



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

ISSN 0042-4609
ISSN online 2313-6294

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 96
№ 2
2020



Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

www.jgl.ru



Реклама

*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1–29.

**Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А.

*** Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал
Т. 96, № 2, 2020



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

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

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, 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 «РИММИНИ»

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. 96, No. 2, 2020



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 by the Federal Service for Supervision of
Communications, Information Technologies and Mass Communications
(Roskomnadzor)

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 in Russia by OOO "Rimmini"

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

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

КУБАНОВ А.А., БАКУЛЕВ А.Л., КОХАН М.М., ОЛИСОВА О.Ю., САМЦОВ А.В., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., ХОБЕЙШ М.М.

Рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по системной терапии псориаза в период пандемии COVID-19
(вторая редакция от 15 апреля 2020 года)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ХАЙРУТДИНОВ В.Р., БЕЛОУСОВА И.Э., САМЦОВ А.В.
Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 2)

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

БЕЙЛИН А.К., РИППА А.Л., ШАРОБАРО В.И., ГУРСКАЯ Н.Г., ВОРОТЕЛЯК Е.А.
Реконструированный эпидермис человека *in vitro* — модель для фундаментальных и прикладных исследований кожи человека

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ДРОЖДИНА М.Б., БОБРО В.А.
Подрывающий фолликулит Гоффмана — состояние проблемы, подходы к терапии, демонстрация клинических случаев

МАРЕЕВА А.Н., ПИЧУГИНА И.М.
Трихотейромания у взрослых

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

БАКУЛЕВ А.Л.
Современные проблемы генно-инженерной биологической терапии больных псориазом

САМЦОВ А.В.
Изотретиноин — 40 летний опыт применения изотретиноина в лечении акне

ЖУКОВ А.С., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., САМЦОВ А.В.
Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза

THE EDITOR-IN-CHIEF'S ADDRESS

EDITORIAL

ALEXEY A. KUBANOV, ANDREY L. BAKULEV, MUZA M. KOKHAN, OLGA Y. OLISOVA, ALEXEY V. SAMTSOV, EVGENY V. SOKOLOVSKIY, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, MARIANNA M. KHOBEISH
Recommendations of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists for the Systemic Treatment of Psoriasis During the COVID-19 Pandemic
(Second Edition, April 15, 2020)

LITERATURE REVIEW

VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, IRENA E. BELOUSOVA, ALEKSEY V. SAMTSOV
Cutaneous Vasculitis: Classification, Diagnosis and Differential Diagnosis (Part 2)

SCIENTIFIC RESEARCHES

ARKADY K. BEILIN, ALEXANDRA L. RIPPA, VALENTIN I. SHAROBARO, NADEZHDA G. GURSKAYA, EKATERINA A. VOROTELYAK
The Reconstructed Human Epidermis *in vitro* — a Model for Basic and Applied Research of Human Skin

CLINICAL CASES

MARIANNA B. DROZHDINA, VARVARA A. BOBRO
Hoffman's Recalcitrant Dissecting Folliculitis — State of the Problem, Approach to Therapy, Demonstration of Clinical Cases

ANASTASIA N. MAREEVA, IRINA M. PICHUGINA
Trichoteyromania in Adults

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

ANDREY L. BAKULEV
The Actual Challenges of Biologics Treatment in Patients with Psoriasis

ALEKSEY V. SAMTSOV
Isotretinoin — 40 years' experience in treating acne with isotretinoin

ALEXANDER S. ZHUKOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ALEKSEY V. SAMTSOV
Comparative study of anti-inflammatory activity of zinc pyrition on a psoriasis laboratory model

8

9

14

24

35

44

51

58

64

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

План научно-практических мероприятий РОДVK на второе полугодие 2020 года

МОСКВА
24-25 сентября

Юбилейная научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов, посвященная 135-летию основания РОДVK.

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 Российского общества дерматовенерологов и косметологов.





ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

II полугодие 2020 года

в каталоге агентства
«Роспечать»

«Газеты. Журналы»

во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

Псориаз –
это больше,
чем заболевание
кожи

Козэнтикс помогает вашим пациентам:



**Выглядеть
ЛУЧШЕ***

Козэнтикс обладает высоким и стабильным профилем эффективности и безопасности в терапии бляшечного псориаза и локализованных форм псориаза¹⁻⁶**



**Двигаться
СВОБОДНЕЕ**

Козэнтикс способствует: Уменьшению системного воспаления при псориазе и псориатическом артрите⁷

Предотвращению необратимых изменений суставов^{6, 8}

Облегчению боли в суставах через 1-3 недели терапии⁶



**Чувствовать
СЕБЯ УВЕРЕННЕЕ**

Козэнтикс помогает улучшить качество жизни пациентов с псориазом и псориатическим артритом^{3, 6, 9}

Краткое описание Козэнтикс.

Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, РУ № ЛП-003780

Примечание для врача. Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Показания к применению.** - Лечение псориаза средней тяжести и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия. - Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предыдущую терапию биологическими препаратами. - Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Способ применения и дозы.** Лечение псориаза средней тяжести и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предыдущую терапию биологическими препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа, дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Для пациентов с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНОα фактор риска успеха или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая

в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим компонентам инъекционных растворов. Клинические значимые инфекции в стадии обострения (например, активной туберкулез). Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. **Особые указания и меры предосторожности.** - Инфекции: следует соблюдать осторожность при лечении псориаза с применением препарата Козэнтикс у пациентов с серьезными инфекциями или с наличием в анамнезе реактивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении профилактической терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. - Болезнь Крона: следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс. - Реакции гиперчувствительности: в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. - Поскольку съемный котлачок предназначен для заполнения шприца с устройством для пассивной защиты иглы/препаратамило заполненного шприца в аппликаторе содержит производное натурального куриного яглана, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью яглана. - Вакцинация: не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. - Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%) инфекции верхних дыхательных путей, часто (от 1 до 10%) герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, дисперсия, диарея, крапивница, частота неизвестна: кандидозная инфекция кожи и слизистой оболочки, частота (от 0,1 до 1%) кандидозная инфекция полости рта, грибовое поражение кожи стоп, наружный спит, нейтропения, кандидозный. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие.** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидозололом (субстратом изофермента CYP 3A4).

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Новартис Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. **Производитель.** Все статьи принадлежат: Новартис Фарма Швейцария АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. Вторичная упаковка, выполняющая контроль качества Общество с ограниченной ответственностью «Калининский фармацевтический завод» (ООО «Калининфарм»), Россия.

* Визуальный вид больных тяжелым псориазом: Armstrong A. et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May 6. doi: 10.1111/jdv.15065. Epub ahead of print. ** Псориаз волосистой части головы, псориатическая анкилодистрофия, ладонно-подошвенный псориаз. 1. Thaçi D. et al. J Am Acad Dermatol. 2015; 73 (3): 400-402. 2. Langley R. G. et al. N Engl J Med. 2014; 371 (4): 326-338. 3. Bissonnette R. et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32 (9): 1507-1514. 4. Gottlieb A. B. et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 77 (1): 70-80. 5. Bagel J. et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 77 (4): 667-674. 6. Mease P. J. et al. American College of Rheumatology 2019, pp 1-8 DOI 10.1002/acr.11097. 7. Birmaher N. C. et al. Front Immunol. 2018; 9: 1682. doi: 10.3389/fimmu.2018.01682. 8. Karynnykova et al. Arthritis Research & Therapy 2019; 21: 178. 9. Strober B. et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 76 (4): 665-661.

Уважаемые коллеги! Уважаемые читатели!



Эпидемиологическая ситуация, связанная с новой коронавирусной инфекцией, повлияла на многие аспекты нашей жизни. Многие дерматовенерологические учреждения участвуют в лабораторной диагностике COVID-19, кто-то даже перепрофилировал койки. Научно-практические мероприятия были перенесены или проводятся в новом формате, как интернет-конференции. К сожалению, мы вынуждены были остановить подготовку к проведению Всероссийского съезда дерматовенерологов, на котором собирались праздновать 135-летие РОДВК.

Изменения коснулись и издательской деятельности. Так, подготовленный 2-й номер журнала «Вестник дерматовенерологии» будет разослан членам Общества и подписчикам преимущественно в электронном формате. Постараемся вернуться, как только будет возможно, к привычной печатной форме журнала, но какое-то время попросим вас знакомиться с выпусками по-новому.

