТАА для эндонуклеаз, что может быть выявлено методом анализа полиморфизма длины фрагментов рестрикции с присвоением характерному паттерну одного из буквенных обозначений: *a*, *b*, *c*, *d*, *e* и т. д. [4]. Кроме того, достаточной изменчивой оказалась внутренняя последовательность гена *tp0548* длиной 84 пары оснований (позиции 131–215), различные варианты которой также получили буквенные обозначения [5]. Соответственно итоговый результат молекулярно-генетического типирования отдельного клинического изолята выражается тройным цифровым и буквенным обозначением (например, 14 *a/a*), характеризующим обнаруженные у него варианты генов *arp*, *tprII* и *tp0548*. Описанный выше подход продемонстрировал свою высокую дискриминирующую эффективность, после чего был поддержан Center for Disease Control and Prevention (США) и получил широкое распространение при анализе молекулярной эпидемиологии сифилиса во всем мире [6].

Связанной задачей является идентификация основных молекулярных субтипов *T. pallidum*, несущих детерминанты устойчивости к антимикробным препаратам. При этом наиболее хорошо документированной является резистентность к макролидам, определяемая мутациями в основной «мишени» для данной группы антибиотиков — пептидил-трансферазном центре в V домоне молекулы 23 rRNA [7].

Первый опыт подобного молекулярного типирования *T. pallidum*, изолированных на территории Российской Федерации, был получен в 2011–2012 гг. [8]. Результатом исследования 190 клинических изолятов стало обнаружение 10 молекулярных субтипов, среди которых доминирующим являлся 14 *d/f* (91,03 %), в то время как детерминанта резистентности к макролидам была обнаружена только у 0,44 % изолятов. Развитием данного направления явилось проведенное

в 2013–2016 гг. исследование молекулярной эпидемиологии *T. pallidum* в Республике Тыва, традиционно характеризующейся высокими уровнями заболеваемости сифилисом, в 4,4–6,1 раза превышающей средние показатели по Российской Федерации [9]. При этом среди семи выявленных субтипов возбудителя сифилиса доминирующим на протяжении всего периода наблюдения по-прежнему являлся 14 *d/f* (90,1 %), что позволило констатировать генетическую близость популяций *T. pallidum* в Республике Тыва и Российской Федерации при их выраженном отличии от таковых в КНР и странах Западной Европы. В свою очередь, мутацию A2058G в гене *23S rRNA*, определяющую устойчивость к макролидам, имели 2,4 % представителей локальной популяции *T. pallidum* [10]. Наконец, проведенное в 2014–2017 гг. общероссийское исследование генетических детерминант антибиотикорезистентности с анализом их представительства у отдельных молекулярных вариантов *T. pallidum* продемонстрировало наличие мутации A2058G у 2,5 % клинических изолятов, преимущественно относящихся к «минорным» субтипам 14 *b/f*, 14 *b/g* и 14 *d/g* при спорадическом обнаружении у доминирующего молекулярного субтипа 14 *d/f* [11].

Целью настоящего исследования явилась молекулярно-генетическая характеристика современных (2018–2019 гг.) клинических изолятов *T. pallidum*, предусматривающая сопоставление полученных результатов с известными российскими и зарубежными данными о молекулярной эпидемиологии сифилиса.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились 64 клинических изолята *T. pallidum*, поступивших в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с января 2018 по ноябрь 2019 г. из 10 субъектов Российской Федерации: Астраханской, Иркутской, Калужской, Новосибирской и Омской областей, Ставропольского края, республик Саха (Якутия), Тывы, Чувашии и Москвы (рис. 1). Исследуемый материал представлял собой отделяемое шанкров, серозную жидкость эрозивных и язвенных высыпных элементов кожи и слизистых оболочек, полученные от пациентов с клинически подтвержденными диагнозами «Первичный сифилис половых органов» (A51.1 по МКБ-10), «Первичный сифилис других локализаций» (A51.2), «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек» (A51.3). Возрастно-половая характеристика пациентов: мужчины — 58,1 %, средний возраст — 27 лет; женщины — 41,9 %, средний возраст — 28 лет.

Выделение ДНК из образцов клинического материала проводили с использованием набора реагентов «Проба-НК» («ДНК-технология», Россия), после чего наличие генетического материала *T. pallidum* подтверждали методом ПЦР с праймерами к гену *poIA* (регион 1156–1531 пара оснований), кодирующему видоспецифическую ДНК-полимеразу I данного микроорганизма [12].

Первичную амплификацию генов *arp*, *tprII* и *tp0548*, используемых в системе молекулярного типирования *T. pallidum*, а также гена *23S rRNA*, значимого для развития резистентности к макролидам, осуществляли с использованием ДНК-амплификатора DNA Engine Dyad Peltier Thermal Cycler (Bio-Rad, США) с использованием праймеров и в соответствии процедурами, описанными нами ранее [9, 11].



Результат амплификации гена *arp*, отражающий количество имеющихся в его внутреннем участке тандемных 60-нуклеотидных повторов, оценивали при электрофорезе в 2%-ном агарозном геле при 70 V в течение 3 часов относительно маркеров молекулярных масс GeneRuler 100 bp Plus DNA Ladder (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием системы гель-документирования VersaDoc MP 4000 System (Bio-Rad, США) и программного обеспечения Quantity One 1-D Analysis Software.

Ампликоны генов *tp11* дополнительно фрагментировались с использованием эндонуклеазы *Tru9 I* (НПО «СибЭнзим», Россия) с сайтом узнавания T/TAA, аналогичным таковому у рестриктазы *Mse I*, использованной в оригинальной схеме Pillay и соавт. [4], после чего электрофоретическую подвижность продуктов рестрикции анализировали в 2%-ном агарозном геле с последующим определением их соответствия одному из возможных паттернов с соответствующим буквенным обозначением.

Ампликоны гена *tp0548* использовали для повторной ПЦР с мечеными терминирующими нуклеотидами из набора реагентов Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США), после чего продукты реакции разделяли методом капиллярного электрофореза на приборе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с помощью программного обеспечения 3730 Data Collection v 3.0. Полученные первичные данные обрабатывали в программе Sequencing Analysis 5.3.1. После расшифровки нуклеотидных последовательностей и последующего выравнивания участка гена *tp0548* на референсные сиквенсы с помощью программы Mega 6 им присваивали буквенные обозначения, соответствующие определенному молекулярному субтипу.

Аналогичным образом анализировали ампликоны гена *23S rRNA*, после чего в целевом фрагменте

исследуемого гена, соответствующем расположению пептидил-трансферазного центра, осуществляли поиск нуклеотидных полиморфизмов A2058G, A2059G/C, а также нуклеотидных замен в положениях 2057, 2452 и 2611, принимающих участие в развитии устойчивости к макролидам.

Результаты

Результаты электрофореза ампликонов гена *arp* заставили констатировать принадлежность всех 64 анализируемых клинических изолятов *T. pallidum* к субтипу с 14 внутренними тандемными повторами, что существенно ограничивало дискриминирующую эффективность подобного исследования. В то же время следует отметить, что если абсолютное доминирование данного варианта гена *arp* оказывается характерным для российской популяции возбудителя сифилиса, то его относительное превалирование обнаруживается и во многих других локальных популяциях *T. pallidum*, в том числе в Латинской Америке [13] и Китае [14]. На этом фоне электрофоретическая оценка полиморфизма длины фрагментов рестрикции продуктов амплификации генов *tp11* позволила зафиксировать два различных паттерна, соответствующих ранее описанным вариантам *b* и *d*. Однако и в этом случае дискриминирующая способность метода оказывалась невелика: вариант *d* демонстрировал выраженное доминирование, обнаруживаясь у 63 из 64 клинических изолятов, в то время как вариант *b* был идентифицирован лишь единожды — у клинического изолята, поступившего из Республики Тыва. В свою очередь, результаты секвенирования варибельного участка гена *tp0548* выявляли также два варианта нуклеотидных последовательностей: *f* — у 61 клинического изолята и *g* — у 3 клинических изолятов, поступивших из Калужской и Омской областей.

Последующая комплексная оценка по генам *arp*, *tp11* и *tp0548* позволила идентифицировать полный

молекулярный субтип, получивший соответствующее цифровое и буквенное обозначение (табл. 1). При этом результаты молекулярно-генетического типирования в 2018–2019 гг. свидетельствовали об ограниченном генетическом разнообразии российских клинических изолятов *T. pallidum*, принадлежащих только к трем молекулярным субтипам: 14 *b/f*, 14 *d/f* и 14 *d/g*. Одновременно констатируется относительное доминирование молекулярного субтипа 14 *d/f*, составившего 93,75 % общего количества исследуемых клинических изолятов. В семи субъектах Российской Федерации (Астраханской, Иркутской, Новосибирской областях, Ставропольском крае, республиках Саха (Якутия) и Чувашия, Москве) обнаруживались исключительно представители данного субтипа, а еще в двух (Омской области и Республике Тыва) субтип 14 *d/f* существенно превалировал. Вторым по частоте распространения (4,69 %) являлся молекулярный субтип 14 *d/g*, в настоящее время доминирующий в странах Западной Европы [15–17], а в рамках настоящего исследования обнаруженный в Калужской и Омской областях. Интересно, что в Калужской области обнаружены представители только этого молекулярного субтипа, однако небольшое количество представленных клинических изолятов не позволяет сформировать целостное представление об особенностях молекулярной эпидемиологии сифилиса в данном субъекте Российской Федерации. Третий идентифицированный молекулярный субтип *T. pallidum* — 14 *b/f* — был представлен единичным клиническим изолятом (1,56 % общей численности анализируемой выборки), поступившим из Республики Тыва.

Секвенирование гена *23S rRNA* с последующим анализом нуклеотидной последовательности участка, соответствующего расположению центральной петли домена V, формирующей пептидил-трансферазный центр большой субъединицы бактериальной рибосомы, позволил обнаружить транзицию A2058G с доказанной ролью в обеспечении высокого уровня резистентности *T. pallidum* к макролидным антибиотикам у 5 из 64 исследованных клинических изолятов (7,81 %). Присутствие

клинических изолятов *T. pallidum*, несущих генетическую детерминанту A2058G, детектировано в Калужской, Московской и Омской областях. При этом названная нуклеотидная замена спорадически встречалась у доминирующего в Российской Федерации молекулярного субтипа 14 *d/f* (у 2 из 60 клинических изолятов; 3,33 %), но была характерна для всех представителей молекулярного субтипа 14 *d/g* (3 из 3 клинических изолятов; 100 %). Единственный клинический изолят молекулярного типа 14 *b/f* характеризовался отсутствием детерминанты A2058G. Другая значимая мутация A2059G/C в гене *23S rRNA* или нуклеотидные замены в положениях 2057, 2452 и 2611, также принимающие участие в устойчивости к макролидам, при проведении настоящего исследования не обнаружены.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать три основных положения, значимых для современной молекулярной эпидемиологии сифилиса и проблемы антибиотикорезистентности его возбудителя — *T. pallidum*.

Во-первых, полученные данные, подтверждая актуальность молекулярного типирования на основе анализа варибельности генов *arp*, *tpIII* и *tp0548*, свидетельствуют о возникновении ряда ограничений, определяемых снижением дискриминирующей эффективности используемого метода. В первую очередь сказанное относится к результатам типирования гена *arp*, практически утратившего свою дифференцирующую функцию в современной российской популяции *T. pallidum*: все идентифицированные клинические изоляты 2018–2019 гг. относились к одному и тому же молекулярному субтипу с 14 tandemными повторами в его внутреннем участке. Указанное обстоятельство определяет необходимость совершенствования подходов к исследованию варибельности гена *arp*, что может быть достигнуто за счет определения не только общего количества упомянутых 60 нуклеотидных повторов, но и путем идентификации их первичной структуры и порядка

Таблица 1. Результаты молекулярного типирования и определения генетического маркера устойчивости к макролидным антибиотикам у клинических изолятов *T. pallidum*, поступивших из субъектов Российской Федерации (2018–2019 гг.)
Table 1. Results of the molecular typing and determination of the genetic marker of resistance to macrolide antibiotics in clinical isolates of *T. pallidum* from the subjects of the Russian Federation (2018–2019)

Субъект Российской Федерации	Количество исследованных клинических изолятов <i>T. pallidum</i>	Идентифицированные молекулярные субтипы (в скобках указано количество клинических изолятов, несущих замену A2058G в гене <i>23S rRNA</i>)		
		14 <i>b/f</i>	14 <i>d/f</i>	14 <i>d/g</i>
Астраханская область	1	–	1	–
Иркутская область	5	–	5	–
Калужская область	2	–	–	2(2)
Московская область	2	–	2(1)	–
Новосибирская область	10	–	10	–
Омская область	5	–	4(1)	1(1)
Республика Саха (Якутия)	1	–	1	–
Республика Тыва	32	1	31	–
Чувашская Республика	2	–	2	–
Ставропольский край	4	–	4	–
Всего	64	1(0)	60(2)	3(3)

взаимного расположения повторов с разными нуклеотидными последовательностями [18]. Аналогичный подход в дальнейшем может быть использован и для исследования генов *tpIII*, вариабельность которых, вероятно, не исчерпывается расположением сайтов рестрикции [19]. Решение перечисленных вопросов позволит перевести молекулярное типирование *T. pallidum* в формат мультилокусного секвенирования, что при сохранении действующего деления на типы и субтипы с соответствующей номенклатурой предположительно должно повысить разрешающую чувствительность метода.

Вторым принципиальным наблюдением является констатация относительной генотипической стабильности российской популяции *T. pallidum*, на протяжении всего периода наблюдения (с 2011 г.) характеризующейся выраженным доминированием «эндемичного» молекулярного типа 14 *d/f*, доля которого варьирует в диапазоне 90,69–93,75 % (табл. 2). Другим молекулярным типом, также стабильно выявляемым на всех этапах непрерывного исследования, но показывающим низкую частоту обнаружения (0,53–4,69 %), являлся 14 *d/g*, в настоящее время доминирующий в локальных популяциях *T. pallidum* во Франции [15], Дании [16] и Великобритании [17]. Указанное обстоятельство позволяет предполагать появление *T. pallidum* 14 *d/g* в российской популяции в результате трансграничного переноса, что косвенно подтверждается его обнаружением в регионах с интенсивной внешней трудовой миграцией. Еще один молекулярный тип 14 *b/f*, ранее обнаруженный на Тайване [20], а недавно идентифицированный при смешанной инфекции у ВИЧ-инфицированного пациента в Японии [21], также стабильно, но спорадически обнаруживался в Российской Федерации, в процессе непрерывного наблюдения сокращая свою долю

с 3,16 % в 2011–2012 гг. [8] до 1,56 % в 2018–2019 гг. Тем самым полученные данные одновременно свидетельствуют о сохранении описанной ранее [8] автономности российской популяции *T. pallidum*, характеризующейся преимущественной циркуляцией «эндемичного» молекулярного типа при спорадическом обнаружении глобально распространенных молекулярных типов, что существенно отличает ее от локальных популяций возбудителя сифилиса в сопредельных государствах Европы и Азии.

Третий важный аспект проведенного исследования определяется констатацией увеличивающейся резистентности современных российских изолятов *T. pallidum* к макролидным антибиотикам. Так, если в 2011–2012 гг. доля клинических изолятов с детерминантой A2058G в гене *23S rRNA* составила 0,44 % [8], в 2014–2017 гг. увеличилась до 2,5 % [11], то в настоящем исследовании документируется уровень 7,81 %, исторически впервые превышающий рекомендуемое ВОЗ пороговое значение 5,0 %, определяющее возможность выбора антимикробного препарата для основного или альтернативного режимов терапии ИППП. При этом рост уровня антибиотикорезистентности в российской популяции *T. pallidum* определялся как увеличением доли глобально распространенного молекулярного типа 14 *d/g*, типично несущего мутацию A2058G [18], так и начавшимся распространением названной детерминанты среди представителей «эндемичного» для Российской Федерации молекулярного типа 14 *d/f*, что соответствует современным представлениям о независимом возникновении идентичных механизмов резистентности к макролидам у множественных циркулирующих генетических линий возбудителя сифилиса [22]. В совокупности представленные данные заставляют с осторожностью относиться

Таблица 2. Разнообразие молекулярных типов *T. pallidum* в Российской Федерации (2011–2019 гг.)
Table 2. Diversity of the molecular types of *T. pallidum* in the Russian Federation (2011–2019)

Молекулярные типы <i>T. pallidum</i>	Количество клинических изолятов данного типа, абс. (%)		
	2011–2012 гг.; n = 190	2014–2017 гг.; n = 161	2018–2019 гг.; n = 64
4 <i>d/f</i>	-	2(1,24)	-
9 <i>d/f</i>	-	1(0,62)	-
11 <i>d/f</i>	1(0,53)	-	-
13 <i>d/f</i>	1(0,53)	-	-
14 <i>a/a</i>	1(0,53)	-	-
14 <i>a/f</i>	1(0,53)	-	-
14 <i>b/f</i>	6(3,16)	5(3,11)	1(1,56)
14 <i>b/g</i>	-	1(0,62)	-
14 <i>c/f</i>	-	2(1,24)	-
14 <i>d/c</i>	1(0,53)	-	-
14 <i>d/f</i>	173(91,03)	146(90,69)	60(93,75)
14 <i>d/g</i>	1(0,53)	1(0,62)	3(4,69)
14 <i>d/T</i>	4(2,10)	-	-
14 <i>e/f</i>	-	1(0,62)	-
14 <i>i/f</i>	-	1(0,62)	-
14 <i>p/f</i>	-	1(0,62)	-
20 <i>d/f</i>	1(0,53)	-	-

к использованию макролидов для терапии сифилиса и являются аргументом в пользу соответствующего пересмотра действующих клинических рекомендаций,

допуская их использование только при доказанной чувствительности клинического изолята *T. pallidum* к данной группе лекарственных препаратов. ■

Литература/References

1. Foxman B., Riley L. Molecular epidemiology: focus on infection. *Am J Epidemiol.* 2001;153(12):1135–1141.
2. Сидоренко С. В., Соломка В. С., Кожушная О. С., Фриго Н. В. Методы типирования возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;3:12–21. [Sidorenko S. V., Solomka V. S., Kozhushnaya O. S., Frigo N. V. Methods for typing STD pathogens. *Vestn. dermatol.* 2010;3:12–21. (In Russ.)]
3. Harper K. N., Liu H., Ocampo P. S., Steiner B. M., Martin A., Levert K. et al. The sequence of the acidic repeat protein (arp) gene differentiates venereal from nonvenereal *Treponema pallidum* subspecies, and the gene has evolved under strong positive selection in the subspecies that causes syphilis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;53(3):322–332.
4. Pillay A., Liu H., Chen C.Y., Holloway B., Sturm A.W., Steiner B. et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Transm Dis.* 1998;25(8):408–414.
5. Marra C. M., Sahi S. K., Tantaló L. C., Godornes C., Reid T., Betshets F. et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis.* 2010;202:1380–1388.
6. Ma D. Y., Giacani L., Centurión-Lara A. The molecular epidemiology of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Health.* 2015;12(2):141–147.
7. Stamm L.V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(2):583–589.
8. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Фриго Н. В., Волков И. А., Ротанов С. В., Суворова А. А. Первый опыт молекулярного типирования и определения антибиотикорезистентности штаммов возбудителя сифилиса *Treponema pallidum* в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;3:34–36. [Kubanov A. A., Kubanov A. A., Frigo N. V., Volkov I. A., Rotanov S. V., Suvorova A. A. First experience of molecular typing and de-termining the antibiotic resistance of syphilis pathogen *Treponema pallidum* in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2013;(3):34–36. (In Russ.)]
9. Кубанов А. А., Воробьев Д. В., Обухов А. П., Образцова О. А., Дерябин Д. Г. Молекулярная эпидемиология *Treponema pallidum* в приграничном регионе Российской Федерации (Республика Тыва). Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2017;35(1):26–30. [Kubanov A. A., Vorob'ev D. V., Obukhov A. P., Obratsova O. A., Deryabin D. G. Molecular Epidemiology of *Treponema pallidum* in Border Region of Russian Federation (Tuva Republic). *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya.* 2017;35(1):26–30. (In Russ.)]
10. Khairullin R., Vorobyev D., Obukhov A., Kuular U.H., Kubanova A., Kubanov A. et al. Syphilis epidemiology in 1994–2013, molecular epidemiological strain typing and determination of macrolide resistance in *Treponema pallidum* in 2013–2014 in Tuva Republic, Russia. *APMIS.* 2016;124(7):595–602.
11. Образцова О. А., Алейникова К. А., Обухов А. П., Кубанов А. А., Дерябин Д. Г. Генетические детерминанты резистентности к антимикробным препаратам и их представительство у различных молекулярных субтипов *Treponema pallidum subsp. pallidum*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(3):216–221. [Obratsova O. A., Aleynikova K. A., Obukhov A. P., Kubanov A. A., Deryabin D. G. Genetic antimicrobial resistance determinants and their prevalence in molecular subtypes of *Treponema pallidum subsp. pallidum*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2018;20(3):216–221. (In Russ.)]
12. Liu H., Rodes B., Chen C. Y., Steiner B. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol.* 2001;39(5):1941–1946.
13. Gallo Vaulet L., Grillová L., Mikalová L., Casco R., Rodríguez Fermepein M., Pando M. A. et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* isolates from Buenos Aires, Argentina: Frequent Nichols-like isolates and low levels of macrolide resistance. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172905.
14. Lu Y., Wu Q., Wang L., Ji L. Molecular epidemiological survey of *Treponema pallidum* in pregnant women in the Zhabei District of Shanghai. *J Med Microbiol.* 2017;66(4):391–396.
15. Grange P. A., Allix-Beguec C., Chanal J., Benhaddou N., Gerhardt P., Morini J. P. et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in Paris, France. *Sex Transm Dis.* 2013;40(8):641–644.
16. Salado-Rasmussen K., Cowan S., Gerstoft J., Larsen H. K., Hoffmann S., Knudsen T. B. et al. Molecular Typing of *Treponema pallidum* in Denmark: A Nationwide Study of Syphilis. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(2):202–206.
17. Tipple C., McClure M. O., Taylor G. P. High prevalence of macrolide resistant *Treponema pallidum* strains in a London centre. *Sex Transm Infect.* 2011;87(6):486–488.
18. Образцова О. А., Алейникова К. А., Кубанов А. А., Дерябин Д. Г. Вариабельность нуклеотидных последовательностей гена arp у российских изолятов *Treponema pallidum*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии (ЖМЭИ). 2018;1(3):45–52. [Obratsova O. A., Aleinikova K. A., Kubanov A. A., Deryabin D. G. Arp gene nucleotid sequences variability in Russian *Treponema pallidum* isolates. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology.* 2018;1(3):45–52. (In Russ.)]
19. Grillová L., Oppelt J., Mikalová L., Nováková M. et al. Directly Sequenced Genomes of Contemporary Strains of Syphilis Reveal Recombination-Driven Diversity in Genes Encoding Predicted Surface-Exposed Antigens. *Front Microbiol.* 2019;10:1691.
20. Wu B. R., Yang C. J., Tsai M. S., Lee K. Y., Lee N. Y., Huang W. C. et al. Multicentre surveillance of prevalence of the 23S rRNA A2058G and A2059G point mutations and molecular subtypes of *Treponema pallidum* in Taiwan, 2009–2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:802–807.
21. Koizumi Y., Watabe T., Ota Y., Nakayama S. I., Asai N. et al. Cerebral Syphilitic Gumma Can Arise Within Months of Reinfection: A Case of Histologically Proven *Treponema pallidum* Strain Type 14 b/f Infection with Human Immunodeficiency Virus Positivity. *Sex Transm Dis.* 2018;45(2):e1–e4.
22. Beale M. A., Marks M., Sahi S. K., Tantaló L. C., Nori A. V., French P. et al. Genomic epidemiology of syphilis reveals independent emergence of macrolide resistance across multiple circulating lineages. *Nat Commun.* 2019;10(1):3255.

Информация об авторах

Виктория Сергеевна Соломка — д.б.н., заместитель директора по научной работе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Татьяна Михайловна Комягина — младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Александр Викторович Честков* — к.б.н., старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: chestkov@cnikvi.ru

Андрей Петрович Обухов — к.м.н., заместитель главного врача ГБУЗ Республики Тыва «Республиканский кожно-венерологический диспансер»

Дмитрий Геннадьевич Дерябин — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Victoria S. Solomka — Dr. Sci. (Biol.), Deputy Director for Research, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Tatyana M. Komuagina — Junior Researcher, Department of the Laboratory Diagnostics of STIs and Dermatoses, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Alexander V. Chestkov* — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of the Laboratory Diagnostics of STIs and Dermatoses, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: chestkov@cnikvi.ru

Andrey P. Obukhov — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Republican Skin and Venereologic Dispensary of Republic of Tuva

Dmitry G. Deryabin — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Leading Researcher, Department of the Laboratory Diagnostics of STIs and Dermatoses, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-37-43>

Диагностика уровня тревожности и дерматологического индекса качества жизни у больных хроническим актиническим дерматитом

Коннов П. Е. *, Орлов Е. В., Мостовая Л. И., Арсеньева А. А.

Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Обследовано 65 пациентов с хроническим актиническим дерматитом с определением дерматологических и психологических индексов, позволяющих определить качество жизни и выраженность депрессивных и тревожных расстройств у больных.

Ключевые слова: **хронический актинический дерматит, оценка уровня тревожности, дерматологический индекс качества жизни**

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

Для цитирования: Коннов П. Е., Орлов Е. В., Мостовая Л. И., Арсеньева А. А. Диагностика уровня тревожности и дерматологического индекса качества жизни у больных хроническим актиническим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):37–43. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-37-43>



Diagnostics of anxiety and dermatological index of life quality in patients with chronic actinic dermatitis

Pavel E. Konnov*, Evgeny V. Orlov, Lyudmila I. Mostovaya, Antonina A. Arsenyeva

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russian Federation

65 patients with chronic actinic dermatitis were examined, with the determination of dermatological and psychological indices, allowing to determine the quality of life and the severity of depressive and anxiety disorders in patients.

Keywords: **chronic actinic dermatitis, assessment of the level of anxiety, dermatological quality of life index**

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

For citation: Konnov P. E., Orlov E. V., Mostovaya L. I., Arsenyeva A. A. Diagnostics of anxiety and dermatological index of life quality in patients with chronic actinic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(6):37–43. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-37-43>

■ Актуальность

Известно, что стресс способен провоцировать обострение хронических психосоматических заболеваний. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений влияние психологических факторов на развитие и течение заболеваний кожи.

По образному выражению J. Klauder [1], «душа влияет на кожу сильнее, чем на любой другой орган... Кожа — орган, который по своей значимости для выражения эмоций сравним только с глазами».

В рамках психоаналитического направления кожа рассматривается не только как один из основных каналов невербального общения [2], но и как орган выражения определенных потребностей, в частности потребности в редукции напряжения [3].

«Состояние духа определяет состояние тела» — в 1818 году эту мысль решил высказать вслух немецкий врач, психиатр И. Хейнрот. В своей лекции он впервые использовал понятие «психосоматическая медицина». Целый ряд соматических заболеваний И. Хейнрот объяснял, как результат выраженных эмоциональных переживаний, особенно негативных, а также сексуальных страданий. Через десять лет М. Якоби ввел понятие «соматопсихическое» как противоположное, но одновременно дополняющее по отношению к понятию «психосоматическое» [2].

Наиболее часто психоэмоциональные расстройства встречаются у больных зудящими дерматозами — в 70 % случаев [3, 4].

Психическая патология нередко способствует дезадаптации дерматологических пациентов и существенно снижает ответ на стандартную дерматологическую терапию. Нозогенные реакции детерминированы рядом психологических, социальных, личностных, биологических факторов, включающих объективные параметры дерматоза: высокую субъективную значимость соматического страдания; тяжесть симптомов дерматоза, снижающих качество жизни, создающих ограничения в социальной и профессиональной сфере [5].

Более трети случаев хронических дерматозов связано с основным пусковым фактором — психическим напряжением, что подтверждается клинической эффективностью методов активного воздействия на центральную нервную систему с помощью электросна и гипнотерапии [6]. В ряде работ неоднократно показано, что указанный дерматоз может начинаться или рецидивировать после разнообразных нервно-психических травм, длительных волнений, тяжелых переживаний. Возникшее при этом невротическое состояние, выражающееся в нарушении сна, повышенной раздражительности, угнетенном состоянии, плаксивости, эмоциональной лабильности, может быть первичным, если оно предшествует появлению кожного заболевания, или вторичным, возникающего в результате имеющегося дерматоза. Вторичные невротические состояния сопровождаются часто распространенными поражениями кожи, которые вызывают у пациентов физический дискомфорт и являются причиной психологических проблем.

Некоторые исследователи подчеркивают особенности нарушений нервной системы у больных хроническими дерматозами. Для таких пациентов характерны возбудимость, потеря эмоциональной самостоятельности, враждебность, наклонность к агрессивным импульсам,

трудность установки контакта в семье и коллективе, тревожность, склонность к депрессии, а также тенденции к интроверсии, астеническим и дистоническим реакциям [7, 8].

Хронический актинический дерматит (ХАД), ранее известный как фоточувствительная экзема, фоточувствительный дерматит рассматривается как состояние с ненормальной фоточувствительностью, характеризующееся зудящими экзематозными поражениями на участках кожи, подверженных воздействию солнечных лучей.

Заболеванию подвержены мужчины среднего и пожилого возраста. ХАД не может явиться непосредственной причиной смерти больного, однако течение заболевания может быть тяжелым, что приводит к потере трудоспособности. Для диагностики ХАД учитываются три основных критерия: 1) воздействие минимальных эритемных доз УФ-А и УФ-В; 2) стойкие экзематозные очаги в местах, подверженных облучению и иногда необлученных участков; и 3) гистопатологические изменения, напоминающие хроническую экзему [9, 10].

Л. А. Лусс [11] (2010) отмечает, что в течение последних двадцати лет в психосоматике развивается новый подход, направленный на сближение общей медицины, психологии и психиатрии. Сейчас психические факторы рассматриваются как одна из причин заболевания наряду с другими. В фокусе внимания исследований патогенеза находятся вопросы взаимовлияния, взаимосвязи психогенных и соматогенных механизмов.

В дерматологии показатели качества жизни пациентов является важным критерием. Заболевание кожи имеют сильное влияние на социальные взаимоотношения, повседневную деятельность и психологический статус. Помимо физической оценки эффективность лечения можно оценить с помощью оценки качества жизни. И, наконец, назначение дорогостоящего лечения легче обосновать с учетом влияния заболевания на качество жизни [12, 13].

Психогении, способные вызывать обострения, отличаются неоднородностью, к ним могут относиться не только тяжелые психотравмирующие ситуации (аварии, угрожающие жизни заболевания, смерть близкого человека), но и такие психосоциальные воздействия, как отпуск, дальняя поездка или увольнение с работы. При этом клинические проявления могут появиться в течение периода от нескольких дней до 3–6 месяцев.

Однако работ, в которых анализируется связь обострений ХАД с психотравмирующими ситуациями и способами их преодоления, немного.

Цель — провести психодиагностическое исследование больных хроническим актиническим дерматитом.

Материалы и методы

Обследованы 65 больных с клиническими проявлениями ХАД. Практически все пациенты были лица мужского пола (63 больных) и 2 пациента женского пола. Обращая внимание на возрастной состав, можно отметить, что основной контингент больных — лица старше 50 лет: 61 пациент (93,9 %), причем в возрасте от 50 до 60 лет этот показатель составил 64,6 %, старше 60 лет — 32,3 %, возраст остальных больных (3,1 %) — 39–50 лет. Все больные находились на обследовании

и лечении в клинике кожных и венерических болезней Самарского государственного медицинского университета. Диагноз заболеваний устанавливали при первичном обращении на основании анамнеза, клинической картины, физикального осмотра и анализа лабораторных показателей. При проведении исследования использовали индивидуальную регистрационную карту, разработанную с учетом целей настоящего исследования. Контрольную группу составили 64 человека, условно здоровых лиц, выявленных на профилактическом медицинском осмотре, на момент обследования у которых не было острых и хронических заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. Подсчет данных осуществлялся в программе математического анализа данных SPSS 21.0.

Результаты исследования

Работа с пациентом начиналась с клиничко-психологической беседы, имеющей одновременно несколько целей: получение информации, установление контакта и мотивация пациента на дальнейшую работу. В ходе беседы пациенты преимущественно жаловались на интенсивный кожный зуд и косметический дефект, оказывающие выраженное негативное влияние на их профессиональную деятельность и социальное взаимодействие. Жалобы на нарушение сна, вызванные кожным зудом, предъявляли 47 (72,3 %) пациентов, на выраженную астению, включающую чувство усталости, быструю утомляемость, снижение интереса к выполняемой деятельности — 38 (58,4 %), на чувство напряженности, беспокойства, раздражительности — 43 (66,1 %). 41 (63,0 %) пациент смогли вспомнить стрессовое или психотравмирующее событие, повлиявшее на усиление симптомов с хронической психотравмирующей ситуацией.

Анализируя данные личностной тревожности, которая представляет собой устойчивую индивидуальную характеристику, отражающую предрасположенность субъекта воспринимать достаточно широкий спектр ситуаций как угрожающих личному благополучию и безопасности, было отмечено, что практически все показатели шкал методики в клинической группе выше, чем

в контрольной (рис. 1), причем превышение границы нормы (6 баллов) гораздо чаще встречается у больных ХАД, чем у обследуемых контрольной группы.

Наиболее выраженное превышение имеют шкала ОП (тревожная оценка перспектив) и общий показатель личностной тревожности. Шкала ОП демонстрирует проекцию страхов пациентов не на текущее положение дел, а в перспективу, общую озабоченность будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности. Соответственно пациенты с ХАД в период обострения видят свое будущее в негативном свете, что подкрепляется повышенными показателями эмоционального дискомфорта и астении.

Личности, относимые к категории высокотревожных, склонны к чрезмерной требовательности, категоричности, акцентированы на завышенной оценке значимости ситуации. Такой тип реагирования ведет к дестабилизации эмоционального состояния и может влиять на поведение, способствуя закреплению его неадаптивных паттернов.

Соотношение шкал ситуативной тревожности (рис. 2) в основной группе также выше, чем в контрольной, но превышение верхней границы отмечается только по критерию ОП.

Таким образом, ожидания негативной перспективы свойственны больным ХАД на уровне как устойчивых личностных характеристик, так и ситуативного реагирования на свое актуальное состояние. Эти данные согласуются с жалобами пациентов, полученными в ходе проведения клиничко-психологической беседы и связанными с дефицитом информации о течении и прогнозах заболевания и страхами перед его негативным влиянием на дальнейшую жизнь. Страх «не ужиться» с болезнью, как правило, не вербализировался в конкретной форме, однако проявлялся в отказе от планирования будущего, отрицания совместимости нормальной жизнедеятельности с проявлениями болезни.

Статистически значимые различия между клинической и контрольной группами приходятся на шкалу ЭД (эмоциональный дискомфорт) ($t = 2,5; p < 0,05$) и общий показатель ситуативной тревожности ($t = 2,8; p < 0,01$). Соответственно больные ХАД испытывают

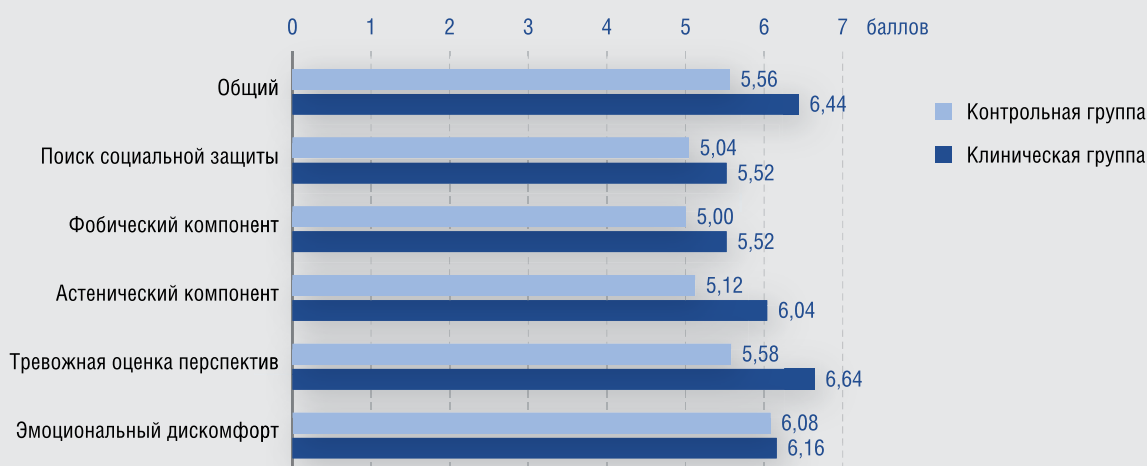


Рис. 1. Показатели личностной тревожности в клинической и контрольной группах, баллов
Fig. 1. Indicators of trait anxiety in the clinical and control groups, points



более выраженный эмоциональный дискомфорт, проявляющийся сниженным эмоциональным фоном или неудовлетворенностью жизненной ситуацией, эмоциональной напряженностью, элементами ажитации, а также более высокий уровень ситуативной тревожности в целом, в группе контроля.

Поскольку обследование больных ХАД проводили в условиях стационара в период обострения, справедливо рассматривать повышение ситуативной тревожности как реакцию в первую очередь на само заболевание, которое, как уже отмечалось ранее, приводит не только к появлению жалоб соматического характера, но также существенно влияет на психологическое состояние пациентов в целом. Этот факт объясняет наблюдаемые статистически значимые различия ($p < 0,01$) между двумя группами.

По данным Торонтской алекситимической шкалы (TAS), «алекситимический» тип личности диагностируется при результатах тестирования, превышающих 74 балла. Всего в клинической группе было выявлено 31 (47,5 %) больной с показателем сформированной алекситимии. У 3 (5 %) набравших менее 62 баллов, был выявлен «неалекситимический» тип личности. Еще 31 (47,5 %) попал в так называемую «зону риска» развития алекситимии.

В контрольной группе преобладающим явился «неалекситимический» тип личности, выявленный у 41 (65 %) пациентов, еще 16 (25 %) попали в «зону риска», у них отмечают трудности в вербализации чувств и экспрессивном выражении эмоций. Выраженная алекситимия была выявлена только у 6 (10 %) опрошенных.

Статистический анализ данных, полученных по методике TAS, показал, что уровень алекситимии у пациентов, страдающих ХАД, статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($t = 4,3$; $p < 0,01$).

Высокий уровень алекситимии, выявленный в клинической группе, свидетельствует о сниженной способности больных ХАД к вербализации аффективных состояний, сложностях в проведении различий между чувствами и телесными ощущениями. Алекситимия может рассматриваться не только как фактор риска раз-

вития психосоматических заболеваний, но и как личностная характеристика, формирующая определенный паттерн поведения, направленный на сдерживание или игнорирование эмоций, их ограниченную переработку. Люди с высоким уровнем алекситимии сфокусированы в большей мере на внешних событиях, чем на внутренних переживаниях. При этом подавленные аффекты находят выход в виде физиологического ответа, проявляющегося в соматической симптоматике заболевания.

Таким образом, больным ХАД свойственна чрезмерная ответственность за происходящее, трудности в поиске и принятии социальной поддержки, а также неспособность к конфронтации в стрессовых и психотравмирующих ситуациях и неумение извлекать из них пользу для коррекции неэффективного стресс-совладающего поведения.

Параллельно с проводимыми психологическими тестами оценивали и общепринятый дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). При оценке отдельных показателей ДИКЖ было отмечено, что пациентов больше беспокоят кожный зуд, плохой сон и плохое настроение — $2,78 \pm 0,02$ балла.

Среднее значение при оценке профессиональной активности составило $1,52 \pm 0,01$ балла. В наибольшей степени ограничивает больных в достижении успехов на работе/школе, препятствует продвижению в карьере ($1,76 \pm 0,02$ балла).

Удовлетворенность отношением к себе со стороны коллег в среднем составила $7,81 \pm 0,15$ балла. Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии ограничений на работе / в школе, обусловленных обострением заболевания на уровень качества жизни (КЖ).

При оценке шкалы, которая раскрывает самовосприятие, среднее значение составило $2,16 \pm 0,02$ балла.

Наиболее важным и значимым влиянием на данный компонент ДИКЖ оказывали факторы, отражающие смущение от внешнего вида собственной кожи ($3,16 \pm 0,02$ балла), раздражение по поводу своей внешности ($2,9 \pm 0,01$ балла), моральные страдания ($2,64 \pm 0,02$ балла).

Суммарный показатель ДИКЖ этих больных составил $22,11 \pm 0,02$, что расценивается как значимое снижение КЖ вследствие влияния факторов, которые способны оказать воздействие на человека при наличии указанной патологии. При этом следует отметить, что самые высокие показатели ДИКЖ — 23,24 балла — соответствовали пациенту с тяжелым торпидно протекающим течением ХАД.

Заключение

На основании результатов психодиагностического исследования можно сделать ряд выводов об индивидуально-психологических характеристиках, свойственных большинству больных ХАД.

1. Больные ХАД испытывают связанный с заболеванием выраженный эмоциональный дискомфорт, проявляющийся сниженным эмоциональным фоном,

эмоциональной напряженностью, элементами ажитации. Ожидания негативной перспективы свойственны больным ХАД на уровне как устойчивых личностных характеристик, так и ситуативного реагирования на свое актуальное состояние.

2. Высокий уровень алекситимии больных ХАД свидетельствует о сниженной способности к вербализации аффективных состояний, сложностях в проведении различий между чувствами и телесными ощущениями. При этом подавленные аффекты находят выход в виде физиологического ответа, проявляющегося в соматической симптоматике заболевания.

3. Влияние ХАД на психологическое состояние больных весьма значительно и в первую очередь актуально при обострении процесса, что указывает на значимость коррекции психологического дискомфорта, в том числе и медикаментозной (противотревожной) терапии. ■

Литература/References

1. Klauder J. V. Psychogenic aspects of diseases of the skin. Arch Neural Psychiat. 1935;33:221. DOI: 10.1001/jama.1936.02770010028008
2. Broytigam V., Christian P., Rad M. Psychosomatic Medicine: lane with it. M.: GEOTAR Medicine, 1999. 373 p.
3. Harth W., Gieler U. Psychosomatische Dermatologie. Hautarzt. 2008;59(5):415–432. DOI: 10.1007/3-540-29283-7
4. Schneider G., Gieler U. Psychosomatic dermatology — state of the art. Z Psychosom Med Psychother. 2001;47(4):307–331. DOI: 10.1159/000086323
5. Utz S. R., Morrison A., Davydov A. Evaluation of psychosomatic changes and study the state of the autonomic nervous system in patients with rosacea. Saratov Scientific-medical Zh. 2012;8(2):664–667.
6. Потоцкий И. И., Гребенников В. А. Нейродермит. Киев: Здоров'я, 1986. 136 с. [Pototsky I. I., Grebennikov V. A. Neurodermatitis. Kiev: Zdorov'ya, 1986. 136 p. (In Russ.)]
7. Дороженок И. Ю., Львов А. Н., Бобко С. И. Современные аспекты применения психотропных препаратов в дерматологической практике. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011;1:20–25. [Dorozhenok I. Y., Lvov A. N., Bobko S. I. Modern aspects of the use of psychotropic drugs in dermatological practice. Rossijskiy zhurnal kozhnyh i venericheskikh bolezney. 2011;1:20–25. (In Russ.)]
8. Орлов Е. В., Меркулова Т. Б., Шакшина А. А. Влияние современных анксиолитиков на качество жизни больных хроническими дерматозами. Клиническая дерматология и венерология. 2011;6:79–84. [Orlov E. V., Merkulova T. B., Shakshina A. A. The impact of modern anxiolytics on quality of life of patients with chronic dermatoses. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2011;6:79–84. (In Russ.)]
9. Paek S. Y., Lim H. W. Chronic actinic dermatitis. Dermatol Clin. 2014;32:355–361. DOI: 10.1016/j.det.2014.03.007
10. Forsyth E. L., Millard T. P. Diagnosis and Pharmacological Treatment of Chronic Actinic Dermatitis in the Elderly. Drugs Aging. 2010;27(6):451–456. DOI: 10.2165/11315930-000000000-00000
11. Luss L. A. Psychosomatic disorders in patients with atopic dermatitis. Doktor.Ru. Ser.: Allergology. Dermatology. 2010;2(53):55–58.
12. Jong C. T., Finlay A. Y., Pearse A. D. et al. The quality of life of 790 patients with photodermatoses. British Journal of Dermatology. 2008;159:192–197. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08581
13. Орлов Е. В., Коннов П. Е., Арсеньева А. А. Оценка качества жизни и эффективности комбинированной фармакотерапии с применением анксиолитика у больных хроническим актиническим дерматитом. Клиническая дерматология и венерология. 2017;1:64–67. [Orlov E. V., Konnov P. E., Arseniev A. A. Assessment of quality of life and efficacy of combination pharmacotherapy with the use of anxiolytics patients with chronic actinic dermatitis. Clinical Dermatology and Venereology. 2017;1:64–67. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/klinderma201716164-67

Информация об авторах

Павел Евгеньевич Коннов* — к.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней, заведующий отделением кожных и венерических болезней клиники кожных и венерических болезней Самарского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: konnoff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6505-7943>

Евгений Владимирович Орлов — профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Самарского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2220-793X>

Людмила Ивановна Мостовая — доцент кафедры медицинской психологии и психотерапии Самарского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-5602-7040>

Антонина Александровна Арсеньева — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Самарского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>

Information about the authors

Pavel E. Konnov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Head of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases of the Clinic of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: konnoff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6505-7943>

Evgeny V. Orlov — Prof., Head of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-2220-793X>

Ludmila I. Mostovaya — Assoc. Prof., Department of Medical Psychology and Psychotherapy, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-5602-7040>

Antonina A. Arsenyeva — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54>

Фотодинамическая терапия — актуальная медицинская технология в лечении вульгарных акне

Андреев Д. А.^{*}, Завьялов А. А., Ермолаева Т. Н., Фисун А. Г., Полякова К. И., Дубовцева В. А., Максимова Т. Е.

Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы
115088, Российская Федерация, г. Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

Введение. Угревая сыпь встречается у не менее 85 % юношей и девушек, часто протекает длительно, с рецидивами процесса на 3-м и 4-м десятилетиях жизни. С 2000 года технология фотодинамической терапии (ФДТ) стала активно использоваться во многих странах. За два последних года проведено много важных дополнительных исследований эффективности ФДТ для лечения акне.

Цель исследования: получение и обобщение новых данных об эффектах ФДТ и ее применимости в реальной клинической практике.

Методы. Поиск и анализ данных проведен с использованием Национальной медицинской библиотеки США (база данных PubMed), интернет-ресурсов E-library. В исследование включены оригинальные статьи, опубликованные за последние два года и посвященные или связанные с использованием ФДТ для лечения обыкновенных угрей.

Результаты. Было найдено в общей сложности около 55 статей. Всего отобрано 9 клинических исследований или описаний клинических случаев отвечающих предъявляемым критериям анализа. В клинических исследованиях применялись различные и неоднозначные, нестандартизированные периоды инкубации фотосенсибилизатора, кумулятивные дозы энергии источника света, количество сеансов терапии. При анализе публикаций обнаруживается тенденция к применению сокращенного периода инкубации и менее активных формуляров фотосенсибилизаторов с целью снижения риска развития нежелательных явлений, таких как эритема, отек, гиперпигментация, образование волдырей.

Обсуждение и выводы. ФДТ является эффективной и перспективной медицинской технологией лечения акне. ФДТ может применяться при легких и тяжелых воспалительных и кистозных акне, у пациентов с различными типами кожи и локализацией элементов. Данный вид терапии акне выполняется различными способами и необходимы дальнейшие исследования для разработки оптимальных и стандартных процедур реализации этой актуальной и клинически выгодной медицинской технологии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, вульгарные угри, акне, медицинская технология

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

Для цитирования: Андреев Д. А., Завьялов А. А., Ермолаева Т. Н., Фисун А. Г., Полякова К. И., Дубовцева В. А., Максимова Т. Е. Фотодинамическая терапия — актуальная медицинская технология в лечении вульгарных акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):44–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54>

Photodynamic therapy as an up-to-date medical technology for the treatment of vulgar acne

Dmitry A. Andreev*, Alexander A. Zavyalov, Tatyana N. Ermolaeva, Anna G. Fisun, Ksenia I. Polyakova, Victoria A. Dubovtseva, Tamara E. Maksimova

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department
Sharikopodshipnikovskaya str., 9, Moscow, 115088, Russian Federation

Background. Acne occurs in at least 85 % of male and female teenagers, often lasts a long time, with relapses in the 3rd and 4th decades of life. Since 2000, the technology of photodynamic therapy (PDT) has been actively used in many countries. Over the past two years, numerous important studies on the effectiveness of PDT for the treatment of acne have been conducted.

Aim. To generalize most recent information on the effects of PDT and to show its applicability in clinical practice.

Methods. The data search and analysis were carried out using the US National Library of Medicine (PubMed database) and E-library online resources. The study included original articles published over the past two years and devoted to or related to the use of PDT for the treatment of acne vulgaris.

Results. A total of 55 articles were discovered. A total of 9 clinical trials or descriptions of clinical cases meeting the criteria for analysis were selected. The investigated clinical studies used various and ambiguous, non-standardized approaches in terms of photosensitizer incubation periods, cumulative doses of the light source energy and the number of treatment sessions. An analysis of the publications revealed a trend to use shorter incubation periods and less active photosensitizers in order to reduce the risk of such adverse events as erythema, edema, hyperpigmentation and blistering.

Discussion and conclusions. PDT is an effective and promising medical technology for the treatment of acne. PDT can be used for mild and severe inflammatory and cystic acne in patients with various skin types and lesion localizations. This type of acne therapy is currently performed using various approaches. Further research is needed to develop optimal and standard procedures for implementing this relevant and clinically beneficial medical technology.

Keywords: photodynamic therapy, acne vulgaris, acne, medical technology

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

For citation: Andreev D. A., Zavyalov A. A., Ermolaeva T. N., Fisun A. G., Polyakova K. I., Dubovtseva V. A., Maksimova T. E. Photodynamic therapy as an up-to-date medical technology for the treatment of vulgar acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(6):44–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54>

Введение

Угревая сыпь является распространенным дерматологическим заболеванием и встречается не менее чем у 85 % юношей и девушек, часто протекает длительно, с рецидивами процесса на 3-м и 4-м десятилетиях жизни [1]. Патогенез заболевания обусловлен многими факторами и включает такие механизмы, как воспаление, избыточное производство кожного сала и обструкция кожных пор с последующим размножением патогенных пропионибактерий (*P. acnes*) [2]. Акне вызывают не только физическое страдание, но и часто оказывают на пациента значительное психологическое влияние, приводят к депрессии, социальной дезадаптации, межличностным и производственным проблемам, серьезно ухудшают качество жизни [2–4].

Стандарты лечения угревой сыпи включают физиотерапевтические методы, топические и системные ретиноиды, антибиотики, изотретиноин и пероксид бензоила [5, 6]. Лекарственное лечение может вызывать раздражение кожи и требует ежедневного использования, что часто сопровождается низкой комплаентностью [7]. Антибактериальные средства приходится назначать длительными курсами, что приводит к развитию бактериальной устойчивости, оказывает токсическое действие на организм в целом и не всегда позволяет достичь желаемого результата [8]. Вместе с тем назначение изотретиноина требует строгого мониторинга ряда биохимических показателей и иногда ассоциировано с развитием нежелательных явлений [9]. В связи с этим представляется актуальным проведение исследования более эффективных и безопасных медицинских технологий лечения акне, таких как фототерапия, в частности фотодинамическая терапия (ФДТ) [10].

ФДТ — один из первых методов, который был применен для лечения актинических кератозов. С 2000 года, после первого применения в США Хончару В. и соавт. для лечения акне, ФДТ стала активно использоваться во многих странах [11, 12]. Суть технологии заключается в избирательной деструкции клеток после нанесения фотосенсибилизаторов, таких как предшественники протопорфирина IX (ПП–IX): 5-аминолевулиновая кислота (АЛК) или метиламинолевулинат (МАЛ) [12] в результате воздействия лазером или источником широкополосного света [13]. Предшественники фотосенсибилизатора накапливаются в сальных железах кожи и затем включаются в метаболический путь синтеза гемма с образованием больших количеств ПП–IX, который является светочувствительным веществом. Под воздействием видимого спектра и в присутствии кислорода фотосенсибилизатор генерирует активные формы кислорода и способен вызывать селективную фототоксичность в отношении бактерий и целевых сальных желез [13, 14].

Для активации ПП–IX в современной практике используется ряд различных лазерных и широкополосных источников света, в частности светодиодные источники, люминесцентные лампы, интенсивный импульсный свет (ИИС) и импульсный окрашенный лазер (ИОЛ). Эти источники света нацелены на два основных пика поглощения ПП–IX в полосе *Soret* — 400–417 нм и при 630 нм [15]. Максимальный пик поглощения ПП–IX находится в полосе *Soret*, но в большинстве исследований для лечения акне применялась ФДТ на основе

красного света в качестве источника, так как он глубже проникает в ткани целевых сальных желез, чем синий свет [16].

За последние два года проведено множество значимых дополнительных исследований эффективности ФДТ для лечения акне. Оценивалась ФДТ, включающая применение различных световых диапазонов, фотосенсибилизаторов, аппаратных источников света, времени воздействия и числа процедур. Пока накоплено недостаточно результатов качественных клинических испытаний этой технологии, хотя многие нерандомизированные и неслепые небольшие исследования свидетельствуют в пользу эффективности ФДТ при лечении акне.

Методы

Поиск и анализ данных проведен с использованием Национальной медицинской библиотеки США (база данных PubMed), интернет-ресурсов E-library. В поисковых запросах применялись следующие фразы: «угри/акне и фотодинамическая терапия» и «угри/акне обыкновенные и фотодинамическая терапия». Временной горизонт поиска составлял два года. В исследование включали работы, опубликованные в период с 01.01.2017 по 01.11.2019. Было найдено в общей сложности 55 статей. В исследование включены статьи, посвященные или связанные с оригинальными клиническими исследованиями ФДТ для лечения обыкновенных угрей. Статьи, исследования, не относящиеся к человеку, или испытания *in vitro*, ретроспективные наблюдения, обзоры были исключены из анализа. Всего выявлено 9 клинических исследований или описаний клинических случаев, отвечающих предъявляемым критериям.

Фотосенсибилизаторы

Среди всех выявленных исследований за два последних года наиболее часто используемым фотосенсибилизатором была АЛК (табл. 1). В рандомизированном контролируемом, двойном слепом исследовании с односторонним контролем кожи лица, проведенном Zhang J. и соавт. с участием 23 пациентов, сравнивали эффективность 5 и 10 % геля на основе АЛК [17]. Пациентам с тяжелой угревой сыпью на лице наносили 5 или 10 % АЛК на одну из сторон. Было проведено 4 сеанса фотодинамической терапии с легкой дозой нагрузки — 96 Дж/см². Сравнение эффективности лечения выполняли на 4-й и 12-й неделях лечения. Во всех исследуемых группах отмечалось снижение выраженности воспалительных элементов по сравнению с исходным уровнем на протяжении наблюдения пациентов. Оказалось, что воспалительные элементы акне уменьшались значительно в группе пациентов, получавших 10 % АЛК по сравнению с 5 % АЛК: на 4-й неделе — 79,2 % по сравнению с 62,5 % ($p = 0,009$), а на 12-й неделе — 88,5 % по сравнению с 78,3 % ($p = 0,018$). При этом статистически значимых различий в выраженности невоспалительных элементов угревой сыпи не выявлялось. Общий показатель эффективности лечения в группе пациентов, получавших 10 % АЛК, был значительно выше, чем в группе больных, получавших 5 % АЛК (95,7 % по сравнению с 69,6 %, $p = 0,02$). Никаких статистически значимых различий не регистрировалось в баллах по шкале

оценки боли между двумя группами, за исключением первого сеанса лечения. Тем не менее в группе с более высокой концентрацией АЛК выраженность болевого синдрома была немного выше. Боль играет важную роль в приверженности пациентов АЛК-ФДТ. Авторы аргументируют, что боль во время светового облучения связана с концентрацией ПП-IX и скоростью светового энергетического потока во время сеансов лечения [18–20]. Образование ПП-IX положительно коррелирует с концентрацией АЛК в течение 3 часов после инкубации [21]. Однако Zhang J. и соавт. полагают, что концентрация ПП-IX не самый важный фактор ФДТ, определяющий выраженность боли. Таким образом, при тяжелых формах ФДТ с использованием 10 % АЛК была более эффективной, чем ФДТ с использованием 5 % АЛК, а проявления нежелательных явлений — сопоставимыми [17]. Это исследование продемонстрировало, что повышение активности фотосенсибилизатора может приводить к быстрому освобождению от угрей, что также сопровождается побочными эффектами, включающими боль.

Разрабатываются и клинически апробируются «новые» дерматологические формуляры на основе АЛК. Так, в клиническом исследовании, выполненном Serini и соавт. [22], сообщается о применении «нового» терморезистивного 5 % АЛК-геля для лечения акне легкой и средней степени тяжести с целью увеличения эффективности и снижения побочных эффектов, таких как боль, эритема, отек. Именно эти побочные эффекты оказываются лимитирующими фактором в применении более концентрированных фотосенсибилизаторов. «Новый» формуляр геля позволяет выполнять более удобную процедуру нанесения без окклюзии с лучшим косметическим эффектом, обусловленным более активным высвобождением активного соединения в сравнении с традиционными составными кремами и мазями на основе АЛК. Исследование было двухцентровым, проспективным, слепым в отношении исследователя. Проверяться концепция эффективности «нового» формуляра геля. 5 % АЛК гель (2 мл на одну аппликацию) наносили на всю поверхность кожи лица. Во время инкубации в течение 120 минут пациенты находились в защищенном от солнечного света месте для предотвращения преждевременной активации фотосенсибилизатора. До и после топической аппликации геля степень образования ПП-IX оценивали с помощью лампы с совмещенной технологией ультрафиолетового и светодиодного излучения (UV-LED) или лампы Вуда в темноте. Пациенты получали световое облучение красным светом длиной волны 630 нм (S632, портативная лампа Alpha Strumenti, Melzo, Italy) и энергией 25 мДж в среднем в течение 15 минут. Всего было проведено в среднем 3 сессии с интервалом в 2 недели. По результатам исследования было показано, что степень поражения по шкале оценки глобальной тяжести акне после последней сессии статистически значимо уменьшилась с 21 ± 6 до $6,5 \pm 5,7$, что характеризовалось 70 % снижением выраженности элементов акне ($p = 0,0001$, тест Уилкинсона; средняя разница 14,9; 95 % ДИ разницы: 12,1–17,6) [22].

Шкала оценки глобальной тяжести акне была впервые предложена Doshi и соавт. в 1997 году [23]. Общая тяжесть акне рассчитывается путем суммации регионарных баллов оценки тяжести поражения. Каждый балл

умножается на фактор 2 для лба, каждой щеки; на фактор 1 — для носа, подбородка; на фактор 3 — для груди и верхней части спины. Оценка проводится по наиболее пораженным участкам каждой области (1 балл, если ≥ 1 комедона; 2 балла, если ≥ 1 папулы; 3 балла, если ≥ 1 пустулы; 4, если ≥ 1 узла). Тяжесть течения заболевания классифицировалась следующим способом: а) 0 баллов — нет элементов сыпи; б) 1–18 — легкое акне; в) 19–30 — акне средней тяжести; г) 31–38 — тяжелое акне; д) >39 баллов — очень тяжелое акне [23].

Таким образом, в исследовании Serini и соавт. применена стандартная шкала оценки тяжести акне, в полной мере в цифровом выражении отражающая эффективность лечения. Кроме того, авторы считают, что сильной стороной исследования является длительный период наблюдения (6 месяцев), а также продолжительность клинического улучшения. Предполагается, что пролонгированная эффективность геля обусловлена снижением образования кожного сала, деструктивными изменениями в сальных железах после сессий ФДТ красным светом [13, 24].

Для дополнительного обоснования применения 20 % АЛК в два последних года получены результаты исследований, подтверждающих его применимость для лечения угрей. Nickals и соавт. [25] в слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании сравнивали эффективность ФДТ с 20 % АЛК с лечением умеренных акне пероральным доксициклином в комбинации с адапаленом в виде геля. Пациенты (23 пациента) группы ФДТ получали 2 сеанса 20 % АЛК-ФДТ с инкубацией 1,5 часа перед облучением красным светом с энергетическим потоком 37 Дж/см² каждые две недели (аппаратный источник: Waldman ФДТ 1200, Waldmann-Medizin-Technik, Villingen-Schwenningen, Германия). В контрольной группе (23 пациента) пациентам назначали доксициклин 100 мг/сутки внутрь с нанесением 0,1 % адапалена в виде геля. В обеих группах с 6-й до 12-й недели наблюдения наружно применялся 0,1 % адапален. После лечения ФДТ медиана доли снижения числа невоспалительных элементов сыпи и общего числа очагов поражения на 6-й неделе оказывалась статистически значимо выше ($p = 0,013$ и $p = 0,038$ соответственно), чем после лечения доксициклином в комбинации с адапаленом. На 12-й неделе наблюдения регистрировалось наибольшее снижение воспалительных элементов. При этом в группе больных, получавших ФДТ, состояние улучшилось у 60 % пациентов; в группе доксициклина в комбинации с адапаленом — у 46 % ($p = 0,460$) [25].

Исследователи пришли к заключению, что АЛК-ФДТ с красным светом является хорошей альтернативой и более эффективна в отношении акне средней степени тяжести, чем терапия доксициклином в комбинации с адапаленом [25].

Хорошие результаты лечения по сравнению с доксициклином, вероятно, объясняются развитием лекарственной устойчивостью при применении антибиотиков, в то время как высокодозная ФДТ вызывает прямую фотодинамическую деструкцию сальных желез, а также приводит к высокому бактерицидному эффекту [11, 26].

В США 20 % АЛК является единственным препаратом для ФДТ, зарегистрированным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA)

с показаниями для лечения актинических кератозов, и в настоящее время используется вне показаний для лечения акне. На фармацевтических рынках других стран распространены АЛК-фотосенсибилизаторы различной концентрации и в комплексе с различными дополнительными компонентами [27]. Существуют также фотосенсибилизаторы, инкапсулированные в липосомы с целью улучшения проникновения в кожу и снижения системной абсорбции. Однако данные исследования проводились преимущественно *in vitro* [28]. Тем не менее следует отметить результаты двух исследований, выполненных до 2017 года (то есть вне рамок «временного горизонта» нашего исследования), фотодинамических методов лечения акне, в которых изучалась применимость липосомальной формы метиленового синего (ЛМС), являющегося фотосенсибилизирующим красителем, производным фенотиазина, с максимальной абсорбцией в условиях воздействия света с длиной волны 668 и 609 нм [29, 30]. В одном качественном рандомизированном исследовании с участием 35 пациентов с односторонним контролем воздействия сравнивали эффективность лечения угревой сыпи с помощью активированного ЛМС с ЛМС без активации светом. Результаты продемонстрировали более выраженное уменьшение воспалительного компонента в пораженных акне участках кожи, подвергнутых воздействию ЛМС–ИИС (56,40 %) по сравнению с участками кожи, на которое воздействовали только ИИС (34,06 %) [29]. В дополнение к общим нежелательным явлениям, вызванным ФДТ, таким как зуд и покалывание, у 92 % пациентов отмечалось стойкое окрашивание кожи в результате воздействия фотосенсибилизатора. Статистически значимых различий в невоспалительных проявлениях между двумя группами не выявлялось, хотя отмечалось улучшение в очагах сыпи (28,7 %) у пациентов, получавших ФДТ [29]. Во втором исследовании с односторонним контролем воздействия с участием 13 пациентов, сравнивающим результаты воздействия ЛМС–ФДТ с контрольной стороной тела, было обнаружено 83,3 % уменьшение очагов воспаления и 63,6 % снижение невоспалительных элементов после двух сеансов лечения [30].

Реже применяются такие фотосенсибилизаторы, как хлорофилл, индол-3-уксусная кислота, покрытый золотом кремнезем и индоцианиновый зеленый (ИЦЗ) [31]. Индоцианиновый зеленый (ИЦЗ) является фотосенсибилизирующим красителем, который применялся в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ в проспективном, рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании, опубликованном за анализируемый период, Choi и соавт. [32], изучались эффекты нового метода лечения на основе индоцианинового зеленого. Исследование включало доклиническую и клиническую фазы, результаты которых представлены в едином докладе. Была показана хорошая клиническая эффективность ФДТ на основе ИЦЗ по сравнению с МАЛ. Применение МАЛ в составе ФДТ не сопровождалось бактерицидным эффектом, тогда как ИЦЗ–ФДТ продемонстрировала выраженное бактерицидное действие. Таким образом, было еще раз показано, что ИЦЗ является перспективным фотосенсибилизатором [32].

Комбинированное лечение на основе ФДТ

Технология ФДТ может успешно применяться в комбинации с другими препаратами между сеансами,

что улучшает общие результаты лечения. Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом с контролем воздействия на одну половину лица исследовании Wanitphakdeedecha и соавт. [33] в промежутках между сессиями ФДТ на основе светового пучка без фотосенсибилизатора применяли формулярный крем, включавший в состав ликохалькон А, l-карнитин и 1,2-декандиол. В исследовании использовалась ФДТ (аппаратный источник: The Ellipse Flex PPT, Ellipse A/S Inc, Дания) длиной волны 400–720 нм с фильтром (аппликатор импульсного света). Проводилось 4 сессии ФДТ с интервалом в 2 недели. Воздействие IPL (технология интенсивного импульсного света) выполнялось со световым энергетическим потоком 4,1 Дж/см² — единичный импульс, продолжительность импульса — 45 мс. Формулярный крем наносили 2 раза в день в течение 10 недель. У пациентов, получавших активный формуляр мази, выявлено снижение числа поражений на второй неделе после второго сеанса ФДТ ($p = 0,010$ — для воспалительных элементов акне; $p = 0,001$ — для невоспалительных элементов акне). При оценке невоспалительных компонентов в группе пациентов, которым назначался формуляр мази, улучшение было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (на 28, 49, 70-й дни; $p = 0,003$, $0,005$ и $0,002$ соответственно), а также через 1 месяц после лечения воспалительных акне ($p = 0,036$) [33]. Положительные эффекты формулярного крема оказались ожидаемыми, так как исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали ранее клиническую активность всех трех компонентов. Доказан противовоспалительный эффект ликохалькона А *in vitro* [34]. Ликохалькон А статистически значимо ингибировал образование провоспалительных цитокинов, таких как простагландин E₂, лейкотриен В₄, интерлейкин 6 / фактор некроза опухоли α, секретруемых различными клетками кожи, в том числе гранулоцитами, кератиноцитами, зрелыми фибробластами дермы, дендритными клетками. *In vivo* этот компонент крема оказывал выраженное антираздражающее действие при эритеме после бритья, в тестах с индуцированной эритемой после воздействия ультрафиолета. Кроме того, эффективность ликохалькона А выявлена при розацеа и атопическом дерматите [35, 36]. Таким образом, противовоспалительное действие ликохалькона А, антисеборейные свойства l-карнитина и антибактериальные 1,2-декандиола являются ведущими факторами, определяющими эффективность формулярной мази.

За два последних года в базе данных PubMed появилась публикация серии из 3 клинических случаев, демонстрирующих эффективность проведения неаблативного фракционного лазера непосредственно перед ФДТ на основе 20 % АЛК (продолжительность инкубации 1–3 часа) и красного света с энергетическим потоком 50–100 Дж/см² [40]. У двух пациентов развилась ремиссия акне после одного сеанса комбинированного лечения. Отмечались незначительные нежелательные явления. Авторы полагают, что кожа, подвергнутая воздействию неаблативного фракционного лазера, становится более чувствительной к проникновению АЛК [40].

Световой источник

При проведении ФДТ используются разнообразные источники света и устройства. Фотосенсибилизатор можно активировать путем воздействия разных длин волн в соответствии с максимальным спектром

Таблица 1. Оригинальные клинические исследования предыдущих двух лет, посвященные фотодинамической терапии акне
Table 1. Original clinical studies on photodynamic acne therapy published over the past two years

Исследование, год	Локализация	Фотосенсибилизатор	№ пациентов	Эффективность	Нежелательные явления / примечание
Wanitphakdeecha et al. [33], 2019	Лицо	—	29	Исследование нового активного формулярного крема с нанесением между сеансами ФДТ без сенсбилизатора. Показаны преимущества использования формулярного крема	
Del Duca et al. [37], 2019	Лицо, грудь туловище (умеренное и тяжелое акне)	Гель на основе 5 % АЛК	20	Снижение среднего количества воспалительных элементов	Не зарегистрировано
Zhang J et al. [17], 2019	Лицо (тяжелое акне)	Гель на основе 5 % АЛК или 10 % АЛК	23	Частота эффективности в отношении воспалительных статистически значимо выше в группе 10 % ALA, чем в группе	Отсутствовали статистически значимые различия в выраженности боли между группами
Zheng Z. et al. [38], 2019	Лицо	5 % АЛК	118	Изучался болевой синдром, обусловленный ФДТ. Обсуждаются возможности изменения энергетического потока и увеличения продолжительности лечения с целью снижения болевого синдрома	
Nicklas et al. [25], 2019	Лицо (умеренные акне)	20 % АЛК	46	Медиана снижения числа невоспалительных элементов акне была статистически значимо выше по сравнению с контролем	Отсутствовали серьезные нежелательные явления
Serini et al. [22], 2019	Лицо (легкое и умеренное акне)	«Новый» 5 % гель на основе АЛК	35	Уменьшение выраженности акне	Хорошая переносимость лечения. Средний уровень дискомфорта
Choi et al. [32], 2018	Лицо	ИЦЗ и МАЛ	21	ИЦЗ продемонстрировал лучшую эффективность, чем МАЛ клиническую эффективность. Нежелательные явления не описаны	
Zhang L. et al [39], 2017	Лицо	5 % АЛК	12	ФДТ на основе красного света эффективнее ФДТ на основе интенсивного импульсного света ($p < 0,05$)	Боль, эритема, отек, экссудация
Qureshi S et al [40], 2017	Лицо, спина	20 % АЛК (инкубация 1–3 часа)	3	Применение неаблативного фракционного лазера непосредственно перед ФДТ может уменьшить нежелательные явления и необходимое число сессий ФДТ	

поглощения, хотя выбор длины волны света зависит от необходимой глубины проникновения в кожу. Красный свет проникает глубже в дерму и способен воздействовать на целевые сальные железы, играющие ключевую роль в патогенезе акне. Синий свет не проникает так глубоко, так как у него большая длина волны. Применение стандартной терапии красным светодиодным светом наиболее часто описывается в литературе, хотя лечение синим светом также периодически исследуется, поскольку спектр максимального поглощения ПП–IX (410 нм) соответствует синему свету [41, 42].

Источником ИИС является высокоинтенсивная мерцающая лампа, продуцирующая свет с различным диапазоном волн (560–1200 нм) с расчетом на различные пики поглощения ПП–IX. Другие лазеры, такие как импульсный окрашенный лазер (595 нм) и диодный лазер (800–810 нм), также используются в качестве фотоисточников при ФДТ. В различных клинических исследованиях применялись лазеры, отличающиеся по длине генерируемой волны света, тотальным дозам выделяемой энергии, интенсивности облучения, техническим характеристикам источника. Некоторые источники света, используемые в монорежиме, сами по себе способны оказывать благоприятное воздействие на элементы сыпи [22], но комбинация ФДТ с источником света показала более выгодные клинические эффекты в большинстве исследований с воздействием на одну сторону тела, чем облучение только светом [29, 43].

В период последних двух лет Zhang L. и соавт. провели сравнительное проспективное рандомизированное с контролем воздействия на одну сторону лица исследование эффектов красного и импульсного света в составе ФДТ на основе 5 % АЛК [39]. В исследовании

применяли ФДТ по следующим схемам: 1) одна сторона лица: продолжительность инкубации 2 часа, облучение узкополосным светодиодом с длиной волны 633 ± 10 нм и плотностью энергетического потока $\sim 36\text{--}108$ Дж/см²; 2) другая сторона лица: продолжительность инкубации 2 часа, интенсивный импульсный свет с длиной волны 590–1200 нм и плотностью энергетического потока 15–17 Дж/см². Всего было проведено 3 сеанса лечения с интервалом 2 недели. Период наблюдения составлял 8 недель. На стороне, подвергнутой воздействию первой схемы один (ФДТ на основе красного света), отмечалась статистически значимо ($p < 0,05$) более высокая степень освобождения от акне, чем на стороне, подвергнутой лечению по схеме два (ФДТ на основе интенсивного импульсного света). При этом выраженность болевого синдрома в группе пациентов, получавших ИИС-ФДТ, была ниже [39]. Авторы полагают, что применение красного света может привести к лучшим результатам за счет более эффективной световой индукции ПП–IX, хотя ИИС-ФДТ сопровождалась меньшей выраженностью нежелательных явлений и лучшую переносимость. Таким образом, следует предполагать, что ИИС-ФДТ может стать альтернативой АЛК-ФДТ после стандартизации и оптимизации режимов проведения фототерапии [39].