В любом случае редакция журнала в 2020 году планирует полностью перейти на электронный формат или электронную редакцию. Начиная со 2-го номера мы не принимаем бумажные рукописи, а также файлы, присланные по электронной почте. В полном объеме все издательские процессы: получение рукописей, рецензирование, редактирование — проходят в специализированной издательской программе, которая позволит нам скорее начать индексироваться в международных базах данных.

Кубанов
Алексей Алексеевич



Подробнее смотрите по ссылке:
www.vestnikdv.ru/jour

<https://doi.org/10.25208/vdv1129>

Рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по системной терапии псориаза в период пандемии COVID-19 (вторая редакция от 15 апреля 2020 года)

Кубанов А.А.*, Бакулев А.Л., Кохан М.М., Олисова О.Ю., Самцов А.В., Соколовский Е.В., Хайрутдинов В.Р., Хобейш М.М.

Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Представлен анализ первых опубликованных данных и международных клинических рекомендаций по системному лечению больных среднетяжелым и тяжелым псориазом в условиях пандемии COVID-19 в разных странах (Франция, Италия, США, Испания, Германия).

Ключевые слова: псориаз, COVID-19, системная терапия, генно-инженерные биологические препараты.

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Олисова О.Ю., Самцов А.В., Соколовский Е.В., Хайрутдинов В.Р., Хобейш М.М. Рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по системной терапии псориаза в период пандемии COVID-19. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (2): 09—13. <https://doi.org/10.25208/vdv1129>

Recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists for the Systemic Treatment of Psoriasis During the COVID-19 Pandemic

(Second Edition, April 15, 2020)

Alexey A. Kubanov*, Andrey L. Bakulev, Muza M. Kokhan, Olga Y. Olisova, Alexey V. Samtsov, Evgeny V. Sokolovskiy, Vladislav R. Khairutdinov, Marianna M. Khobeish

All-Russian Public Organization "Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists"
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

Below you will find the analysis of the first published data and international clinical recommendations for the systemic treatment of patients with moderate and severe psoriasis in the context of the COVID-19 pandemic in different countries (France, Italy, USA, Spain, and Germany).

Keywords: psoriasis, COVID-19, systemic therapy, genetically engineered biologic drugs.

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

For citation: Alexey A. Kubanov, Andrey L. Bakulev, Muza M. Kokhan, Olga Y. Olisova, Alexey V. Samtsov, Evgeny V. Sokolovskiy, Vladislav R. Khairutdinov, Marianna M. Khobeish. Recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists for the Systemic Treatment of Psoriasis During the COVID-19 Pandemic. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (2): 09—13. <https://doi.org/10.25208/vdv1129>

■ В настоящее время в мире возникла пандемия нового заболевания COVID-19, представляющая серьезную угрозу здоровью и жизни людей [1, 2]. Данная пандемия оказывает неблагоприятное влияние на все аспекты жизни и должна учитываться специалистами при проведении системной терапии больных псориазом, так как в настоящее время большинство применяемых лекарственных средств для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза оказывают иммуносупрессивное действие, включая циклоспорин, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты [3].

Известно, что Т-лимфоциты принимают активное участие в защите организма от вирусов. Они обеспечивают продукцию интерферонов I и II классов. Т_{h1}-клетки являются мощным источником IFN- γ , который обладает еще и иммуномодулирующим эффектом. Другие субпопуляции Т-клеток — Т_{h2}, Т_{h17} и Т_{reg} — также участвуют в противовирусной защите. Ингибиторы TNF- α , IL-12/IL-23, IL-17A и др., метотрексат, циклоспорин являются иммуносупрессивными препаратами и потенциально могут повышать восприимчивость больного к вирусной инфекции [4].