Продолжительность инкубации

Продолжительность инкубации значительно варьировала в изучаемых исследованиях и составляла около 1,5–3 часов. За изучаемый в нашем исследовании период не было опубликовано статей, посвященных вопросам эффектов продолжительности инкубации. Однако в исследованиях, проведенных до 2017 года, были

изучены отдельные ее эффекты, которые необходимо упомянуть. В одном рандомизированном исследовании с односторонним воздействием на лицо с участием 20 пациентов изучалось влияние времени инкубации на степень освобождения от акне. В этом исследовании сравнивали результаты лечения АЛК–ИИС в составе ФДТ одной стороны лица с контрольной терапией ИИС в монорежиме другой стороны лица и временем инкубации 30 минут или 3 часа [44]. После 12-недельного наблюдения показатели снижения воспалительных элементов составили 89,5, 83,0 и 74,0 % в течение длительной, короткой инкубации и контроля соответственно. Тем не менее никакой статистической значимой разницы в зависимости от времени инкубации между группами выявлено не было. Авторы отметили, что более длительное время инкубации имеет преимущество только по сравнению с группой контроля, в которой применялся ИИС в монорежиме. Исследователи пришли к выводу, что более длительная инкубация оказывается более эффективной в отношении показателей освобождения от акне по сравнению с короткой инкубацией без различий в профиле нежелательных явлений. Однако другие исследования показали, что длительная инкубация (3 часа) может быть ассоциирована с серьезным болевым синдромом, возникающим во время воздействия света, что объясняется накоплением ПП–IX [44].

После нанесения фотосенсибилизатора обработанную область часто окружают пластиковой пленкой во время инкубации с целью усиления пенетрации. Тем не менее исследования, проведенные Bissionnette и соавт., показали отсутствие статистически значимой разницы в уменьшении проявлений акне на лице после воздействия МАЛ–ФДТ на основе красного света между группами пациентов, получавших сеансы лечения с окклюзией и без окклюзии МАЛ в течение 90 минут [44]. Другое исследование показало, что короткая инкубация (в течение 1 часа) без окклюзии с применением МАЛ–ФДТ на основе красного света приводит к выгодным результатам, характеризующимся уменьшением элементов акне [45].

Количество сессий

Оценки корреляции между количеством процедур и клиническими результатами противоречивы. Сложно определить такую корреляцию из-за различий между исследованиями или вовсе отсутствия таковых. В целом показано, что сессии ФДТ улучшают степень освобождения от акне и приводят к достижению контроля над выраженностью акне. В большинстве исследований проводилось в среднем 3 сессии. Число сессий, необходимых для излечения акне, зависит от таких в том числе факторов, как аппаратный источник света и ответ пациента на терапию [46].

Нежелательные явления

Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с терапией акне, были боль во время светового воздействия, эритема и отек через 3–5 дней после лечения, а также десквамация [46]. Редкие нежелательные явления включали дисхромиию, акнеподобную сыпь, милиум и, реже, образование пузырей. В большинстве исследований показано, что выраженность нежелательных явлений была минимальной, и отмечалась хорошая переносимость процедуры у пациен-

тов. Серьезные нежелательные явления, скорее всего, опосредовались временем инкубации, аппаратным источником света и дозой световой нагрузки, а также свойствами фотосенсибилизатора [47]. Нежелательные явления могут стать барьером на пути к продолжению терапии и наиболее часто обуславливают исключение пациента из программы лечения.

Механизм развития болевого синдрома у пациентов во время проведения ФДТ до конца неизвестен, хотя гипотетическое объяснение включает возможность повреждения сенсорных нервных окончаний или некроза клеток, вызванного острой фототоксичностью [14]. Ряд факторов считается определяющим в формировании болевого синдрома: активность фотосенсибилизатора, продолжительность инкубации, аппаратный источник света. Способы уменьшения болевого синдрома включают уменьшение времени инкубации или нанесение менее концентрированных (активных) препаратов фотосенсибилизатора с целью снижения избыточного накопления ПП–IX при использовании дневного света в качестве источника, который, как широко сообщается, вызывает меньшую боль в случае лечения актинических кератозов [48]. Кроме того, применение топических анестетиков и местных блокаторов боли может способствовать ее облегчению во время сеанса ФДТ. Иногда используются устройства с воздушным охлаждением, хотя сообщается о снижении эффективности при использовании этого метода [49]. Нанесение топических кортикостероидов сразу после сеанса лечения и в течение 2–3 дней после терапии уменьшает выраженность эритемы, ощущение жжения, зуд и даже последствия пилинга, вызванного ФДТ без статистически значимых эффектов на результаты лечения. Избыточное увлажнение и защита от солнца являются важнейшими компонентами лечения и восстановления после ФДТ; препараты на основе вазелина могут применяться с 0-го по 2-й день после ФДТ с последующим назначением безмасляных препаратов с целью профилактики формирования милиума в процессе восстановления.

Обсуждение и заключение

Акне — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое может приводить к рубцеванию. Заболевание негативно сказывается на психологическом здоровье пациентов [12]. Существует необходимость в применении более безопасных и эффективных терапевтических стратегий, так как многие пациенты не отвечают на стандартные опции лечения как в связи с плохой приверженностью терапии, так и в связи с непереносимостью лечения. ФДТ является многообещающей медицинской технологией лечения акне, применяемой в США «вне зарегистрированных показаний», хотя ее роль в стандартных рекомендациях и схемах ведения пациентов еще предстоит определить.

За два последних года опубликовано значительное количество новых оригинальных исследований, в которых изучаются возможности лечения акне фотодинамическими методами на основе различных фотосенсибилизаторов, с применением разного периода инкубации, а также лазеров и аппаратных источников света. В клинических исследованиях применялись различные и неоднозначные, нестандартизированные периоды инкубации фотосенсибилизатора, кумулятивные

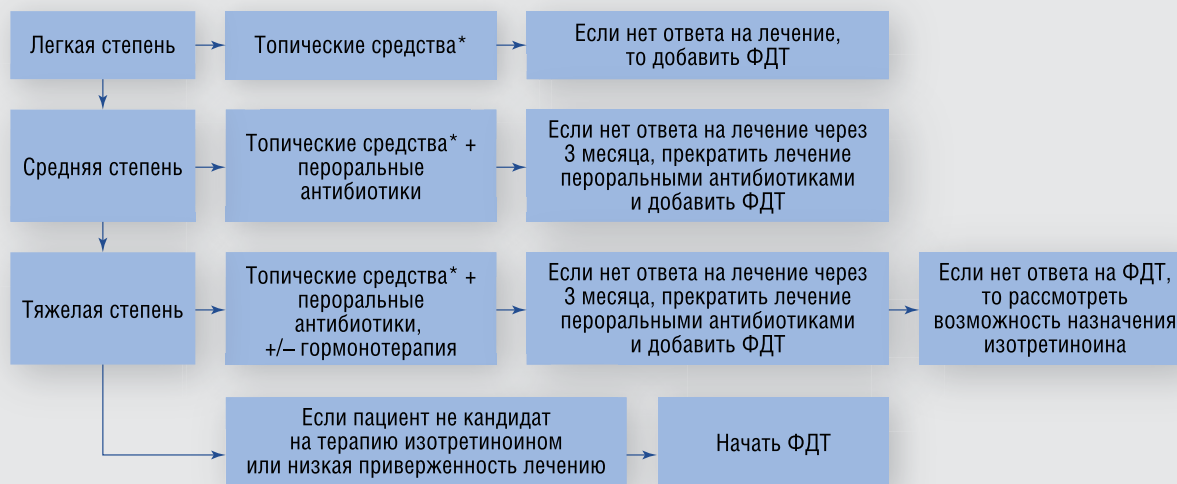


Рис. 1. Роль фотодинамической терапии в введении пациентов с акне (адаптировано по [16])

Примечание: * — топические ретиноиды, топические стероиды, бензоил пероксид. Лечение топическими средствами можно возобновить через 2 недели после ФДТ.

Fig. 1. The role of photodynamic therapy in the management of acne patients (adapted from [16])

Note: * — topical retinoids, topical steroids, benzoyl peroxide. Topical treatment can be resumed 2 weeks after PDT.

дозы энергии источника света, количество сеансов терапии. При анализе публикаций обнаруживается тенденция к применению сокращенного периода инкубации и менее активных фотосенсибилизаторов с целью снижения риска развития нежелательных явлений, таких как эритема, отек, гиперпигментация, образование волдырей. Так как ФДТ до сих пор остается медицинской технологией лечения акне «вне зарегистрированных показаний», то государственные медицинские страховые компании не покрывают такую программу лечения. Кроме того, можно надеяться, что дополнительные исследования докажут затратную эффективность ФДТ и включают в объем исследований вопросы сравнения экономической эффективности ФДТ и существующих стандартных режимов лечения.

На основании анализа существующей литературы рекомендуется применять ФДТ в качестве дополнительной терапии к стандартным режимам лечения пациентов с легким акне, не отвечающих на лечение топическими ретиноидами и бензоил пероксида, или режимам лечения пациентов с акне средней степени тяжести (умеренные акне), у которых отмечается непереносимость или устойчивость к антибактериальным или гормональным препаратам для приема внутрь (рис. 1) [16]. ФДТ может применяться в виде монотерапии в самостоятельном виде у некоторых пациентов, хотя большинству из них потребуются назначение топической или гормональной терапии в периоды между ФДТ [16]. Следует провести дополнительные исследования для установления долгосрочной эффек-

тивности ФДТ при акне: 1) для изучения проблем полного освобождения от акне; 2) для выяснения вопросов использования поддерживающей ФДТ.

При ФДТ используется ряд различных лазеров и источников света с целью активации фотосенсибилизатора. При этом в исследованиях последних лет не установлены оптимальные дозовые энергетические нагрузки и аппаратный источник. Рекомендуется применять красный свет в качестве опции выбора источника света при ФДТ акне [16].

Нежелательные явления, обусловленные ФДТ, были преходящими и включали боль во время активации фотосенсибилизатора источником света, постпроцедурную эритему, отек, эксфолиацию. С целью профилактики гиперпигментации возможно применение 2–4 % гидрохинона до и после ФДТ на протяжении 2–4 недель наряду с тщательной защитой от солнца [16].

Выводы

Показано, что ФДТ является эффективной и актуальной медицинской технологией лечения акне. ФДТ может применяться при легких и тяжелых воспалительных акне, у пациентов с различными типами кожи и локализацией элементов. В настоящее время данный вид терапии акне выполняется различными способами, и дальнейшие исследования необходимы для разработки оптимальных и стандартных процедур реализации этой новой и выгодной медицинской технологии с целью достижения наилучших результатов в повседневной клинической практике. ■

Литература/References

1. Кубанова А. А., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Дворова Е. К., Фадеева Е. И. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;5:102–114. [Kubanova A. A., Araviyskaya Ye. R., Sokolovsky Ye. V., Dvorova Ye. K., Fadeyeva Ye. I. Systemic treatment of severe forms of acne: experience of using Isotretinoin in the Russian Federation. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2013;5:102–114. (In Russ.)]
2. Zouboulis C. C., Katsambas A. D., Kligman A. M. Pathogenesis and treatment of acne and rosacea. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
3. Бронфман С. А., Шерина Т. Ф., Иванова Л. П., Кудяева Л. М. Угревая болезнь: современные представления о патогенезе и возможности комплексной коррекции аллопатическими и нелекарственными методами. Вестник новых медицинских технологий. 2016;1:235–240. [Bronfman S. A., Sherina T. F., Ivanova L. P., Kudaeva L. M. Acne vulgaris: contemporary concept of pathogenesis and possibilities of integrated pharmacological and non-pharmacological treatment. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2016;1:235–240. (In Russ.)]
4. Масюкова С. А., Ахтямов С. Н. Акне: проблема и решение. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2002;4(5):217–224. [Masyukova S. A., Akhtyamov S. N. Acne: problem and solution. *Consilium Medicum. Dermatology*. 2002;4(5):217–224. (In Russ.)]
5. De Federatie Medisch Specialisten. Acne. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. De richtlijn. 2014. <https://www.demedischspecialist.nl/toegankelijk-op-01.11.19>. [The Federation of Medical Specialists. Acne. Dutch Association for Dermatology and Venereology. The Guidelines. 2014. <https://www.demedischspecialist.nl/> (accessed 01.11.2019). (In Dutch)].
6. Колодий А. А., Шатохина Е. А., Халилуллин Р. И. Обзор современных физиотерапевтических методов лечения акне. Медицинский алфавит. 2019;1(7):15–18. [Kolodii A. A., Shatokhina E. A., Khalilullin R. I. Review of modern physiotherapeutic methods in treatment of acne. *Medical alphabet*. 2019;1(7):15–18. (In Russ.)]
7. Donnarumma M., Fattore D., Greco V., Ferrillo M., Vastarella M., Chiodini P., et al. How to Increase Adherence and Compliance in Acne Treatment? A Combined Strategy of SMS and Visual Instruction Leaflet. *Dermatology*. 2019;1–8. DOI: 10.1159/000502575
8. Zheng Y., Yu E., Weng Q., Zhou L., Li Q. Optimization of hydrogel containing toluidine blue O for photodynamic therapy in treating acne. *Lasers Med Sci*. 2019;34(8):1535–1545. DOI: 10.1007/s10103-019-02727-2
9. Vallerand I. A., Lewinson R. T., Farris M. S., Sibley C. D., Ramin M. L., Bulloch A. G. M. et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):76–85. DOI: 10.1111/bjd.15668
10. Ахтямов С. Н. Междисциплинарный симпозиум «Новое в дерматологии и косметологии, гинекологии, андрологии». Инновационные возможности флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с препаратами аласенс и фотосенс в дерматологии, косметологии и гинекологии. Эффективная фармакотерапия. 2013;25:44–50. [Akhtyamov S. N. Interdisciplinary symposium “New in dermatology and cosmetology, gynecology, andrology”. Innovative possibilities of fluorescence diagnostics and photodynamic therapy with alasens and photosens in dermatology, cosmetology and gynecology. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;25:44–50. (In Russ.)]
11. Hongcharu W., Taylor C. R., Chang Y., Aghassi D., Suthamjaraya K., Anderson R. R. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):183–192. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00046.x
12. Владимиров В. В., Олисова О. Ю., Вертиева Е. Ю., Горячкина М. В., Смирнов К. В. Фотодинамическая терапия при лечении вульгарных угрей. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014;5:54–58. [Vladimirov V. V., Olisova O. Yu., Vertieva E. Yu., Goryachkina M. V., Smirnov K. V. Photodynamic therapy for acne vulgaris. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;5:54–58. (In Russ.)]
13. Divaris D. X., Kennedy J. C., Pottier R. H. Phototoxic damage to sebaceous glands and hair follicles of mice after systemic administration of 5-aminolevulinic acid correlates with localized protoporphyrin IX fluorescence. *Am J Pathol*. 1990;136(4):891–897.
14. Ozog D. M., Rkein A. M., Fabi S. G., Gold M. H., Goldman M. P., Lowe N. J. et al. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide. *Dermatol Surg*. 2016;42(7):804–827. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000800
15. Ibbotson S. H. An overview of topical photodynamic therapy in dermatology. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2010;7(1):16–23. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2009.12.001
16. Boen M., Brownell J., Patel P., Tsoukas M. M. The Role of Photodynamic Therapy in Acne: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):311–321. DOI: 10.1007/s40257-017-0255-3
17. Zhang J., Zhang X., He Y., Wu X., Huang J., Huang H. et al. Photodynamic therapy for severe facial acne vulgaris with 5 % 5-aminolevulinic acid vs 10 % 5-aminolevulinic acid: A split-face randomized controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2019, Jun 12. DOI: 10.1111/jocd.13038 [Epub ahead of print]
18. Warren C. B., Karai L. J., Vidimos A., Maytin E. V. Pain associated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(6):1033–1043. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.03.048
19. Wiegell S. R., Skiveren J., Philipsen P. A., Wulf H. C. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):727–733. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08451.x
20. Cottrell W. J., Paquette A. D., Keymel K. R., Foster T. H., Oseff A. R. Irradiance-dependent photobleaching and pain in delta-aminolevulinic acid-photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4475–4483. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5199
21. Christiansen K., Bjerring P., Troilius A. 5-ALA for photodynamic photorejuvenation — optimization of treatment regime based on normal-skin fluorescence measurements. *Lasers Surg Med*. 2007;39(4):302–310. DOI: 10.1002/lsm.20488
22. Serini S. M., Cannizzaro M. V., Dattola A., Garofalo V., Del Duca E., Ventura A. et al. The efficacy and tolerability of 5-aminolevulinic acid 5 % thermosetting gel photodynamic therapy (PDT) in the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. A two-center, prospective assessor-blinded, proof-of-concept study. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):156–162. DOI: 10.1111/jocd.12670
23. Doshi A., Zaheer A., Stiller M. J. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997;36(6):416–418. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1997.00099.x
24. Sakamoto F. H., Lopes J. D., Anderson R. R. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part I. Acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy? *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):183–193; quiz 93–94. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.056
25. Nicklas C., Rubio R., Cardenas C., Hasson A. Comparison of efficacy of aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. adapalene gel plus oral doxycycline for treatment of moderate acne vulgaris—A simple, blind, randomized, and controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(1):3–10. DOI: 10.1111/phpp.12413
26. Choi M. S., Yun S. J., Beom H. J., Park H. R., Lee J. B. Comparative study of the bactericidal effects of 5-aminolevulinic acid with blue and red light on *Propionibacterium acnes*. *J Dermatol*. 2011;38(7):661–666. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.01094.x
27. Giuliani J., Marzola M. The management of skin toxicity during erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: how much does it cost? *Cutaneous Ocul Toxicol*. 2013;32(3):248–251. DOI: 10.3109/15569527.2013.765444

28. Austin E., Jagdeo J. An *In Vitro* Approach to Photodynamic Therapy. *J Vis Exp*. 2018;138. DOI: 10.3791/58190
29. Mofteh N. H., Ibrahim S. M., Wahba N. H. Intense pulsed light versus photodynamic therapy using liposomal methylene blue gel for the treatment of truncal acne vulgaris: a comparative randomized split body study. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(4):263–268. DOI: 10.1007/s00403-016-1639-6
30. Fadel M., Salah M., Samy N., Mona S. Liposomal methylene blue hydrogel for selective photodynamic therapy of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(11):983–990.
31. Kim J. E., Hwang J. I., Lee J. I., Cho B. K., Park H. J. Pilot study on photodynamic therapy for acne using chlorophyll: evaluator-blinded, split-face study. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(1):35–36. DOI: 10.3109/09546634.2010.514598
32. Choi S. H., Seo J. W., Kim K. H. Comparative study of the bactericidal effects of indocyanine green- and methyl aminolevulinate-based photodynamic therapy on *Propionibacterium acnes* as a new treatment for acne. *J Dermatol*. 2018;45(7):824–829. DOI: 10.1111/1346-8138.14347
33. Wanitphakdeedecha R., Tavechodperathum N., Tantrapornpong P., Suphatsathienkul P., Techapichetvanich T., Eimpunth S. et al. Acne treatment efficacy of intense pulsed light photodynamic therapy with topical licochalcone A, l-carnitine, and decanediol: A split-face, double-blind, randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2019, Oct 6. DOI: 10.1111/jocd.13178 [Epub ahead of print]
34. Kolbe L., Immeyer J., Batzer J., Wensorra U., tom Dieck K., Mundt C. et al. Anti-inflammatory efficacy of Licochalcone A: correlation of clinical potency and *in vitro* effects. *Arch Dermatol Res*. 2006;298(1):23–30. DOI: 10.1007/s00403-006-0654-4
35. Weber T. M., Ceilley R. I., Buerger A., Kolbe L., Trookman N. S., Rizer R. L. et al. Skin tolerance, efficacy, and quality of life of patients with red facial skin using a skin care regimen containing Licochalcone A. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(3):227–232. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2006.00261.x
36. Udompataikul M., Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(6):660–665. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03845.x
37. Del Duca E., Manfredini M., Petrini N., Farnetani F., Chester J., Bennardo L. et al. Daylight Photodynamic Therapy with 5-aminolevulinic acid 5 % gel for the treatment of mild-to-moderate inflammatory acne. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019, Sep 12. DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06392-2 [Epub ahead of print]
38. Zheng Z., Zhang L. L., Shi L., Zhang Y. F., Wang B., Wu Q. Q. et al. What is the most relevant factor causing pain during ALA-PDT? A multicenter, open clinical pain score research trial of actinic keratosis, acne and condylomata acuminata. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;26:73–78. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.03.001
39. Zhang L., Wu Y., Zhang Y., Liu X., Wang B., Wang P. et al. Topical 5-aminolevulinic photodynamic therapy with red light vs intense pulsed light for the treatment of acne vulgaris: A split face, randomized, prospective study. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1375634. DOI: 10.1080/19381980.2017.1375634
40. Qureshi S., Lin J. Y. Utilizing non-ablative fractional photothermolysis prior to ALA-photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris: a case series. *Lasers Med Sci*. 2017;32(3):729–732. DOI: 10.1007/s10103-016-2029-1
41. Kennedy J. C., Pottier R. H. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*. 1992;14(4):275–292. DOI: 10.1016/1011-1344(92)85108-7
42. Stolik S., Tomas S. A., Ramon-Gallegos E., Sanchez F. Kinetic study of delta-Ala induced porphyrins in mice using photoacoustic and fluorescence spectroscopies. *J Photochem Photobiol B*. 2002;68(2–3):117–122. DOI: 10.1016/s1011-1344(02)00381-0
43. Orringer J. S., Sachs D. L., Bailey E., Kang S., Hamilton T., Voorhees J. J. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, split-face clinical trial of topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser therapy. *J Cosmet Dermatol*. 2010;9(1):28–34. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2010.00483.x
44. Oh S. H., Ryu D. J., Han E. C., Lee K. H., Lee J. H. A comparative study of topical 5-aminolevulinic acid incubation times in photodynamic therapy with intense pulsed light for the treatment of inflammatory acne. *Dermatol Surg*. 2009;35(12):1918–1926. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01315.x
45. Dessinioti C., Masouri S., Drakaki E., Katsambas A., Antoniou C. Short-contact, low-dose methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):215. DOI: 10.1111/bjd.14460
46. Sakamoto F. H., Torezan L., Anderson R. R. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):195–211; quiz-2. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.057
47. Riddle C. C., Terrell S. N., Menser M. B., Aires D. J., Schweiger E. S. A review of photodynamic therapy (PDT) for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(11):1010–1019.
48. Kwon H. H., Moon K. R., Park S. Y., Yoon J. Y., Suh D. H., Lee J. B. Daylight photodynamic therapy with 1.5 % 3-butenyl 5-aminolevulinic acid gel as a convenient, effective and safe therapy in acne treatment: A double-blind randomized controlled trial. *J Dermatol*. 2016;43(5):515–521. DOI: 10.1111/1346-8138.13191
49. Tyrrell J., Campbell S. M., Curnow A. The effect of air cooling pain relief on protoporphyrin IX photobleaching and clinical efficacy during dermatological photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*. 2011;103(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2010.12.011

Информация об авторах

Дмитрий Анатольевич Андреев* — M.D., Ph.D., ведущий научный сотрудник, врач-дерматовенеролог научно-клинического отдела Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (495) 530-12-89; +7 (985) 724-05-10; e-mail: begaafd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

Александр Александрович Завьялов — д.м.н., профессор; врач-онколог; заведующий научно-клиническим отделом Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (495) 530-12-89; e-mail: azav06@mail.ru

Татьяна Николаевна Ермолаева — начальник отдела методологии и эффективности деятельности учреждений здравоохранения по профилю «онкология» Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: +7 (495) 530-12-89; e-mail: ermolaeva_mzmo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3615-0292>

Анна Геннадьевна Фисун — научный сотрудник, научно-клинический отдел Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: PokatiloAnn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9840-3267>

Ксения Игоревна Полякова — научный сотрудник, научно-клинический отдел Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8462-2813>

Виктория Алексеевна Дубовцева — научный сотрудник, научно-клинический отдел Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: dubovtsewa.victoria@yandex.ru

Тамара Евгеньевна Максимова — научный сотрудник, научно-клинический отдел Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: maksimovatarae@mail.ru

Information about the authors

Dmitry A. Andreev* — MD, Ph.D., Leading Researcher, Dermatovenereologist, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (495) 530-12-89; +7 (985) 724-05-10; e-mail: begaafd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

Alexander A. Zavyalov — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Oncologist; Head of Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (495) 530-12-89; e-mail: azav06@mail.ru

Tatyana N. Ermolaeva — Head of the Department of Methodology and Performance of Healthcare Institutions in the "Oncology" Profile, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; tel.: +7 (495) 530-12-89; e-mail: ermolaeva_mzmo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3615-0292>

Anna G. Fisun — Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; e-mail: PokatiloAnn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9840-3267>

Ksenia I. Polyakova — Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8462-2813>

Victoria A. Dubovtseva — Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; e-mail: dubovtsewa.victoria@yandex.ru

Tamara E. Maksimova — Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; e-mail: maksimovatarae@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-55-60>

Распространенный микоз гладкой кожи с поражением ногтевых пластин стоп, резистентный к противогрибковой терапии

Кожичкина Н. В.

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

В статье представлены анализ литературы резистентных штаммов к противогрибковым препаратам и описание наблюдения распространенного микоза гладкой кожи с поражением ногтевых пластин стоп, резистентного к противогрибковой терапии, у больного 57 лет. Описывается клиническая картина, диагностика и лечение грибкового заболевания. На фоне противогрибкового лечения достигнуто клиническое и микологическое излечение микоза кожи туловища и ногтей стоп.

Ключевые слова: **распространенный микоз, микоз ногтей, резистентность к системной антимикотической терапии**

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Кожичкина Н. В. Распространенный микоз гладкой кожи с поражением ногтевых пластин стоп, резистентный к противогрибковой терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):55–60. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-55-60>



Distributed glabrous skin mycosis involving foot nail lesions and showing resistance to antifungal therapy

Natalia V. Kozhichkina

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

This article presents an analysis of publications on strains resistant to antifungal drugs and describes a clinical case of a 57-year-old patient suffering from distributed glabrous skin mycosis with foot nail lesions resistant to antifungal therapy. The clinical picture, diagnosis and treatment of the fungal disease is described. Against the background of antifungal treatment, the clinical and mycological cure of the trunk skin and foot nail mycosis was achieved.

Keywords: **common mycosis, onychomycosis, resistance antifungal therapy**

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

For citation: Kozhichkina N. V. Distributed glabrous skin mycosis involving foot nail lesions and showing resistance to antifungal therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(6):55–60. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-55-60>

■ Микозы гладкой кожи — довольно часто встречающаяся патология в практики дерматовенеролога. В последнее время отмечается увеличение частоты встречаемости дерматомикозов, резистентных к противогрибковой терапии.

По данным Budak A. и соавт., вне зависимости от возбудителя микоз гладкой кожи встречается в 5,6 % случаев [1]. Sarifakioglu E. и соавт. отмечают низкую (до 20 % случаев) клиническую эффективность терапии при онихомикозе в связи с изменением чувствительности возбудителей к системным антимикотикам [2]. Ряд авторов (Gupta AK и соавт., Mendez-Tovar L. J. и соавт.) выявили резистентность возбудителей дерматомикозов к системным антимикотикам [3, 4].

Bradley M. C. и соавт. связывают неудачи терапии грибковых заболеваний не только с развитием резистентных возбудителей к противогрибковым препаратам, но и с генетической предрасположенностью и персональными факторами, такими как возраст пациента, сопутствующая патология (например, сахарный диабет, псориаз), сосудистые заболевания, иммуносупрессивные заболевания, наличие грибковых заболеваний у родственников, дерматофибромы, в результате которых нарушается кровоснабжение ногтевого ложа [5].

В КДЦ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России обратился мужчина 57 лет, житель города Москвы, с жалобами на высыпания на коже туловища, конечностей, изменение формы и цвета ногтевых пластин стоп. В анамнезе в течение многих лет изменены ногти стоп, 15 лет назад появились высыпания на коже туловища, которые постепенно распространялись.

Локальный статус: в области спины и боковой поверхности туловища с переходом на правую ягодицу наблюдаются очаги гиперемии с мелкопластинчатым шелушением с четкими границами, возвышающимся валиком по периферии, красного цвета (рис. 1–3). Изменены все ногтевые пластины стоп по гипертрофическому типу, тотальная форма, ногтевое ложе неровное, желтого цвета. На подошвах и боковых поверхностях стоп наблюдается гиперемия и обильное кольцевидное шелушение (рис. 4). Ногтевые пластины кистей не изменены.

Диагностика:

1. При микроскопическом исследовании в лаборатории ГНЦДК МЗ РФ перед началом лечения в соскобе с ногтевой стоп и кожи туловища обнаружен мицелий грибов.

2. При культуральном исследовании соскоба кожи туловища во время лечения наблюдался рост грибов *Trichophyton rubrum*.



Рис. 1. Состояние кожи спины пациента 57 лет, до начала терапии
Fig. 1. The condition of the 57-year-old patient's back skin before therapy



Рис. 2. Состояние кожи правой ягодицы пациента 57 лет, до начала терапии
Fig. 2. The condition of the 57-year-old patient's right buttock skin before therapy



Рис. 3. Состояние кожи правого бедра пациента 57 лет, до начала терапии
Fig. 3. The condition of the 57-year-old patient's right thigh skin before therapy



Рис. 4. Состояние кожи подошв пациента 57 лет, до начала терапии
Fig. 4. The condition of the 57-year-old patient's sole skin before therapy

3. При ПЦР-диагностике микозов во время лечения выделены грибы *Trichophyton rubrum*.

4. Биохимический анализ крови: билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамин-амино-трансфераза перед началом терапии и во время приема системных противогрибковых препаратов в пределах нормы.

5. Заключение гистологического исследования от 2015 года: выявленные изменения не противоречат клиническому диагнозу — болезнь Девержи.

6. При гистологическом исследовании от 2016 года диагноз — себорейная экзема.

7. Операция по поводу рака левой почки в 1992 году. Заключение нефролога перед началом терапии: противопоказаний для приема системного антимикотика нет.

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов микроскопического исследования соскобов с кожи туловища и ногтевых пластин стоп был установлен диагноз — распространенный микоз гладкой кожи с поражением ногтевых пластин стоп.

Назначено системное и наружное противогрибковое лечение: тербинафин 250 мг по 1 табл. 1 раз в день — 3 месяца с самостоятельными 2–3-недельными перерывами, затем по 1 табл. 1 раз в день в течение 2 месяцев и 14-дневным курсом — 3 месяца с медленной положительной динамикой в виде отрастания ногтей стоп на 40 % площади, сохранением высыпаний на коже туловища и положительными контрольными результатами микроскопического исследования на грибы, в связи с чем рекомендовано поменять антимикотический препарат из другой фармакологической группы. Пациент принимал итраконазол по схеме пульс-терапии по 2 капсулы 2 раза в день в течение 7 дней, затем 3 недели перерыв, курс № 6 с положительным эффектом в виде отрастания на 2/3 площади здоровых ногтевых пластин стоп, но с сохранением бляшек на неинфильтрированном фоне с шелушением на поверхности в области спины и ягодиц, на фоне приема итраконазола высыпания полностью разрешились, затем появились вновь. По поводу микоза ногтей стоп проводилась наружная противогрибковая терапия до полного их отрастания.

При контрольном микроскопическом исследовании в лаборатории ГНЦДК МЗ РФ от 2014 г. в соскобе с кожи туловища мицелий грибов не обнаружен. Поставлен диагноз — себорейный дерматит, назначен флюконазол по 150 мг в неделю в течение 1,5 месяца, токоферол ацетат, наружная противовоспалительная терапия, крем с мочевиной и салициловой кислотой с разрешением высыпаний на коже туловища и ягодиц, которые вновь появились через 4 месяца.

На основании клинической картины, рецидива высыпаний на коже туловища был поставлен клинический диагноз: себорейная экзема, крупнобляшечный параспориоз, болезнь Девержи, и пациент направлен на гистологическое исследование биоптата кожи ягодиц.

Заключение гистологического исследования от 2015 г.: выявленные изменения не противоречат клиническому диагнозу — болезнь Девержи.

Через 2 месяца при микроскопическом исследовании в лаборатории ГНЦДК МЗ РФ в соскобе с кожи туловища, подошв и ногтей стоп обнаружены мицелий грибов.

Локальный статус: в области спины и правой ягодицы с переходом на межъягодичную складку наблюдаются очаги обильного шелушения, со слабовыраженным валиком по периферии, розового цвета (рис. 5). Изменены 2-й, 3-й ногти правой стопы по гипертрофическому типу, дистально-латеральная форма, с вовлечением матрикса, коричневого цвета. Проведена коррекция вросшего 1-го ногтя левой стопы с помощью коррекционной пластины (рис. 6). На подошвах наблюдается гиперемия и обильное шелушение. Ногтевые пластины кистей не изменены.

Назначили тербинафин по 1 табл. 1 раз в день — 4 месяца с разрешением очагов в области спины, отрастанием здоровых ногтей стоп на 1/2 площади, затем после самостоятельного 1,5-месячного перерыва проводилась наружная противогрибковая, антибактериальная и гормональная терапия с ухудшением и положительным анализом на грибы в соскобе с кожи ягодиц, паховых складок и мошонки, потом пациент принимал тербинафин по 1 табл. 1 раз в день — 2 месяца и через день — 2 месяца с периодическим появлением

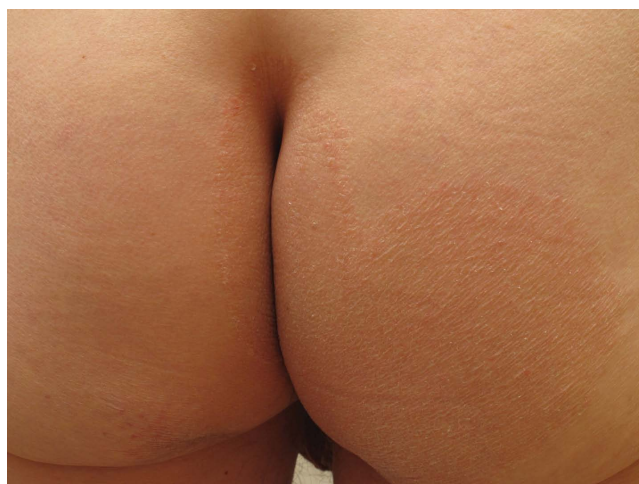


Рис. 5. Состояние кожи ягодиц и межъягодичной складки пациента 57 лет, во время противогрибковой терапии
Fig. 5. The condition of the 57-year-old patient's buttock and intergluteal cleft skin during antifungal therapy



Рис. 6. Состояние ногтей стоп пациента 57 лет, во время противогрибковой терапии
Fig. 6. The condition of the 57-year-old patient's foot nails during antifungal therapy

высыпаний на коже подошв, правой ягодицы, бедра, паховых складок и мошонки.

Локальный статус: имеются очаги инфильтрации округлых и неправильных форм с прерывающимся валиком по периферии на поверхности шелушение, кожа паховых складок и мошонки гиперемирована со среднепластинчатым шелушением, трещины, умеренный зуд.

На основании клинической картины — сохранение высыпаний на коже туловища на фоне проводимой противогрибковой терапии — был поставлен клинический диагноз: себорейная экзема, лимфома кожи, и пациент направлен на гистологическое исследование биоптата кожи мошонки и бедра.

Гистологическое исследование (с кожи мошонки и бедра) от 2016 г., заключение: данных за лимфому кожи не выявлено, выявленные изменения не противостоят клиническому диагнозу — себорейная экзема.

При контрольном микроскопическом исследовании в лаборатории ГНЦДК МЗ РФ от 2016 г. в соскобе с кожи поясничной области обнаружен мицелий грибов. Наблюдалось ухудшение состояния ногтей стоп. Изменены 1, 3, 5-й ногти левой и 2, 3, 5-й ногти правой стопы по гипертрофическому типу, дистально-латеральная форма, более 1/2 площади, сероватого цвета.

В связи с отсутствием положительной динамики от противогрибковой терапии пациенту рекомендовано провести полимеразную цепную реакцию (ПЦР) — диагностику микозов и культуральное исследование с определением чувствительности грибов к системным антимикотикам. При ПЦР-диагностике и культуральном исследовании соскоба кожи туловища выделены грибы *Trichophyton rubrum*. Определение чувствительности грибов *Trichophyton rubrum* к системным антимикотикам не проводилось.

Пациенту был назначен итраконазол по схеме пульс-терапии по 2 капсулы 2 раза в день после еды в течение 7 дней, с перерывом 3 недели, курс 4 месяца. С учетом зарубежного опыта назначения препарата по интермиттирующей схеме до полного отрастания ногтей пациент продолжал прием итраконазола по 100 мг в неделю — 6,5 месяца с положительным эффектом

в виде полного отрастания всех ногтей стоп и 3-го ногтя правой стопы на 90 % площади, с разрешением высыпаний на коже спины, подошв, правой ягодицы и бедра. Через месяц высыпания вновь появились на коже правой ягодицы, бедра и спины. Продолжалась наружная противогрибковая терапия, через месяц на фоне проводимой наружной противогрибковой терапии и травмы ногтей стоп отмечалось ухудшение их состояния.

При контрольном микроскопическом исследовании в лаборатории ГНЦДК МЗ РФ от 2017 г. в соскобе с ногтей стоп, спины и правой ягодицы обнаружен мицелий грибов.

С 2017 по 2019 г. пациент принимал итраконазол по схеме пульс-терапии 1, 2 и 6 курсов, кетоконазол 200 мг по 1 табл. в день — 3 месяца с положительным эффектом.

Одновременно с системной противогрибковой терапией проводилась наружная противогрибковая терапия (клотримазол, бифоназол, нафтифин, изоконазол, тербинафин, циклопирокс, аморолфин), отслойки с помощью 10 % салициловой мази, серно-салициловой мази, регулярные аппаратные обработки ногтей стоп в подологическом кабинете.

Во время лечения пациент проводил дезинфекцию белья, носков, обуви и предметов обихода с помощью современного отечественного дезинфицирующего средства — 2 % раствора «Самаровки» или методом кипячения в 1–2 % мыльно-содовом растворе в течение 10–20 минут или в 2–3 % растворе хозяйственного мыла в течение 5–10 минут, затем проглаживал горячим утюгом во влажном виде, а также применял устройство противогрибковой обработки обуви «Тимсон» [6–10].

На фоне проводимого лечения был отмечен регресс высыпаний на коже спины, ягодиц, правого бедра, стоп, паховых складок и отрастание здоровых ногтей стоп (рис. 7–10).

При контрольном микроскопическом исследовании в лаборатории ГНЦДК МЗ РФ от сентября 2019 г. в соскобе с кожи мошонки, паховых складок, подошвы, ногтей стоп мицелий грибов не обнаружен, с кожи ягодиц и задней поверхности правого бедра — обнаружен.



Рис. 7. Состояние кожи спины пациента 57 лет, клиническое и микологическое излечение
Fig. 7. The condition of the 57-year-old patient's back skin, clinical and mycological cure



Рис. 8. Состояние кожи правой ягодицы и бедра пациента 57 лет, клиническое и микологическое излечение
Fig. 8. The condition of the 57-year-old patient's right buttock and thigh skin, clinical and mycological cure



Рис. 9. Состояние кожи подошв пациента 57 лет, клиническое и микологическое излечение
Fig. 9. The condition of the 57-year-old patient's soil skin, clinical and mycological cure



Рис. 10. Состояние ногтей стоп пациента 57 лет, клиническое и микологическое излечение
Fig. 10. The condition of the 57-year-old patient's foot nails, clinical and mycological cure

Проводилась наружная противогрибковая терапия 2 раза в день в течение 1 месяца.

При контрольном микроскопическом исследовании в лаборатории ГНЦДК МЗ РФ от октября 2019 г. в соскобе с кожи ягодиц и задней поверхности правого бедра мицелий грибов не обнаружен.

В настоящее время пациент находится на диспансерном наблюдении.

При контрольном микроскопическом исследовании в лаборатории ГНЦДК МЗ РФ от декабря 2019 г. в со-

скобе с ногтей стоп, кожи паховых складок, подошвы и ягодиц мицелий грибов не обнаружен.

Выводы

Необходимо дальнейшее изучение резистентных форм дерматомикозов к системной антимикотической терапии и проведение дополнительных исследований по определению чувствительности возбудителей к противогрибковым препаратам для выявления устойчивых штаммов грибов. ■

Литература/References

1. Budak A., Bogusz B., Tokarczyk M., Trojanowska D. Dermatophytes isolated from superficial fungal infections in Krakow, Poland, between 1995 and 2010. *Mycoses*. 2013;6(4):422–428.
2. Sarifakioglu E., Seckin D., Demirbilek, Can F. *In vitro* antifungal susceptibility patterns of dermatophyte strains causing tinea unguium. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Nov;32(6):675–679. Epub 2007 Aug 22.
3. Gupta A. K., Kohli Y. Evaluation of *in vitro* resistance in patients with onychomycosis who fail antifungal therapy. *Dermatology*. 2003;207(4):375–380.
4. Mendez-Tovar L. J., Manzano-Gayosso P., Velasquez-Hernandez V. et al. Resistance to azolic compounds in clinical *Trichophyton* spp. strains. *Rev Iberoam Micol*. 2007 Dec 31;24(4):320–322.
5. Bradley M. C., Leidich S., Isham N., Elewski B. E., Ghanoum M. A. Antifungal susceptibilities and genetic relatedness of serial *Trichophyton rubrum* isolates from patients with onychomycosis of the toenail. *Mycoses*. 1999;42 Suppl 2:105–110.
6. Kozhichkina N. V. Mold onychomycosis: a diagnostic algorithm and prevention. *Medical technology for dermatologist, mycologist and laboratory-doctor*. Moscow, 2001. P. 9–10.
7. Fedorova L. S., Stepanova Z. V., Kozhichkina N. V. New methods for the shoes disinfection. *Disinfection Journal*. 2005;3:39–42.
8. Stepanova Z. V. Prevention mycosis. Moscow, 2008. P. 12–15.
9. Sheklakov N. D., Leshenko V. M. Methodical recommendation for clinics, diagnostic, treatment and prevention mycosis foot. Moscow, 1979. P. 14–15.
10. Kashkin P. N. *Dermatomycosis. Guide for doctors*. Leningrad: Meditsina, 1967. P. 223–227.

Информация об авторе

Наталья Владимировна Кожичкина — к.м.н., младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: konat1@yandex.ru

Information about the author

Natalia V. Kozhichkina — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: konat1@yandex.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-61-67>

Клиническое наблюдение поражения кожи *Mycobacterium avium* у больного туберкулезом органов дыхания

Митрушкина В. И. *, Смердин С. В., Ставицкая Н. В., Лапырева И. А., Лазебный С. В.

ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
Министерства здравоохранения Московской области
141132, Российская Федерация, Московская обл., Щелковский р-н, д. Сукманиха, влад. 1 Б

Микобактерии туберкулеза и нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) клинически различны. Быстрое выявление и дифференциация *M. tuberculosis complex* (МТВС) и НТМБ имеет решающее значение для инфекционного контроля. Ввиду высокой их распространенности вероятность коинфекции достаточно высока, но сведения о распространенности и встречаемости подобных сочетаний крайне малочисленны. Проведено изучение клинической ситуации и показано формирование терапевтической стратегии в случае наличия у больного сочетанной инфекции *Mycobacterium avium* и *tuberculosis*.

Ключевые слова: микобактериоз кожи, *Mycobacterium avium*, туберкулез органов дыхания

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

Благодарности: авторы выражают благодарность за подготовку материалов статьи Филиппову Павлу Николаевичу, врачу-бактериологу высшей категории, ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; Калугиной Светлане Михайловне, врачу-патологоанатому, заведующей лабораторным отделением, ФГКУ «1586 ВКГ»; Поплавскому Александру Валерьевичу, врачу — общему хирургу высшей категории, ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; Никитиной Екатерине Сергеевне, врачу-фтизиатру высшей категории, заведующей отделением, ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Финансирование: клиническое наблюдение было проведено в стационарном отделении ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Для цитирования: Митрушкина В. И., Смердин С. В., Ставицкая Н. В., Лапырева И. А., Лазебный С. В. Клиническое наблюдение поражения кожи *Mycobacterium avium* у больного туберкулезом органов дыхания. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):61–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-61-67>



A clinical observation of a *Mycobacterium avium* skin lesion in a patient with pulmonary tuberculosis

Vera I. Mitrushkina*, Sergey V. Smerdin, Natalya V. Stavitskaya, Irina A. Lapyreva, Sergey V. Lazebny

Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region
bldg 1 Б, village Sukmaniha, Shchelkovskiy district, Moscow region, 141132, Russian Federation

Mycobacterium tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria (NTMB) are clinically distinct. Rapid detection and differentiation of *M. tuberculosis complex* (MTBC) and NTMB is critical for infection control. Due to the high prevalence of these diseases, the likelihood of co-infection is sufficiently high; however, information on the prevalence and occurrence of such combinations is extremely scarce. In this research, on the basis of a clinical case, an approach to developing a therapeutic strategy for cases of combined *Mycobacterium avium* and *tuberculosis* infections is presented.

Keywords: skin mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*, pulmonary tuberculosis

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

Acknowledgments: the authors express their gratitude to Pavel Nikolaevich Filippov, Bacteriologist of the highest qualification category, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; Svetlana Mikhailovna Kalugina, Pathologist, Head of the laboratory department, FGKU 1586 VKG; Aleksander Valerievich Poplavsky, Surgeon of the highest qualification category, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; Ekaterina Sergeevna Nikitina, TB Specialist of the highest qualification category, Department Head, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary for their assistance in preparing materials for the research.

Funding: the clinical observation was carried out in an inpatient department of the Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary.

For citation: Mitrushkina V. I., Smerdin S. V., Stavitskaya N. V., Lapyreva I. A., Lazebny S. V. A clinical observation of a *Mycobacterium avium* skin lesion in a patient with pulmonary tuberculosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(6):61–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-61-67>

Клинические проявления, вызванные микобактериями туберкулеза и нетуберкулезными микобактериями, различны, быстрое выявление и дифференциация *M. tuberculosis complex* (МТВС) и НТМБ имеет решающее значение для инфекционного контроля [10]. Ввиду высокой распространенности микобактерий вероятность их коинфекции достаточно высока. Способствует этому и увеличение в последние годы частоты выделения, а также количества видов нетуберкулезных микобактерий, что может быть связано со многими факторами: распространение ВИЧ-инфекции, увеличение распространения НТМБ в природе, демографические изменения — старение популяции и, безусловно, увеличение технических возможностей выявления НТМБ и расширение знаний об этой патологии клиницистов и микробиологов [1]. Важность НТМБ как клинической проблемы обозначилась в период первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции, когда значительное число пациентов умерли от генерализованной МАС-инфекции. Практически одновременно с начала 1990-х гг. в экономически развитых странах отмечился неуклонный рост (в разы) заболеваемости НТМБ и у лиц с ВИЧ-негативным статусом [13].

Актуальность вопроса одновременного выявления в биологическом материале нетуберкулезных микобактерий и микобактериального туберкулезного комплекса [11] представляет большой интерес [11]. При анализе известных информационных источников, включая PubMed, нами не обнаружено схожих наблюдений у одного больного сочетанной инфекции *Mycobacterium avium* и *tuberculosis*.

Комплекс *Mycobacterium avium* является второй по распространенности причиной микобактериозов легких после *M. tuberculosis* [3].

Хотя 77 % заболеваний НТМБ проявляются прежде всего как легочные заболевания [4], НТМБ также поражает кожу, кости, суставы, лимфатическую систему и мягкие ткани [4, 5]. Почти все патогенные виды НТМБ могут вызывать инфекции кожи и мягких тканей. Клинически кожные микобактериальные инфекции проявляются по-разному, включая целлюлит, незаживающие язвы, подострые или хронические узловатые поражения, абсцессы, поверхностный лимфаденит, бородавчатые повреждения кожи и др. [6]. Для раннего диагноза необходимо поддерживать высокую степень настороженности врачей различных специальностей в отношении пациентов с кожными заболеваниями, особенно при отрицательных результатах обычных микробиологических исследований биологических образцов [7].

Отсутствие национальных клинических рекомендаций, рандомизированных контролируемых исследований эффективности противомикробных препаратов при обнаружении НТМБ в настоящее время означает, что эмпирическая терапия может потерпеть неудачу и потребуются длительные курсы сочетанной антибактериальной терапии, что увеличит вероятность возникновения побочных эффектов [9].

Целью данного наблюдения является демонстрация сочетанной инфекции *Mycobacterium avium* и *tuberculosis*.

Пациент П., 29 лет, образование среднее, не работает. Антитела к ВИЧ не обнаружены. Заболел остро, когда почувствовал слабость, недомогание, появился кашель, субфебрильная лихорадка. Обратился к терапевту в поликлинику по месту жительства, с диа-

гнозом ОРВИ был пролечен антибактериальными препаратами широкого спектра действия (амоксиклав, цефтриаксон). Значительных улучшений не отметил, лихорадка и кашель сохранялись. При проведении рентгенологического исследования обнаружена патология в легких, и с подозрением на туберкулез органов дыхания был госпитализирован в клинику.