В то же время имеются данные о том, что тяжелое течение COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса сопровождается «цитокиновым штормом» — резким повышением концентрации провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-33, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A. Степень повреждения легочной ткани и тяжесть состояния больных COVID-19 коррелирует с повышением уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Избыточный иммунный ответ с развитием генерализованной воспалительной реакции на фоне гиперцитокинемии рассматривается в качестве непосредственной причины смерти больных от коронавирусной инфекции [5]. Своевременная иммуносупрессивная терапия больных с тяжелыми формами COVID-19 может предотвратить дальнейшую деструкцию тканей и ухудшение общего состояния. Экспериментальные работы по применению ингибиторов IL-17A при инфицировании гриппом типа А (H1N1) продемонстрировали их эффективность [6]. Проводятся клинические исследования системных ГКС, моноклональных антител против IL-1, IL-6, TNF- α , ингибиторов янус-киназ у больных коронавирусной инфекцией [5]. Кроме того, неизвестно, существует ли риск развития феномена рикошета у больных COVID-19 на фоне отмены иммуносупрессивной терапии [7].

В настоящее время нет убедительных данных о наличии преимуществ или дополнительных рисков у больных псориазом, получающих системную иммуномодулирующую/иммуносупрессивную терапию, в условиях эпидемии COVID-19. Необходимо учитывать, что ГИБП имеют длительный период полувыведения, не позволяющий быстро устранить их фармакологический эффект, а перерывы в лечении часто сопровождаются снижением терапевтической эффективности [8].

Несмотря на отсутствие масштабных исследований о взаимосвязи COVID-19 и системной терапии псориаза, многие профессиональные сообщества специалистов в области дерматологии опубликовали консенсусные рекомендации по ведению пациентов с данным заболеванием, получающих системную терапию.

В частности, Общество дерматологов Франции (SDF) не рекомендует прекращение лечения больных

иммунодепрессантами, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), за исключением случаев, когда имеются признаки вирусной инфекции COVID-19 (лихорадка, кашель, затрудненное дыхание и др.) [9].

Итальянское общество дерматологов (SiDeMaSt) также не рекомендует прекращение системной терапии псориаза у лиц без признаков COVID-19 [10].

Американская академия дерматологии (AAD) подчеркивает, что специалисты должны продолжать оценивать профиль «риск-польза» от использования ГИБП у пациентов, не имеющих симптомов инфекции COVID-19. У лиц с диагнозом COVID-19 врач должен прекратить или отложить дальнейшее проведение лечения ГИБП до тех пор, пока пациент не излечится от инфекции COVID-19 [11].

Группа экспертов по псориазу Испанской академии дерматологии и венерологии (AEDV) придерживается аналогичной позиции. Дерматологам не рекомендуется приостанавливать какое-либо эффективное лечение псориаза в рекомендуемых дозах у пациента при условии отсутствия активной инфекции. Больным с диагностированным COVID-19 целесообразно приостанавливать или откладывать использование иммунодепрессантов, включая ГИБП, в период клинически активного вирусного заболевания [12, 13].

Опубликованные в Германии рекомендации по системной терапии лиц с псориазом во время пандемии COVID-19 основаны на проведенном анализе регистра больных псориазом PsoBest [14]. Эксперты пришли к выводу об отсутствии дополнительного риска вирусных инфекций у пациентов с псориазом, получающих долгосрочную системную терапию следующими классами препаратов: анти-IL-17, анти-IL-23 и анти-IL-12/23 ГИБП, апремиласт и метотрексат. В периоды предыдущих эпизодов эпидемического распространения вирусных заболеваний не было значительного повышения частоты осложнений у пациентов, получавших терапию системными препаратами по поводу псориаза, с учетом предпринятых дополнительных защитных мер в этой группе лиц. Для ГИБП из группы анти-TNF возможно повышение такого риска (особенно для препарата инфликсимаб). По безопасности длительного применения циклоспорина в условиях пандемии COVID-19 убедительных данных пока не получено. Более того, немецкие эксперты не исключают возможности инициации терапии у новых пациентов при наличии показаний к лечению, на основании оценки «риск-польза», подписанного информированного согласия и подробного информирования пациента.

Немецкие эксперты подчеркивают необходимость соблюдения особой осторожности при проведении системной терапии псориаза в следующих случаях: у пациентов пожилого возраста; при наличии следующей сопутствующей патологии — сахарного диабета II типа и хронической обструктивной болезни легких. Данные группы больных продемонстрировали большую восприимчивость к COVID-19 [15].