Поступил в состоянии средней тяжести, с жалобами на кашель с мокротой, субфебрильную лихорадку. При поступлении: в мокроте методами посева на среды Финн-И, Левенштейна — Йенсена, молекулярно-генетическим методом Real-Time PCR обнаружена ДНК микобактерий туберкулеза с устойчивостью к рифампицину, канамицину, чувствительных к изониазиду, этамбутолу, цикloserину, капреомицину, этионамиду, офлоксацину, ПАСК. В общем анализе крови: эритроциты 4,76, гемоглобин 131 г/дл, лейкоциты 7,6, палочкоядерные 2 %, сегментоядерные 54 %, эозинофилы 2 %, лимфоциты 30 %, моноциты 10 %, СОЭ 30 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок 101,4 г/л, креатинин 70 мкмоль/л, мочевины 2,2 ммоль/л, общий билирубин 25,5 мкмоль/л, прямой билирубин 9,4 мкмоль/л, АЛТ 22,6 ЕД/л, АСТ 67,1 ЕД/л.

На компьютерной томографии органов грудной клетки: пневмофиброз, деформация легочного рисунка по типу матового стекла, множественные разнокалиберные тонкостенные образования по типу сотового легкого. В S2 правого легкого множественные полиморфные очаги без четких контуров до 10×9 мм, область неомогенного затемнения без четких контуров до 31×21 мм, с наличием множественных полостей до 7×3×6 мм. Множественные внутригрудные лимфоузлы до 11 мм. Заключение: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения (рис. 1–4).

УЗИ органов брюшной полости: лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства не лоцируются, диффузные изменения печени.

Фибробронхоскопия: диффузный двусторонний катаральный бронхит 1-й степени интенсивности воспаления.

На основании полученных данных установлен диагноз: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ+, лекарственная устойчивость к рифампицину. Назначен курс лечения с учетом чувствительности выявленных микобактерий туберкулеза: пиразинамид 1,5, моксифлоксацин 0,4, капреомицин 1,0, цикloserин 0,75, этамбутол 1,2.

При осмотре больного в отделении в области подмышечной впадины справа был обнаружен конгломерат сгруппированных узлов мягкоэластической консистенции розоватого цвета полушаровидной формы до 10 см в диаметре, безболезненные при пальпации. Больного данное образование не беспокоило, с его слов, узлы появились примерно около 6 месяцев назад, и он не обращал на них никакого внимания вследствие злоупотребления алкоголем.

Дерматологом, хирургом не осматривался (рис. 5).

С лечебно-диагностической целью произведено хирургическое иссечение кожного образования.

При гистологическом исследовании биоптата кожи из очага: выраженный акантоз, папилломатоз и гиперкератоз, местами единичные роговые кисты со слоистым содержимым, многочисленные округлые

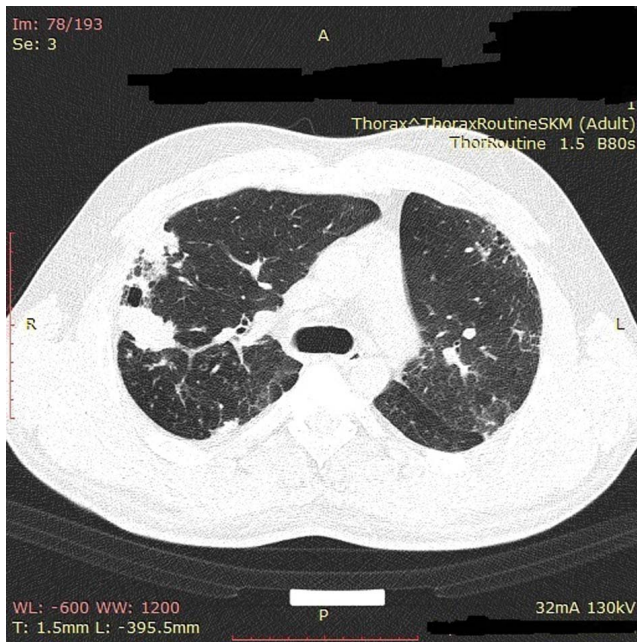


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения, T: 1,5 mm
 Fig. 1. Computed tomography of the chest: disseminated tuberculosis S2 of the right lung in the phase of decay and contamination, T: 1.5 mm

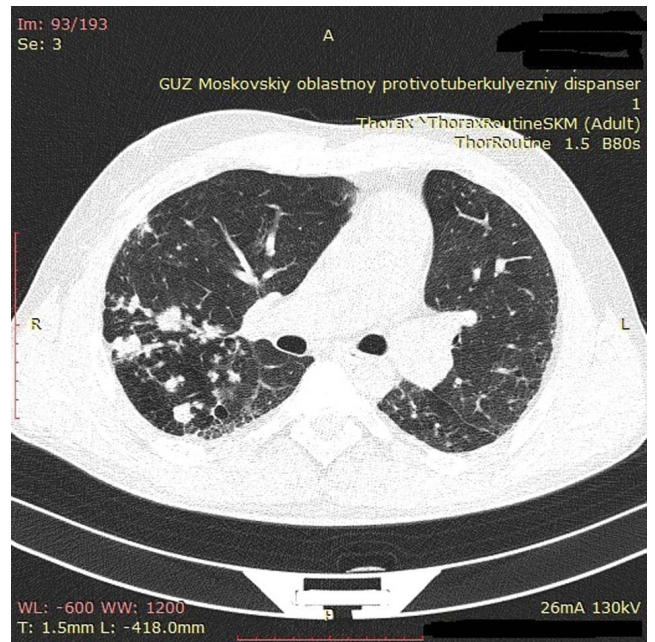


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения, T: 1,5 mm
 Fig. 2. Computed tomography of the chest: disseminated tuberculosis S2 of the right lung in the phase of decay and contamination, T: 1.5 mm

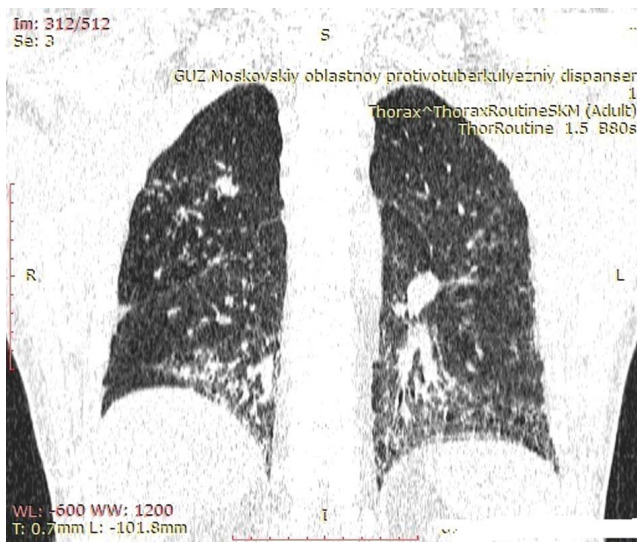


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения, T: 0,7 mm
 Fig. 3. Computed tomography of the chest: disseminated tuberculosis S2 of the right lung in the phase of decay and contamination, T: 0.7 mm

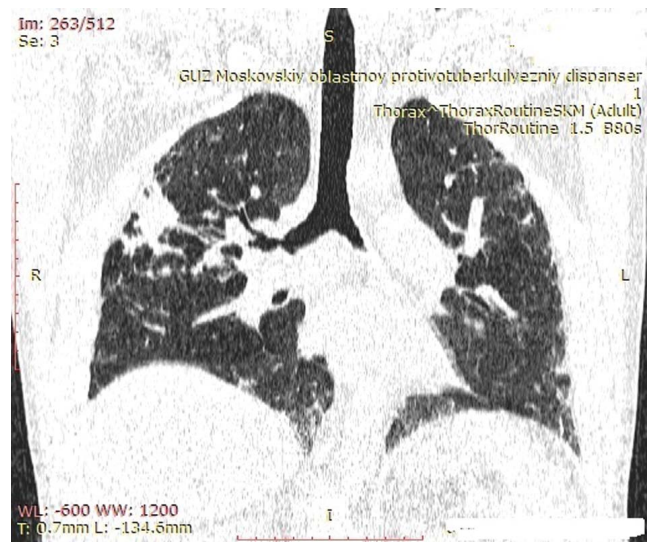


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки: диссеминированный туберкулез S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения, T: 0,7 mm
 Fig. 4. Computed tomography of the chest: disseminated tuberculosis S2 of the right lung in the phase of decay and contamination, T: 0.7 mm

очаги казеозного некроза в широких капсулах из специфической грануляционной ткани и коллагеновых волокон с выраженным гиалинозом, расположенные в эпидермисе с захватом дермы и подкожной клетчатки, единичные гигантские многоядерные клетки типа Пирогова — Лангханса и инородных тел, в казеозных массах по всем полям многочисленные кальцинаты (рис. 6–8).

Методом микроскопии с окраской гистологических препаратов по Цилю — Нильсену обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, посев операционного материала на жидкие питательные среды в системе ВасТес MGIT 960BD выявил рост нетуберкулезных микобакте-

рий. Методом ПЦР выявленные НТМБ идентифицированы как *M. avium*, ДНК МБТ в операционном материале не обнаружены.

Согласно клиническим рекомендациям, выделение НТМБ из закрытого очага при получении пробы в стерильных условиях (абсцесс, биопсия, операционный материал, ликвор, экссудат) является абсолютным критерием постановки диагноза микобактериоза [13].

Таким образом, клинический диагноз был пересмотрен: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ+, лекарственная устойчивость к рифампицину. Микобактериоз кожи.



Рис. 5. Конгломерат сгруппированных узлов в подмышечной области справа
Fig. 5. A conglomerate of grouped nodes in the right axillary region

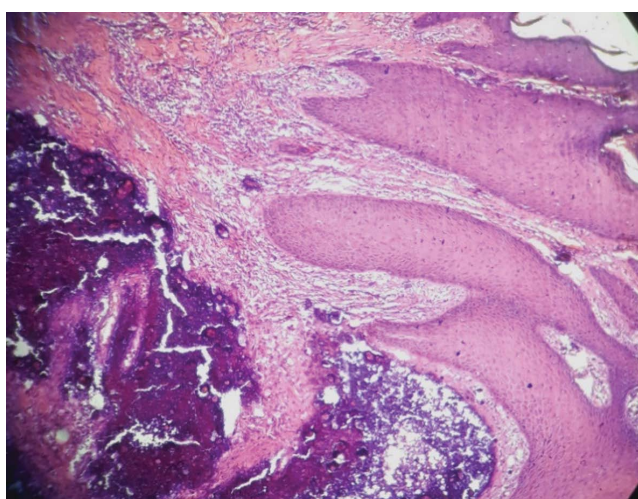


Рис. 6. Кальцинированные очаги казеозного некроза под многослойным плоским эпителием, окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$
Fig. 6. Calcined foci of caseous necrosis under the stratified squamous epithelium, hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

Поскольку Национальные протоколы лечения микобактериозов, как и валидированные методики определения лекарственной чувствительности, отсутствуют, дальнейшее лечение пациента было продолжено по назначенной схеме с включением в нее кларитромицина.

На фоне терапии у больного было отмечено повышение мочевой кислоты до 791 мкмоль/л, незначительное повышение трансаминаз, в связи с чем потребовалась временная отмена препаратов, был проведен курс дезинтоксикационной терапии, назначены гепатопротекторы. Пиразинамид был отменен с заменой на протинамид 0,75. В данной комбинации терапия продолжена до 6 месяцев. В связи с регрессом дерматологического процесса кларитромицин был отменен. При лечении пациент получил до 205 доз противотуберкулезных препаратов и был выписан из стационара для дальнейшего наблюдения по месту жительства.

Используемая терапевтическая методика наряду с хирургическим вмешательством позволила достигнуть клинического выздоровления пациента. Послеоперационная рана зажила вторичным натяжением с формированием нормотрофического рубца (рис. 9).

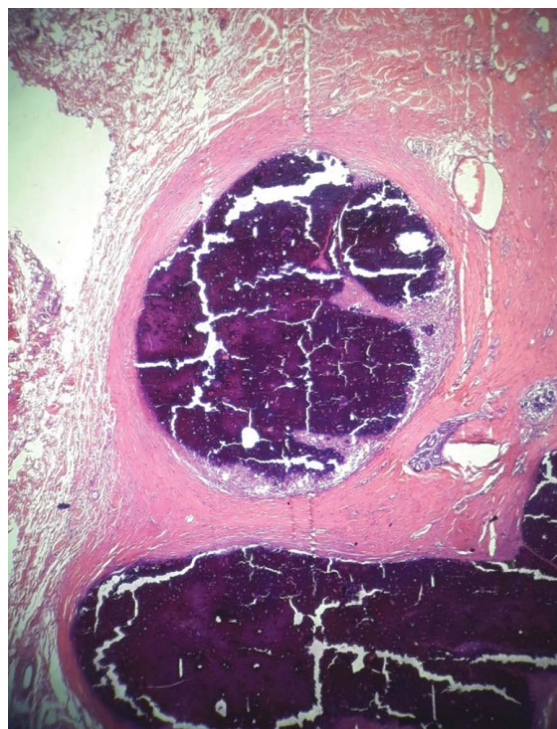


Рис. 7. Кальцинированные очаги казеозного некроза с гранулемой, окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$
Fig. 7. Calcined foci of caseous necrosis with a granuloma, hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

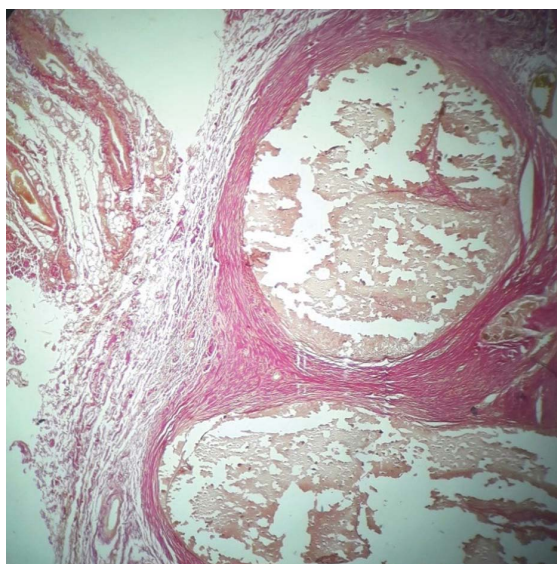


Рис. 8. Кальцинированные очаги казеозного некроза с гранулемой, окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$
Fig. 8. Calcined foci of caseous necrosis with a granuloma, hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

Выводы

1. Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные нетуберкулезными микобактериями, недооцениваются клиницистами, что требует дополнительного освещения проблемы микобактериозов среди врачей различных специальностей.



Рис. 9. Клиническое выздоровление с формированием рубца
Fig. 9. Clinical recovery with scar tissue formation

2. Терапевтическая стратегия должна включать в себя потенциальное использование вспомогательной хирургии с целью морфологической верификации процесса [8]. Успех лечения кожного процесса в данном случае, по нашему мнению, был обусловлен в том числе и своевременным хирургическим вмешательством.

3. Существует потребность в более надежных методах оценки чувствительности выявленных возбудителей и отбора эффективной комбинированной

терапии. Даже после идентификации возбудителя могут возникать определенные сложности терапии, связанные с длительностью курса лечения, возможной токсичностью препаратов.

Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований эффективности противомикробных препаратов в отношении НТМБ в настоящее время означает, что эмпирическая терапия может потерпеть неудачу и потребуются длительные курсы сочетанной антибактериальной терапии, что увеличит вероятность возникновения побочных эффектов [9]. Научная база данных для большинства рекомендаций является узкой и в основном получена из ретроспективных когортных исследований [13]. Показания для клинического ведения пациентов с НТМБ требуют сотрудничества многих специалистов из разных клинических центров для получения достоверных данных, которые приведут к лучшему пониманию стратегии управления данной инфекцией. ■

Участие авторов:

Предоставление материалов исследования — Митрушкина В. И.
Выполнение лабораторных бактериологических исследований — Лазебный С. В.

Разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание текста — Ставицкая Н. В., Митрушкина В. И.

Проведение клинического наблюдения — Митрушкина В. И.

Редакция текста, внесение ценных замечаний, проверка критически важного интеллектуального содержания — Смердин С. В., Ставицкая Н. В., Лапырева И. А.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература/References

1. Литвинов В. И., Богородская Е. М., Борисов С. Е. (ред.) Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. М.: Триада, 2014. 254 с. [Litvinov V. I., Bogorodskaya E. M., Borisov S. E. (eds) Non-tuberculous mycobacteria, mycobacterioses. Moscow: Triada, 2014. 254 p. (In Russ.)]
2. Ryu Y. J., Koh W.-J., Daley C. L. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberculosis and Respiratory Diseases (Seoul)*. 2016;79(2):74–84. DOI: 10.4046/trd.2016.79.2.74
3. Slany M., Ulmann V., Slana I. Avian Mycobacteriosis: Still Existing Threat to Humans. *Biomed Research International*. 2016;2016:4387461. DOI: 10.1155/2016/4387461
4. Cassidy P. M., Hedberg K., Saulson A., McNelly E., Winthrop K. L. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Dec 15;49(12):e124–e129. DOI: 10.1086/648443
5. Shih D. C., Cassidy P. M., Perkins K. M., Crist M. B., Cieslak P. R., Leman R. L. Extrapulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Surveillance — Oregon, 2014–2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018 Aug 10;67(31):854–857. DOI: 10.15585/mmwr.mm6731a3
6. Franco-Paredes C., Marcos L. A., Henaó-Martínez A. F., Rodríguez-Morales A. J., Villamil-Gómez W. E., Gotuzzo E. et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018 Nov 14;32(1). pii: e00069-18. DOI: 10.1128/CMR.00069-18
7. Alcaide F., Esteban J. Cutaneous and soft skin infections due to non-tuberculous mycobacteria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010 Jan;28 Suppl 1:46–50. DOI: 10.1016/S0213-005X(10)70008-2
8. Gonzalez-Santiago T. M., Drage L. A. Nontuberculous Mycobacteria: Skin and Soft Tissue Infections. *Dermatologic Clinics*. 2015 Jul;33(3):563–577. DOI: 10.1016/j.det.2015.03.017
9. Lamb R. C., Dawn G. Cutaneous non-tuberculous mycobacterial infections. *International Journal Dermatology*. 2014 Oct;53(10):1197–204. DOI: 10.1111/ijd.12528
10. Kim J. U., Ryu D. S., Cha C. H., Park S. H. Paradigm for diagnosing mycobacterial disease: direct detection and differentiation of Mycobacterium tuberculosis complex and non-tuberculous mycobacteria in clinical specimens using multiplex real-time PCR. *Journal of Clinical Pathology*. 2018 Sep;71(9):774–780. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204945
11. Ustinova V. V., Smirnova T. G., Sochivko D. G., Varlamov D. A., Larionova E. E., Andreevskaya S. N. et al. New assay to diagnose and differentiate between Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019 Jan;114:17–23. DOI: 10.1016/j.tube.2018.10.004
12. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(4):367–416.
13. Wassilew N., Hoffmann H., Andrejak C., Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration*. 2016;91(5):386–402. DOI: 10.1159/000445906

Информация об авторах

Вера Ивановна Митрушкина* — врач-дерматовенеролог высшей категории, ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области; e-mail: vmitrushkina@rambler.ru, romit76@gmail.ru

Сергей Викторович Смердин — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-фтизиатр Министерства здравоохранения Московской области, заслуженный врач Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области

Наталья Васильевна Ставицкая — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области

Ирина Алексеевна Лапырева — врач-фтизиатр высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области

Сергей Вячеславович Лазебный — врач-бактериолог высшей категории, заведующий бактериологической лабораторией ГБУЗ «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области

Information about the authors

Vera I. Mitrushkina* — Dermatovenerologist of the highest qualification category, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region; e-mail: vmitrushkina@rambler.ru, romit76@gmail.ru

Sergey V. Smerdin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Freelance TB Specialist of the Ministry of Health of the Moscow region, Honored Doctor of the Russian Federation, Head Doctor, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region

Natalya V. Stavitskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Chief Physician for Clinical Expertise, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region

Irina A. Lapyreva — TB Specialist of the highest qualification category, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region

Sergey V. Lazebny — Bacteriologist of the highest qualification category, Head of the Bacteriological Laboratory, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Ministry of Health of the Moscow region

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-68-77>

Гуселькумаб в терапии больных бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести: эффективность и безопасность блокады интерлейкина-23

Чикин В. В.

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

Материал и методы. Представлен обзор литературы, в котором рассматривается значение интерлейкина-(ИЛ)-23 в патогенезе бляшечного псориаза и анализируются результаты клинических исследований 1-й и 2-й фаз, а также сравнительных исследований 3-й фазы VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE и ECLIPSE, в которых оценивалась эффективность и безопасность блокатора субъединицы p19 ИЛ-23 гуселькумаба. Для подготовки обзора были использованы базы данных научной литературы PubMed и РИНЦ.

Результаты. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность гуселькумаба в терапии больных бляшечным псориазом. Значение PASI 90 на 16-й неделе терапии гуселькумабом достигло 73,3 %, на 24-й неделе лечения — 80,2 % (исследование VOYAGE 1). При продолжении лечения в течение 48 недель терапевтический эффект сохранялся. Показана высокая эффективность терапии гуселькумабом больных, у которых ранее была неэффективной терапия другими генно-инженерными биологическими препаратами. В сравнительных исследованиях показана более высокая терапевтическая эффективность гуселькумаба по сравнению с блокаторами ФНО- α , субъединицы p40 ИЛ-12/23, ИЛ-17. Частота развития нежелательных явлений во время терапии гуселькумабом и другими биологическими препаратами, использовавшимися в сравнительных исследованиях, была невысокой и сопоставимой.

Заключение: блокатор субъединицы p19 ИЛ-23 гуселькумаб представляет собой эффективное и безопасное средство для лечения больных бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: бляшечный псориаз, субъединица p19, интерлейкин-23, гуселькумаб

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Чикин В. В. Гуселькумаб в терапии больных бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести: эффективность и безопасность блокады интерлейкина-23. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):68–77. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-68-77>

Guselkumab in the treatment of patients with plaque psoriasis of moderate and severe severity: Efficacy and safety of interleukin-23 blockade

Vadim V. Chikin

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

Materials and methods. In this paper, we review publications on the significance of interleukin-(IL)-23 in the pathogenesis of plaque psoriasis and analyse the results of the 1st and 2nd phase clinical studies, as well as the 3rd phase comparative studies VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE and ECLIPSE on the efficacy and safety of Guselkumab — a blocker of the p19 subunit in IL-23. The review was conducted using the scientific literature databases PubMed and RSCI.

Results. The high efficiency and safety of Guselkumab in the treatment of patients with plaque psoriasis is demonstrated. The PASI 90 value during Guselkumab treatment reached 73.3 % and 80.2 % at the 24th and 16th week (VOYAGE 1). The therapeutic effect persisted following treatment for 48 weeks. It is shown that Guselkumab therapy is effective in patients having undergone unsuccessful therapy with other genetically engineered biological preparations. The reviewed comparative studies show a higher therapeutic efficacy of Guselkumab compared to TNF- α blockers, IL-12/23 p40 subunit, IL-17. The incidence of adverse events during therapy using Guselkumab and other biological drugs used in comparative studies was low and comparable.

Conclusion. The IL-23 subunit p19 blocker Guselkumab is an effective and safe drug for the treatment of patients with plaque psoriasis of moderate and severe severity.

Keywords: **plaque psoriasis, p19 subunit, interleukin-23, guselkumab**

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

For citation: Chikin V. V. Guselkumab in the treatment of patients with plaque psoriasis of moderate and severe severity: Efficacy and safety of interleukin-23 blockade. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(6):68–77. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-68-77>

■ Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи с возможным поражением опорно-двигательного аппарата, характеризующееся дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, приводящим к активации пролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, активации иммунных реакций и развитию воспаления. Псориаз входит в число наиболее распространенных хронических заболеваний кожи. Оценивается, что в мире 2–3 % людей болеют псориазом [1, 2]. В Российской Федерации в 2018 году распространенность псориаза среди всего населения составила 242,4, заболеваемость — 66,5 на 100 тысяч населения. За период 2011–2018 гг. зарегистрирован 11 % прирост распространенности псориаза [3].

Несмотря на то что больные псориазом предъявляют жалобы в первую очередь на высыпания, бремя заболевания не ограничивается поражением кожи. Псориаз значительно снижает качество жизни пациента. Обнаружена сильная корреляционная связь между уровнем качества жизни больных и степенью тяжести псориаза [4, 5]. Из-за наличия видимых изменений кожи у больных псориазом снижается самооценка, они испытывают чувства смущения, стыда, вины, раздражения и озлобление, ожидают дискриминации со стороны общества, переживая страх отторжения обществом [6–12]. У многих больных болезнь сопровождается тревогой и депрессией, возможны суицидальные попытки [13–17].

Поражение кожи у больных псориазом может сопровождаться псориатическим артритом. Для больных псориазом характерна более высокая, чем в общей популяции, частота развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, воспалительных заболеваний кишечника и метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет) — заболеваний, которые рассматриваются как коморбидные для псориаза [18–22]. Системное воспаление, ассоциированное с псориазом, способствует повышению риска смерти больных. Обнаружено, что больные тяжелым псориазом мужчины умирают на 3,5 года раньше, а женщины — на 4,4 года раньше, чем люди, не страдающие псориазом [23]. Отмечена повышенная смертность больных псориазом от инфаркта миокарда, инсульта, других сердечно-сосудистых заболеваний, особенно если псориаз протекает тяжело [24, 25]. Риск смерти от заболевания почек у больных легким псориазом повышен в 2 раза, а у больных тяжелым псориазом — в 4 раза [26, 27].

Интерлейкины в патогенезе псориаза

Первоначально основное значение в патогенезе псориаза придавалось цитокинам, которые продуцируются Th1-лимфоцитами, — фактору некроза опухоли- α , интерферону- γ [28]. Позднее в число цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза, был внесен ИЛ-12, который вместе с интерфероном- γ считается основным цитокином, регулирующим дифференцировку Th1-лимфоцитов [29, 30]. Однако в настоящее время основное значение в патогенезе псориаза придается ИЛ-17А [31].

ИЛ-17А преимущественно продуцируется отдельной субпопуляцией активированных CD4⁺-Т-клеток, называемых Th17-лимфоцитами, хотя большое количество этого цитокина в очагах поражения псориазом высвобождается нейтрофилами и тучными клетками

[32, 33]. Обнаружено, что в пораженной коже больных псориазом содержится повышенное количество лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 [34, 35]. Уровень ИЛ-17 повышен в пораженной коже и в крови больных псориазом [36–39]. Уровень его содержания в коже коррелирует с тяжестью псориаза [40].

Высокий уровень ИЛ-17А приводит к ускорению пролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, индуцирует высвобождение антимикробных пептидов и провоспалительных цитокинов/хемокинов и тем самым ИЛ-17А способствует развитию воспалительной реакции в коже [41, 42]. Проллиферацию Th17-лимфоцитов и продукцию ими ИЛ-17 индуцирует ИЛ-23 [43, 44].

ИЛ-23 входит в семейство гетеродимерных цитокинов, в которое также входят ИЛ-12, ИЛ- γ , ИЛ-27, ИЛ-35 и ИЛ-39 [45, 46]. Цитокины этого семейства образуются из двух различных субъединиц. ИЛ-23 состоит из субъединиц p19 и p40, которые продуцируются преимущественно макрофагами и миелоидными дендритными клетками [47–50]. У каждого цитокина этого семейства имеется общая субъединица с другими членами семейства. Помимо ИЛ-23, субъединицу p40 в этом семействе цитокинов содержат ИЛ-12 и ИЛ-39 [45, 51]. ИЛ-12 и ИЛ-23 считаются провоспалительными цитокинами, которые участвуют в патогенезе псориаза, а роль ИЛ-39 пока неясна [45, 46, 52]. Структурное отличие ИЛ-12 от ИЛ-23 состоит в том, что второй субъединицей ИЛ-12 является p35, а не p19.

ИЛ-23 действует, связываясь с рецепторным комплексом IL-23 на поверхности Т-лимфоцитов и клеток миелоидного происхождения, включая дендритные клетки, макрофаги и моноциты [53, 54]. Связывание ИЛ-23 с его рецептором приводит к активации внутриклеточных факторов транскрипции STAT3-STAT4 и NF- κ B, которые перемещаются в ядро клетки и связываются с промотором гена IL-17, в результате чего Т-лимфоцит вступает в дифференцировку и превращается в Th17-лимфоцит [55].

Учитывая структурное сходство ИЛ-23 и ИЛ-12, а также их одновременную продукцию активированными фагоцитарными и дендритными клетками, предполагалось, что ИЛ-23, как и ИЛ-12, может регулировать дифференцировку Th1-лимфоцитов. Однако было показано, что в субпопуляции Т-лимфоцитов, в которой под влиянием ИЛ-23 увеличивалась продукция ИЛ-17, продукция интерферона- γ и Th2-цитокина ИЛ-4 не возрастала [56]. Кроме того, было также показано, что ИЛ-23 не стимулирует продукцию ИЛ-17 Th1- и Th2-субпопуляциями лимфоцитов [57, 58].

В присутствии ИЛ-23 повышается выживаемость Th17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 и родственный ему цитокины [42, 59]. Кроме того, ИЛ-23 вызывает фенотипические и функциональные изменения Т-регуляторных клеток, способствующие повышению продукции воспалительных цитокинов интерферона- γ , ФНО- α , ИЛ-17А и ИЛ-22 [60, 61]. Поэтому ИЛ-23 считается ключевым цитокином, который играет важную роль в патогенезе псориаза. Это подтверждается его высоким содержанием как в сыворотке крови, так и в коже из очагов поражения больных псориазом [52, 62, 63].

В связи с этим поиск эффективных средств терапии псориаза в настоящее время нацелен на сигнальный путь ИЛ-23/ИЛ-17, в том числе на две субъединицы ИЛ-23 — p40 и p19 [47, 51, 52, 64].

Было обнаружено, что в псориазических бляшках повышен уровень субъединиц p40 и p19, которые составляют функциональный ИЛ-23, но не субъединицы p35, которая вместе с субъединицей p40 является компонентом ИЛ-12. Это означает, что ИЛ-23, а не ИЛ-12 является основным регулятором патогенных Th17-лимфоцитов, обнаруженных в очагах поражения псориаза [62, 65, 66].

В экспериментах было показано, что в мышинной модели псориазиформного дерматита у мышей, у которых не экспрессируется p35-субъединица ИЛ-12, развивалось значительно более выраженное воспаление, которая индуцировалась ИЛ-23 и Т-лимфоцитами [67]. Это означает, что субъединица p35 может обладать противовоспалительными свойствами, которые она придает ИЛ-12, в связи с чем блокада ИЛ-12 путем связывания его другой субъединицы p40 может отрицательно влиять на способность организма уменьшать выраженность воспалительной реакции. Тем самым использование анти-p40 антител для блокады ИЛ-12 и ИЛ-23 может привести к менее выраженному улучшению псориаза по сравнению с блокадой субъединицы p19, которая нейтрализует ИЛ-23 и ИЛ-39, но не ИЛ-12, что позволяет ИЛ-12 сохранить свое супрессивное действие на индуцируемое Th17-лимфоцитами воспаление кожи [42].

С субъединицей p19 ИЛ-23 с высоким сродством связывается и тем самым предупреждает связывание ИЛ-23 с его рецептором IL-23R на поверхности различных клеток врожденного и адаптивного иммунитета гуселькумаб — моноклональное антитело, представляющее собой полностью человеческий иммуноглобулин G1 ламбда (IgG1 λ) который состоит из двух тяжелых цепей, каждая из которых содержит 447 аминокислот и двух легких цепей, каждая из них включает 217 аминокислот [51, 52, 68]. В результате действия гуселькумаба блокируется сигнальный путь ИЛ-23/Th17 и уменьшается выраженность воспалительных эффектов ИЛ-23 [52, 68]. Ингибирование ИЛ-23 уменьшает уровень циркулирующего ИЛ-17A за счет уменьшения числа и активности Th-17-лимфоцитов, однако ингибирование секреции ИЛ-23 не ведет к полному прекращению образования ИЛ-17, таким образом, сохраняется физиологическая роль ИЛ-17, вырабатываемого по пути, независимому от ИЛ-23, что необходимо для реализации противогрибковой защиты и обеспечения функционирования и целостности кишечного эпителия [69, 70]. Рекомендуемая разовая доза гуселькумаба для терапии больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести составляет 100 мг, первые две инъекции гуселькумаба вводят подкожно один раз в 4 недели, последующие — один раз в 8 недель. Эффективность и безопасность гуселькумаба в лечении больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях 1–3-й фаз [68, 71–73].

В исследовании фазы 1 было показано, что у больных псориазом, у которых терапия гуселькумабом была эффективной (достижение PASI ≥ 50 %), уменьшалось содержание ИЛ-17A в сыворотке крови на 1-й и 12-й неделе терапии [68]. На 12-й неделе терапии гуселькумабом у больных псориазом статистически значимо уменьшались толщина эпидермиса, а в воспалительном инфильтрате становилось меньше число Т-лимфоцитов и CD11c+ дендритных клеток по сравнению с исходным

уровнем [68]. При исследовании биоптатов кожи больных псориазом на 12-й неделе терапии обнаружено значительное уменьшение экспрессии мРНК ИЛ-17F (в среднем в 26 раз), а экспрессия мРНК ИЛ-17A уменьшилась в 2 раза. После терапии гуселькумабом в коже из очагов поражения больных псориазом отмечено также снижение исходно повышенной под влиянием ИЛ-17 экспрессии LCN2, CXCL1 и S100A7 (S100A15), а также CXCL10 и ИЛ-22 [68].

В исследованиях 2-й и 3-й фаз оценивалась эффективность терапии гуселькумабом в сравнении с другими генно-инженерными биологическими препаратами, его эффективность в терапии больных псориазом с учетом поражения определенных участков тела, например волосистой части головы, ногтей пластин, ладоней и подошв. Результаты клинических исследований фазы 3 VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE и ECLIPSE позволили оценить эффективность и безопасность ингибитора субъединицы p19 ИЛ-23 гуселькумаба в сравнении с блокатором ФНО- α адалимумабом, блокатором субъединицы p40 ИЛ-12/23 устекинумабом, ингибитором ИЛ-17A секукинумабом. Результаты этих исследований также позволяют моделировать ситуации, которые могут возникнуть в реальной клинической практике, так как в рамках данных клинических исследований рассматривается эффективность терапии гуселькумабом, в том числе при его назначении больным, у которых была отмечена недостаточная эффективность другого биологического препарата, сроки сохранения терапевтического эффекта гуселькумаба при длительной терапии этим препаратом или при его отмене.

В исследованиях включались взрослые пациенты с обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести, у которых перед началом терапии значение индекса PASI ≥ 12 , площадь поражения кожи (BSA) ≥ 10 %, а значение общей оценки степени тяжести псориаза исследователем (IGA) ≥ 3 .

В исследовании 2-й фазы оценивалась эффективность терапии гуселькумаба в сравнении с блокатором ФНО- α адалимумабом [51]. В случае когда гуселькумаб использовался в режиме терапии по 100 мг подкожно каждые 8 недель, на 16-й неделе терапии 86 % больных псориазом достигли основной конечной точки — значения PGA 0 или 1, то есть состояния чистой или почти чистой кожи, по сравнению с 58 % пациентов, получавших адалимумаб, и 7 % пациентов, получавших плацебо. PASI 90 достигли на 16-й неделе терапии 62 % больных, получавших гуселькумаб (100 мг), 44 % больных, получавших адалимумаб, и только 2 % пациентов, получавших плацебо. На 40-й неделе терапии значение PGA 0 и 1 отмечалось у 77 % пациентов, получавших 100 мг гуселькумаба подкожно, что было больше, чем 49 % больных, получавших адалимумаб.

Клиническая эффективность подкожного введения гуселькумаба при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести оценивалась в рандомизированных, двойных слепых, многонациональных, исследованиях фазы 3 VOYAGE 1 и VOYAGE 2, а также в исследовании NAVIGATE, в которые в общей сложности было включено 1829 пациентов [71–73]. Исследования VOYAGE 1 и VOYAGE 2 были плацебо-контролируемыми. Кроме того, их дизайном была предусмотрена группа сравнения, в которой пациенты получали терапию адалимумабом. Полученные в них

данные подтверждаются результатами японского испытания фазы 3 ($n = 192$) [74].

Пациенты, которым в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 проводили терапию гуселькумабом ($n = 825$), препарат вводили подкожно по 100 мг на неделе 0 и 4-й неделе, а затем каждые 8 недель на протяжении 48 недель (VOYAGE 1) или 20 недель (VOYAGE 2). Пациенты, которые получали терапию адалимумабом ($n = 582$), вводили подкожно препарат в дозе 80 мг на 0-й неделе и 40 мг на 1-й неделе, затем 40 мг каждые две недели на протяжении 48 недель (VOYAGE 1) и 24 недель (VOYAGE 2). Пациентам, которые в результате рандомизации составили группу, получавших плацебо ($n = 422$), вводили плацебо до 16-й недели, затем эти пациенты начали получать терапию гуселькумабом в дозе 100 мг на 16-й и 20-й неделях исследования, а после этого — 1 раз в 8 недель в обоих исследованиях [71, 72].

Исследование VOYAGE 2 [72] включало рандомизированный сегмент «отмены и возобновления терапии»: пациенты, получавшие после первоначальной рандомизации гуселькумаб и достигшие значения PASI 90 на 28-й неделе, были повторно рандомизированы для продолжения лечения гуселькумабом в режиме 1 раз в 8 недель (поддерживающее лечение) или для получения плацебо (отмена лечения). Пациенты, не ответившие на терапию адалимумабом, то есть не достигшие PASI 90, начали терапию гуселькумабом на 28-й неделе, затем — на 32-й неделе и в режиме 1 раз в 8 недель в последующем. За всеми пациентами наблюдали в течение 48 недель после первого введения исследуемого препарата.

В исследованиях VOYAGE 1 и 2 была отмечена высокая эффективность гуселькумаба в терапии больных обыкновенным псориазом, статистически значимо отличавшаяся от группы плацебо ($p < 0,001$). Уже на 2-й неделе терапии было отмечено более выраженное уменьшение индекса PASI у больных, получавших гуселькумаб, по сравнению с больными, получавшими плацебо ($p < 0,001$) [72]. На 16-й неделе терапии уменьшение значения PASI на 75 % (PASI 75) было отмечено у значительно большего числа больных, получавших терапию гуселькумабом в исследовании VOYAGE 1 (91,2 %) и в исследовании VOYAGE 2 (86,3 %), чем у пациентов, получавших плацебо, — 5,7 и 8,1 % со-

ответственно ($p < 0,001$) (табл. 1). Значения PASI 90 на 16-й неделе терапии также достигло значительно большее число больных, получавших терапию гуселькумабом в исследовании VOYAGE 1 (73,3 %) и в исследовании VOYAGE 2 (70,0 %), по сравнению с пациентами, получавшим плацебо (2,9 и 2,4 % соответственно) ($p < 0,001$). Полный регресс высыпаний, то есть достижение PASI 100, в результате терапии гуселькумабом на 16-й неделе терапии был отмечен у 37,4 % больных, получавших гуселькумаб в исследовании VOYAGE 1, и у 34,1 % в исследовании VOYAGE 2, что статистически значимо больше, чем у пациентов, получавших плацебо (0,6 и 0,8 % соответственно) ($p < 0,001$).

На 24-й неделе терапии гуселькумабом ее эффективность сохранялась как в исследовании VOYAGE 1, так и в исследовании VOYAGE 2. В исследовании VOYAGE 1 терапия продолжалась 48 недель, и в этот момент PASI 75 в группе больных, получавших лечение гуселькумабом, составило 87,8 %, PASI 90 — 76,3 %, PASI 100 — 47,4 %.

При оценке степени тяжести псориаза исследователем значение IGA также статистически значимо уменьшилось в процессе терапии гуселькумабом в отличие от группы больных, получавших плацебо ($p < 0,001$). Значение IGA 0/1, соответствующее чистой или почти чистой коже, на 16-й неделе терапии гуселькумабом отмечено у 85,1 % пациентов в исследовании VOYAGE 1 и у 84,1 % пациентов в исследовании VOYAGE 2, что статистически значимо больше, чем у больных, получавших плацебо (6,9 и 8,5 %) ($p < 0,001$). Значение IGA0, соответствующее свободной от высыпаний коже, в исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 значительно чаще отмечалось у пациентов, получавших терапию гуселькумабом (47,7 и 43,3 % соответственно), чем у пациентов, получавших плацебо (1,1 и 0,8 % соответственно) ($p < 0,001$). На 48-й неделе терапии у больных, включенных в исследование VOYAGE 1, терапевтический эффект гуселькумаба сохранялся, и значение IGA 0/1 на 48-й неделе терапии констатировано у 80,5 % больных, а IGA0 — у 50,5 % больных.

В исследовании VOYAGE 1 эффективность терапии гуселькумабом была ассоциирована со значительным по сравнению с исходным уровнем уменьшением уровня ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в сыворотке крови на 4, 24

Таблица 1. Результаты терапии больных обыкновенным псориазом гуселькумабом. Оценка на 16-й и 24-й неделях, % [74, 75]
Table 1. Results of Guselkumab treatment in patients with ordinary psoriasis. Assessment at the 16th and 24th weeks, % [74, 75]

	VOYAGE 1			VOYAGE 2			Японское исследование	
	плацебо ($n = 174$)	гуселькумаб, 100 мг ($n = 329$)	адалимумаб ($n = 334$)	плацебо ($n = 248$)	гуселькумаб, 100 мг ($n = 496$)	адалимумаб ($n = 248$)	плацебо ($n = 64$)	гуселькумаб, 100 мг ($n = 63$)
Неделя 16								
PASI 75	5,7	91,2* [†]	73,1	8,1	86,3* [†]	68,5	6,3	84,1*
PASI 90	2,9	73,3* [†]	49,7	2,4	70,0* [†]	46,8	0	69,8*
PASI 100	0,6	37,4* [†]	17,1	0,8	34,1* [†]	20,6	0	27,0*
IGA 0/1	6,9	85,1* [†]	65,9	8,5	84,1* [†]	67,7	7,8	88,9*
IGA 0	1,1	47,7	26,3	0,8	43,3*	28,6	0	44,4
Неделя 24								
PASI 75	—	91,2*	72,2	—	89,1*	71,0	—	—
PASI 90	—	80,2*	53,0	—	75,2*	54,8	—	—
PASI 100	—	44,4*	24,9	—	44,2*	26,6	—	—
IGA 0/1	—	84,2*	61,7	—	83,5*	64,9	—	—
IGA 0	—	52,6*	29,3	—	51,8*	31,5	—	—

Примечание: * — статистически значимые отличия от аналогичного показателя в группе больных, получавших плацебо ($p < 0,001$); [†] — статистически значимые отличия от аналогичного показателя в группе больных, получавших терапию адалимумабом ($p < 0,001$).

Note: * — statistically significant differences from the same indicator in the group of patients receiving placebo ($p < 0,001$); [†] — statistically significant differences from the same indicator in the group of patients receiving adalimumab therapy ($p < 0,001$).

и 48-й неделях терапии. Уменьшение уровня цитокинов в сыворотке крови больных, получавших лечение гуселькумабом, было более выраженным и длительным, чем при использовании адалимумаба [71]. В исследовании VOYAGE 2 устойчивый ответ PASI 90 после отмены гуселькумаба был связан с сохранением уменьшенного уровня ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 на 48-й неделе, тогда как потеря ответа (PASI < 75) была связана с повышением уровня этих цитокинов на 48-й неделе ($p \leq 0,05$) [72].

Результатам исследований VOYAGE 1 и VOYAGE 2 соответствуют результаты исследования фазы 3, проведенного в Японии [74]. В японском исследовании приняли участие 192 пациента, которым в зависимости от результатов рандомизации проводили инъекции гуселькумаба в дозе 50 или 100 мг или плацебо. На 16-й неделе исследования пациенты, получавшие плацебо, начали получать терапию гуселькумабом. На 16-й неделе терапии значительно ($p < 0,001$) более высокая доля пациентов, получавших гуселькумаб 100 мг по сравнению с плацебо, достигла IGA 0/1 (88,9 % против 7,8 %), PASI 90 (69,8 % против 0 %) и PASI 75 (84,1 % против 6,3 %) на 16-й неделе; при этом достигнутое улучшение сохранялось на 52-й неделе терапии.

В исследовании ECLIPSE — первом сравнительном исследовании анти-ИЛ-23p19 и анти-ИЛ-17 препаратов в лечении больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести — оценивалась эффективность длительной, на протяжении 48 недель, терапии гуселькумабом в сравнении с терапией ингибитором ИЛ-17А секукинумабом [76]. Было обнаружено, что в срок между 3-й и 12-й неделями терапии число пациентов с ответом PASI 90 в группе получавших терапию гуселькумабом, было меньше, чем в группе получавших лечение секукинумабом. В среднем значение PASI уменьшалось на 50 % от исходного через 2,7 недели терапии гуселькумабом и через 2,3 недели терапии секукинумабом, а на 90 % от исходного — через 8,2 недели лечения гуселькумабом и через 7,4 недели лечения секукинумабом [76].

На протяжении от 16-й до 20-й недели терапии число пациентов, достигших ответа PASI 90, в группах больных, получавших терапию гуселькумабом и секукинумабом, стало сопоставимым. После 20-й недели терапии больных, достигших терапевтического ответа PASI 90, уже было больше в группе получавших лечение гуселькумабом, чем в группе получавших лечение

секукинумабом, причем эта разница увеличивалась со временем. Число больных, у которых отмечалось уменьшение степени тяжести псориаза на 90 % и более (PASI 90), в группе получавших лечение секукинумабом достигало максимума к 20-й неделе лечения, а затем снижалось, тогда как в группе больных, получавших лечение гуселькумабом, оно достигало максимума позже, на 28-й неделе терапии, и оставалось стабильным до 48-й недели [76].

На 48-й неделе терапии, проводившейся участникам исследования ECLIPSE, была отмечена высокая эффективность терапии гуселькумабом, что соответствовало результатам ранее проведенных исследований эффективности этого препарата (табл. 2). Улучшения, соответствующего уровню PASI 90, достигли 84 % больных, получавших лечение гуселькумабом, что было значительно больше, чем в группе пациентов, получавших терапию секукинумабом (70 %, $p < 0,001$) [76]. Тем самым результаты исследования ECLIPSE продемонстрировали значительно большую эффективность терапии больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести гуселькумабом по сравнению с секукинумабом через 48 недель после начала терапии.

Проведенные исследования показали, что на эффективность и безопасность терапии гуселькумабом не влияли возраст, пол, раса, масса тела пациента, локализация высыпаний, исходная тяжесть псориаза, наличие сопутствующего псориатического артрита [75]. Эффективность гуселькумаба не зависела от ранее проводившейся системной, в том числе биологической, терапии. Лечение гуселькумабом приводило к более выраженному улучшению псориатического поражения волосистой части головы, ногтевых пластин, ладоней и/или подошв по сравнению с адалимумабом к 48-й неделе от начала терапии [71, 77].

Не требуется коррекции дозы гуселькумаба в случае его назначения пожилым пациентам или в зависимости от массы тела [75, 78].

Показано, что гуселькумаб является эффективным средством терапии больных псориазом при его назначении больным, которым была недостаточно эффективна терапия другими биологическими препаратами. На 28-й неделе исследования VOYAGE 2 терапию гуселькумабом начали 112 пациентов, получавших перед этим лечение адалимумабом и не достигших

Таблица 2. Результаты терапии больных обыкновенным псориазом гуселькумабом, адалимумабом и секукинумабом в исследованиях VOYAGE 1 и ECLIPSE. Оценка на 48-й неделе терапии [71, 76]

Table 2. The results of treating patients with ordinary psoriasis using guselkumab, adalimumab and secukinumab in the studies VOYAGE 1 and ECLIPSE. Evaluation at week 48 of therapy [71, 76]

	VOYAGE 1		ECLIPSE	
	гуселькумаб (n = 329)	адалимумаб (n = 334)	гуселькумаб (n = 534)	секукинумаб (n = 514)
PASI 75	289 (87,8 %)*	209 (62,6 %)	452 (85 %)	412 (80 %)
PASI 90	251 (76,3 %)*	160 (47,9 %)	451 (84 %) [†]	360 (70 %)
PASI 100	156 (47,4 %)*	78 (23,4 %)	311 (58 %)	249 (48 %)
IGA 0/1	265 (80,5 %)*	185 (55,4 %)	454 (85 %)	385 (75 %)
IGA 0	166 (50,5 %)*	86 (25,7 %)	332 (62 %)	259 (50 %)

Примечание: * — статистически значимые отличия от аналогичного показателя в группе больных, получавших терапию адалимумабом ($p < 0,001$); [†] — статистически значимые отличия от аналогичного показателя в группе больных, получавших терапию секукинумабом ($p < 0,001$).

Note: * — statistically significant differences from the same indicator in the group of patients receiving placebo ($p < 0,001$); [†] — statistically significant differences from the same indicator in the group of patients receiving adalimumab therapy ($p < 0,001$).

ответа PASI 90. Последняя инъекция адалимумаба этим пациентам была проведена за 5 недель до первой инъекции гуселькумаба. На 48-й неделе исследования 66,1 и 28,6 % из них, получая терапию гуселькумабом, достигли ответа PASI 90 и PASI 100 соответственно [72]. В ходе дополнительного анализа данных исследования VOYAGE 1 было показано, что у пациентов с недостаточным ответом на лечение адалимумабом достижение ответа PASI 90 и PASI 100 к неделе 100 отмечалось у 73 и 42 % соответственно после их переключения на гуселькумаб на неделе 52 [79]. Долгосрочное трехлетнее наблюдение за пациентами в рамках исследования VOYAGE 1 показало, что терапия гуселькумабом характеризуется стойким удержанием достигнутого эффекта: 97,4 и 84,0 % пациентов удерживали PASI 90 или PASI 100 в течение 156 недель соответственно [80].

Результаты проведенных исследований VOYAGE 1 и 2, NAVIGATE и ECLIPSE позволяют сравнить эффективность блокатора субъединицы p19 ИЛ-23 гуселькумаба и других генно-инженерных биологических препаратов — блокатором ФНО- α адалимумабом или блокатором субъединицы p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23, устекинумабом, блокатором ИЛ-17А секукиумабом.

В результате исследований VOYAGE 1 и 2 обнаружено, что число больных, достигших ответа PASI 90, было больше в группе больных, получавших терапию гуселькумабом, чем в группе больных, которым проводили лечение адалимумабом, начиная с 8-й недели лечения, и эта разница достигла максимума примерно на 20-й неделе терапии (VOYAGE 1 и 2) и сохранялась на протяжении 48 недель (VOYAGE 1) [71, 72].

В исследовании NAVIGATE изучалась безопасность и эффективность гуселькумаба для пациентов, у которых была неэффективной терапия устекинумабом [73]. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании фазы 3 сначала 871 пациент получал открытое лечение устекинумабом (антитела к субъединице p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23) (45 мг или 90 мг) в недели 0 и 4. Затем на 16-й неделе исследования 268 пациентов с недостаточным ответом на терапию устекинумабом [глобальная оценка (IGA) ≥ 2] были рандомизированы, в результате чего они случайным образом распределялись в две группы. Первая группа больных с отсутствием эффекта от терапии устекинумабом начала терапию гуселькумабом в дозе 100 мг подкожно. Вторая группа больных продолжила открытое лечение устекинумабом.

Первичной конечной точкой в исследовании NAVIGATE было количество визитов на протяжении от 28-й до 40-й недели, на которых у рандомизированных пациентов было достигнуто значение IGA 0/1 и улучшение IGA по меньшей мере на 2 балла (начиная с 16-й недели). Число таких визитов было значительно больше в группе больных, получавших лечение гуселькумабом, по сравнению с рандомизированной группой больных, получавших терапию устекинумабом (1,5 и 0,7 визита соответственно; $p < 0,001$). Кроме того, начиная с 28-й до 40-й недели у пациентов, получавших лечение гуселькумабом, по сравнению с пациентами, которым была продолжена терапия устекинумабом, было отмечено достоверно больше среднее количество визитов, на которых регистрировалось улучшение, соответствующее PASI 90 (2,2 против 1,1 визита), или значение IGA, равное 0 (0,9 против 0,4) ($p \leq 0,001$) [73]. Раз-

личия в частоте ответов на терапию между пациентами, получавшими терапию гуселькумабом и устекинумабом, отмечались уже через 4 недели после рандомизации (11,1 и 9,0 % соответственно) и достигли максимума через 24 недели после рандомизации. Значительно большая доля пациентов, получавших лечение гуселькумабом, по сравнению с устекинумабом достигла PASI 90 (51,1 % против 24,1 %; $p < 0,001$) и PASI 100 (20 % против 7,5 %; $p = 0,003$) на 52-й неделе [73].

Оценена длительность сохранения эффекта терапии после прекращения лечения. На 48-й неделе исследования VOYAGE 2 улучшение состояния, соответствующее PASI 90, было отмечено у 89 % пациентов, получавших поддерживающее лечение гуселькумабом, по сравнению с 37 % пациентов, которые прекратили лечение на 28-й неделе исследования ($p < 0,001$). Медиана времени до потери ответа PASI 90 составляла 15,2 недели [72]. Через 12 недель после возобновления терапии гуселькумабом восстановление ответа PASI 90 отмечалось у 67,5 % пациентов, через 20 недель доля пациентов, достигших PASI 90, возросла до 82,3 % [81].

Безопасность терапии

Терапия гуселькумабом, как правило, хорошо переносилась взрослыми больными бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести [71–73]. Это подтвердил объединенный анализ результатов исследований VOYAGE через 100 недель наблюдения, показавший, что частота развития нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, серьезных инфекций, злокачественных новообразований, основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (смерть от заболевания сердца, инфаркт, инсульт) была сопоставимой в группах больных, получавших гуселькумаб, адалимумаб и плацебо [82].

Нежелательные явления, регистрировавшиеся у больных, получавших терапию гуселькумабом, как правило, имели легкую степень тяжести и не требовали прекращения лечения. Как указывают Т. Wechter и соавт. (2018), в каждом из клинических исследований менее 3 % пациентов, получавших гуселькумаб, прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений, а серьезные нежелательные явления зарегистрированы менее чем у 7 % пациентов [83]. Наиболее частыми нежелательными явлениями, отмеченными более чем у 1 % больных, получавших гуселькумаб, были назофарингит и другие инфекции верхних дыхательных путей (12,9 %), головная боль (4,6 %), реакции в местах инъекций в виде эритемы или гематомы (3,2 %), артралгии (2,7 %), артериальная гипертензия (2,4 %), диарея (1,6 %), зуд (1,6 %), боли в спине (1,2 %), кашель (1,2 %), утомляемость (1,1 %), гастроэнтерит (1,1 %) [82]. Инфекция вирусом простого герпеса была отмечена у 1 % больных, получавших лечение гуселькумабом, также у 1 % больных, которым проводили терапию гуселькумабом, зарегистрированы грибковые инфекции гладкой кожи [84]. Серьезные нежелательные явления имели место у 2 и 1 % пациентов в группах получавших гуселькумаб и плацебо (в расчете 6,3 и 4,7 события у 100 пациентов за год наблюдения соответственно) [84].

Ни в одном из исследований у пациентов, получавших терапию гуселькумабом, не было отмечено случаев развития каких-либо оппортунистических инфекций, активации туберкулезной инфекции или развития

реакций гиперчувствительности, а у 105 пациентов с латентным туберкулезом, которым одновременно было назначено как профилактическое лечение туберкулеза, так и терапия гуселькумабом, реактивация туберкулеза не наблюдалась [83].

При проведении объединенного анализа безопасности исследований VOYAGE была оценена частота развития нежелательных явлений терапии гуселькумабом или адалимумабом в течение 52 недель из расчета числа событий, развивающихся у 100 пациентов, получающих терапию в течение 1 года. Результаты анализа показали, что во время лечения гуселькумабом наблюдалось всего 262,45 нежелательного явления у 100 пациентов за 1 год терапии, а во время терапии адалимумабом было отмечено 328,28 нежелательного явления у 100 пациентов за 1 год лечения. Число зарегистрированных серьезных нежелательных явлений составило 6,20 у 100 пациентов, получавших в течение 1 года терапию гуселькумабом, и 7,77 у 100 пациентов, получавших в течение 1 года терапию адалимумабом. Число зарегистрированных инфекций, расцененных как серьезные, составило 1,22 у 100 пациентов за 1 год лечения гуселькумабом и 1,79 у 100 пациентов за 1 год — адалимумабом. Было также рассчитано, что число выявленных во время исследований злокачественных новообразований, кроме немеланомного рака кожи, составило 0,28/100 пациентов за год терапии гуселькумабом и 0,40/100 пациентов за год терапии адалимумабом. Немеланомный рак кожи выявлялся в исследованиях у 0,56/100 пациентов за год терапии гуселькумабом и у 0,40/100 пациентов за год терапии адалимумабом. Основные сердечно-сосудистые нежелательные явления наблюдались у 0,47/100 пациентов за 1 год лечения гуселькумабом и у 0,40/100 пациентов за 1 год терапии адалимумабом [82].

Увеличение длительности терапии гуселькумабом не приводило к повышению частоты развития нежелательных явлений. При длительности терапии гуселькумабом 100 недель частота развития нежелательных

явлений составляла 210,41/100 пациентов в год, серьезных нежелательных явлений — 6,29/100 пациентов в год, серьезных инфекций — 1,06/100 пациентов в год, злокачественных новообразований, кроме немеланомного рака кожи, — 0,38/100 пациентов в год, основных сердечно-сосудистых нежелательных явлений — 0,38/100 пациентов в год [82].

На протяжении клинических исследований 2-й и 3-й фаз, в которых изучалась иммуногенность гуселькумаба, доля пациентов, у которых были выявлены антитела к гуселькумабу, составляла от 4 до 9 %. Антитела к гуселькумабу, как правило, присутствовали в низких титрах. Нейтрализующие антитела были обнаружены у 0,4 % из всех 1730 больных, получавших терапию гуселькумабом по данным объединенного анализа. Эти антитела не влияли на эффективность лечения или на частоту развития реакций в месте инъекции [71–73].

Заключение

Таким образом, первый специфический ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб показал высокую эффективность и безопасность терапии больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести в дозе 100 мг подкожно. Помимо высокого уровня терапевтического ответа, клинические исследования эффективности и безопасности гуселькумаба показали и другие ожидаемые свойства лекарственных препаратов из группы ингибиторов ИЛ-23. Терапевтический ответ на лечение гуселькумабом сохраняется с течением времени. Сравнительные исследования показали, что терапевтическая эффективность блокады ИЛ-23 гуселькумабом при псориазе выше по сравнению с блокадой ФНО- α , субъединицы р40 ИЛ-12 или ИЛ-17. После прекращения терапии отмечается длительная ремиссия (или медленная потеря ответа PASI 90), а при возобновлении лечения после рецидива у большинства пациентов отмечается восстановление ответа PASI 90. Препарат характеризуется отличным профилем безопасности. ■

Литература/References

- Helmick C. G., Lee-Han H., Hirsch S. C. et al. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003–2006 and 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Prev Med.* 2014;47(1):37–45.
- Бакулев А. Л., Фитилева Т. В., Новодержкина Е. А. и др. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Результаты опроса пациентов и врачей, проведенного в медицинских организациях в России. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(3):67–76. [Bakulev A. L., Fitileva T. V., Novoderzhkina E. A. et al. Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy issues. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(3):67–76. (In Russ.)]
- Кубанов А. А., Богданова Е. В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):8–23. [Kubanov A. A., Bogdanova E. V. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. *Results of 2018. Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(4):8–23. (In Russ.)]
- Khawaja A. R., Bokhari S. M., Tariq R. et al. Disease severity, quality of life, and psychiatric morbidity in patients with psoriasis with reference to sociodemographic, lifestyle, and clinical variables: a prospective, cross-sectional study from Lahore, Pakistan. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2015;17(3). DOI: 10.4088/PCC.14m01629
- Mattei P. L., Corey K. C., Kimball A. B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):333–337.
- Barankin B., DeKoven J. Psychosocial effect of common skin diseases. *Can Fam Physician.* 2002;48:712–716.
- Kimball A. B., Jacobson C., Weiss S. et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(6):383–392.
- Basavaraj K. H., Navya M. A., Rashmi R. Relevance of psychiatry in dermatology: present concepts. *Indian J Psychiatry.* 2010;52(3):270–275.
- Vardy D., Besser A., Amir M. et al. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):736–742.

10. Schmid-Ott G. Future trends in psychodermatological psoriasis research: somatopsychic or psychosomatic focus? *Dermatol Psychosom.* 2003;4(3):129–130.
11. Schmid-Ott G., Künsebeck H. W., Jäger B. et al. Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: a 1-year follow-up of the illness and its psychosocial consequences in men and women. *Acta Derm-Venereol.* 2005;85(1):27–32.
12. Schmid-Ott G., Schallmayer S., Calliess I. T. Quality of life in patients with psoriasis and psoriasis arthritis with a special focus on stigmatization experience. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):547–554.
13. Kurd S. K., Troxel A. B., Crits-Christoph P. et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):891–895.
14. Weiss S. C., Kimball A. B., Liewehr D. J. et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):512–518.
15. Mattoo S. K., Handa S., Kaur I. et al. Psychiatric morbidity in psoriasis: prevalence and correlates in India. *Ger J Psychiatry.* 2005;8:17–22.
16. Russo P. A., Ilchef R., Cooper A. J. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol.* 2004;45(3):155–159. Quiz 160–161.
17. Sharma S., Bassi R., Singh A. A comparative study of depression and anxiety in psoriasis and other chronic skin diseases. *J Pakistan Assoc Dermatologists.* 2011;21(4):235–240.
18. Kimball A.B., Gladman D., Gelfand J. M. et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):1031–1042.
19. Oliveira M. F., Rocha B. O., Duarte G. V. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9–20.
20. Langan S. M., Seminara N. M., Shin D. B. et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 1):556–562.
21. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M. et al. Psoriasis and comorbid diseases: implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:393–403.
22. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M. et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:377–390.
23. Gelfand J. M., Troxel A. B., Lewis J. D. et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143:1493–1499.
24. Armstrong E. J., Harskamp C. T., Armstrong A. W. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062.
25. Samarasekera E. J., Neilson J. M., Warren R. B. et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(10):2340–2346.
26. Abuabara K., Azfar R. S., Shin D. B. et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):586–592.
27. Svedbom A., Dalen J., Mamolo C. et al. Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta DermVenereol.* 2015;95(7):809–815.
28. Lew W., Bowcock A. M., Krueger J. G. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol.* 2004;25:295–305.
29. Austin L. M., Ozawa M., Kikuchi T. et al. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol.* 1999;113:752–759.
30. Yawalkar N., Karlen S., Hunger R. et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1998;111:1053–1057.
31. Brembilla N. C., Senra L., Boehncke W.-H., The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol.* 2018 Aug 2;9:1682.
32. Lin A. M., Rubin C. J., Khandpur R. et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187:490–500.
33. Schön M. P., Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Front Immunol.* 2018 Jun 15;9:1323.
34. Lowes M. A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207–1211.
35. Haider A. S., Lowes M. A., Suarez-Farinas M. et al. Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol.* 2008;180:1913–1920.
36. Lowes M. A., Russell C. B., Martin D. A. et al. The IL-23/Th17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.* 2013;34:174–181.
37. Zaba L. C., Cardinale I., Gilleaudeau P. et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204:3183–3194.
38. Kryczek I., Bruce A.T., Gudjonsson J. E. et al. Induction of IL-171 T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol.* 2008;181:4733–4741.
39. Kagami S., Rizzo H. L., Lee J. J. et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1373–1383.
40. Zhang L., Yang X. Q., Cheng J. et al. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3(1) Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clin Immunol.* 2010;135:108–117.
41. 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.
42. Hawkes J. E., Yan B. Y., Chan T. C., Krueger J. G. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605–1613.
43. Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007;8(4):345–350.
44. Raychaudhuri S. P. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44(2):183–193.
45. Wang X., Wei Y., Xiao H. et al. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice. *Eur J Immunol.* 2016;46(6):1343–1350.
46. Vignali D. A., Kuchroo V. K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol.* 2012;13(8):722–728.
47. Oppmann B., Lesley R., Blom B. et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000;13:715–725.
48. Krueger J. G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):ii30–36.
49. Nograles K. E., Davidovici B., Krueger J. G. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:3–9.
50. Yawalkar N., Tschanner G. G., Hunger R. E., Hassan A.S. Increased expression of IL-12p70 and IL-23 by multiple dendritic cell and macrophage subsets in plaque psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2009;54:99–105.
51. Gordon K. B., Duffin K. C., Bissonnette R. et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(2):136–144.
52. di Cesare A., di Meglio P., Nestle F. O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339–1350.
53. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:900–911.
54. Zúñiga L. A., Jain R., Haines C., Cua D. J. Th17 cell development: from the cradle to the grave. *Immunol Rev.* 2013;252(1):78–88.
55. Gaffen S. L., Jain R., Garg A. V., Cua D. J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585–600.

56. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M. H. et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003;278:1910–1914.
57. Ferber I. A., Brocke S., Taylor-Edwards C. et al. Mice with a disrupted IFN-gamma gene are susceptible to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *J Immunol.* 1996;156:5–7.
58. Langrish C. L., Chen Y., Blumenschein W. M. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:233–240.
59. Chan T. C., Hawkes J. E., Krueger J. G. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(5):111–119.
60. Yang L., Li B., Dang E. et al. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci.* 2016;81(2):85–92.
61. 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. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1853–1860.
62. Lee E., Trepicchio W. L., Oestreicher J. L. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199:125–130.
63. Michalak-Stoma A., Bartosińska J., Kowal M. et al. Serum levels of selected Th17 and Th22 cytokines in psoriatic patients. *Dis Markers.* 2013;35(6):625–631.
64. Lupardus P. J., Garcia K. C. The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with interleukin-12. *J Mol Biol.* 2008;382(4):931–941.
65. Chan J. R., Blumenschein W., Murphy E. et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006;203:2577–2587.
66. Piskin G., Sylva-Steenland R. M., Bos J. D., Teunissen M. B. *In vitro* and *in situ* expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol.* 2006;176:1908–1915.
67. Kulig P., Musiol S., Freiburger S. N. et al. IL-12 protects from psoriasisiform skin inflammation. *Nat Commun.* 2016 Nov 28;7:13466.
68. Sofen H., Smith S., Matheson R. T. et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1032–1040.
69. Mylly S., Grine L., Speeckaert R. et al. Targeting the IL-23/IL-17 Pathway in Psoriasis: the Search for the Good, the Bad and the Ugly. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(5):625–637.
70. Gooderham M. J., Papp K. A., Lynde C. W. Shifting the focus — the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1111–1119.
71. Blauvelt A., Papp K. A., Griffiths C. E. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405–417.
72. Reich K., Armstrong A. W., Foley P. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:418–431.
73. Langley R. G., Tsai T.-F., Flavin S. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178:114–123.
74. Ohtsuki M., Kubo H., Morishima H. et al. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol.* 2018;45:1053–1062.
75. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(6):589–597.
76. Reich K., Armstrong A. W., Langley R. W. et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):831–839.
77. Foley P., Gordon K., Griffiths C. E. et al. Efficacy of guselkumab compared with adalimumab and placebo for psoriasis in specific body regions: a secondary analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2018;154:676–683.
78. Hu C., Yao Z., Chen Y. et al. A comprehensive evaluation of exposure-response relationships in clinical trials: application to support guselkumab dose selection for patients with psoriasis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018;45:523–535.
79. Griffiths C. E., Radtke M. A., Youn S. W. Clinical Response after Guselkumab Treatment among Adalimumab PASI 90 Non-responders: Results from the VOYAGE 1 and 2 Trials. Poster P6858 presented at EADV Congress 2019, Madrid.
80. Griffiths C. E., Papp K. A., Song M. et al. Maintenance of response with guselkumab for up to 3 years' treatment in the phase 3 VOYAGE 1 trial of patients with plaque psoriasis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* 2018;2:S90. <https://jofskin.org/index.php/skin/article/view/487> (accessed 16.12.2019).
81. Gordon K. B., Armstrong A. W., Foley P. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol.* 2019;139(12):2437–2446.
82. Reich K., Papp K. A., Armstrong A. W. et al. Safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated through 100 weeks: a pooled analysis from the randomized VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1039–1049.
83. Wechter T., Cline A., Feldman S. R. Targeting p19 as a treatment option for psoriasis: an evidence-based review of guselkumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1489–1497.
84. Al-Salama Z. T., Scott L. J. Guselkumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:907–918.

Информация об авторе

Вадим Викторович Чикин — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: chikin@cnikvi.ru

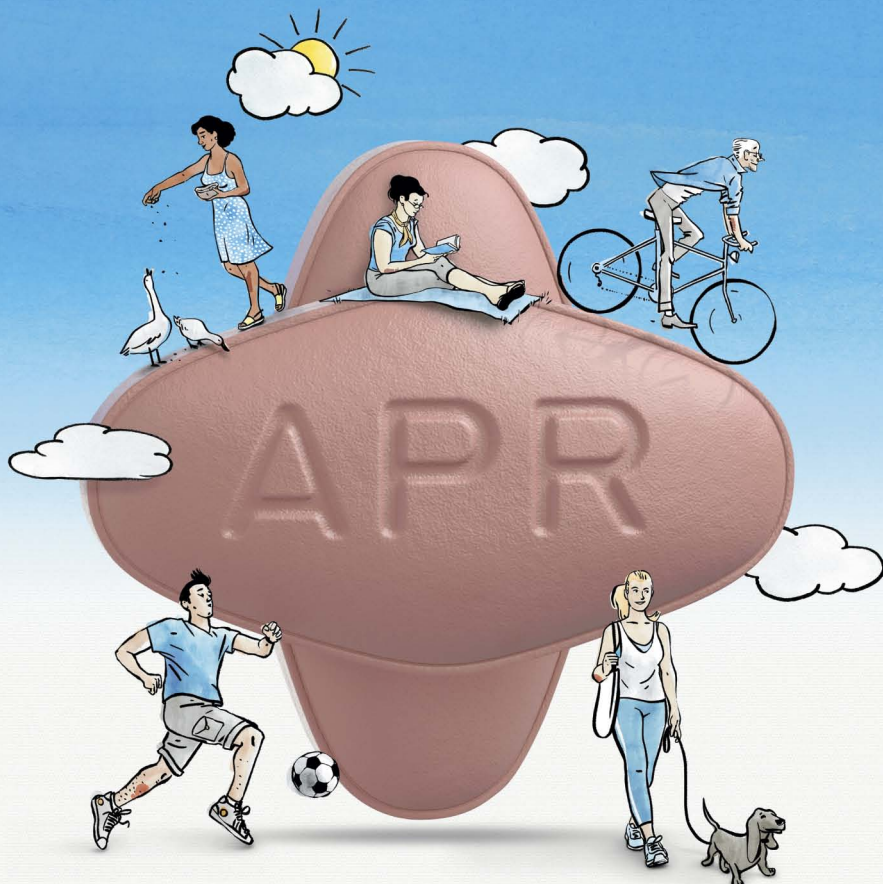
Information about the author

Vadim V. Chikin — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: chikin@cnikvi.ru

A series of horizontal dashed lines for writing notes.

План научно-практических мероприятий РОДВК на 2020 год

 	КРАСНОДАР 26–27 марта	X Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Организуется Краснодарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	САМАРА 24 апреля	IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области. Организуется Самарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	ВЛАДИМИР 15 мая	IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа. Организуется Владимирским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	САРАТОВ 28–29 мая	VII Научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения». Организуется Саратовским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	МОСКВА 23–26 июня	XX Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Организуется Российским обществом дерматовенерологов и косметологов. В рамках Съезда состоится праздничное мероприятие, посвященное 135-летию основания Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	АРХАНГЕЛЬСК 11 сентября	IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа. Организуется Архангельским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	СЕВАСТОПОЛЬ Республика Крым 2 октября	VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма. Организуется региональными отделениями Российского общества дерматовенерологов и косметологов г. Севастополя и Республики Крым.	
 	НОВОСИБИРСК 15–16 октября	X Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа. Организуется Новосибирским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 22–24 октября	XIV Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения». Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	КАЗАНЬ 12–13 ноября	X Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Организуется региональным отделением Республики Татарстан Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	



РЕЗУЛЬТАТ — оправдывает — ОЖИДАНИЯ

 **ОТЕСЛА®**
(апремиласт) 30 мг
таблетки

- + Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита¹⁻⁴
- + Благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями⁴⁻⁵
- + Таблетированная форма выпуска

1 Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. 2 Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. 3 Kavanaugh A., et al. ACR 2015. Abstract number 2843. 4 Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА®. 5 Mease P., et al. ACR 2015. Abstract number 2840.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОТЕСЛА®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ОТЕСЛА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003829

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ

НАИМЕНОВАНИЕ: апремиласт

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 30 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта), редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические наруше-

ния; у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести; у пациентов с недостаточной массой тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: До начала лечения необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии. Апремиласт противопоказан при беременности. Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для приема внутрь. Лечение препаратом ОТЕСЛА® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

Таблица 1: Схема титрования дозы

День 1		День 2		День 3		День 4		День 5		День 6 и далее	
Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер
10мг		10мг	10мг	10мг	20мг	20мг	20мг	20мг	30мг	30мг	30мг

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита. Нарушения психики: часто – бессонница, депрессия; нечасто – суицидальные мысли и поведение. Нарушения со стороны нервной системы: часто – мигрень, головная боль напряжения, головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота; часто – рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение массы

тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА: По рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

Селджен Интернешнл Карл., Швейцария
ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:
Представительство корпорации «Селджен Интернешнл Холдингз Корпорейшн» (США)

125047, Россия, г. Москва, ул.1-ая Тверская-Ямская, д. 21
Тел.: 8 (495) 777 65 55, факс: 8 (495) 213 09 39

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

2019-RUS-010