Другими факторами, неблагоприятно влияющими на течение COVID-19, являются сердечно-сосудистые заболевания, в том числе тяжелая артериальная гипертензия, заболевания печени, почек, нарушения со стороны дыхательной системы, злокачественные новообразования внутренних органов, нередко присут-

ствующие у больных псориазом, а также употребление табака [16, 17].

Проанализировав доступную литературу, группа экспертов Российского общества дерматовенерологов и косметологов пришла к следующему консенсусному решению по поводу применения системной терапии у больных псориазом во время пандемии COVID-19:

1) рекомендовать продолжать долгосрочное лечение пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом с использованием системной терапии, в том числе ГИБП, в соответствии с клиническими рекомендациями «Псориаз». К настоящему времени не выявлено дополнительных рисков развития вирусной инфекции у пациентов, получающих терапию анти-IL-17, анти-IL-23 и анти-IL-12/23 ГИБП, апремиластом и метотрексатом;

2) при наличии показаний рекомендовать назначать системную терапию пациентам со среднетяжелым и тяжелым псориазом в соответствии с клиническими рекомендациями «Псориаз» с учетом тщательного анализа «польза-риск» и наличия подписанного информированного согласия на лечение;

3) нецелесообразно назначать ГИБП из группы анти-TNF препаратов или циклоспорин новым пациентам с псориазом; продолжать ранее начатое лечение данными препаратами следует с организацией тщательного наблюдения за пациентами на постоянной основе;

4) в случаях диагностированного COVID-19 или при наличии клинических симптомов, подозрительных на инфекцию COVID-19, у лиц, получающих системную терапию по поводу псориаза, применение иммуносупрессивных препаратов, в том числе ГИБП, должно быть отложено на несколько дней или недель в зависимости от конкретной клинической ситуации;

5) все пациенты с псориазом, получающие системную терапию с применением препаратов иммунодепрессивного действия, должны быть тщательно проинформированы врачом-дерматовенерологом о мерах по индивидуальной профилактике возможного заражения и распространения COVID-19;

6) псориаз (в том числе псориатический артрит) не является противопоказанием для проведения каких-либо видов лечения инфекции COVID-19. ■

Литература/References

1. European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV. URL: https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en.
2. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV) URL: <https://www.fda.gov/emergencypreparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>
3. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Бакулев А.Л., Хобейш М.М. и др. Псориаз. В кн.: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016: 415—470. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Znamenskaya L.F., Chikin V.V., Bakulev A.L., Khobeish M.M., etc. Psoriasis. In: Federal clinical guidelines. Dermatovenereology, 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., reprint. and add. M.: Business Express, 2016: 415—470 (Russia).]
4. Shah P., Zampella J.G. Use of Systemic Immunomodulatory Therapies During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. 2020 Apr 9. Journal of the American Academy of Dermatology. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.056
5. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020; 395 (10223): 497—506.
6. Ma W-T., Yao X-T., Peng Q., Chen D-K. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? Open Biology. 2019; 9 (7): 190109.
7. Li C., Yang P., Sun Y. et al. IL-17 response mediates acute lung injury induced by the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. Cell Res. 2012; 22 (3): 528—538.
8. Price KN et al. COVID-19 and Immunomodulator/Immunosuppressant Use in Dermatology. J Am Acad Dermatol. 2020 Mar 26. pii: S0190-9622(20)30466-7. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.046.
9. <https://evenements-sfd.fr/coronavirus-covid-19/>
10. <https://www.sidemast.org/blog/coronavirus>
11. Hruza G.J., Grant-Kels J.M., Van Beek M/J/ et al/ Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak. AAD. 2020.
12. <https://aedv.es/?s=covid>
13. <https://aedv.es/coronavirus-los-pacientes-dermatologicos-no-deben-suspender-sus-tratamiento/>
14. Augustin M., von Kiedrowsky R., Korber A. et al. Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-COV-2 (corona virus). PsoNet, 2020.
15. Wang T., Du Z., Zhu F. et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. Lancet. 2020.
16. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020.
17. Fang L., Karakiulakis G. Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020.

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Кубанов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; e-mail: alex@cnikvi.ru

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

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

Ольга Ю. Олисова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

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

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

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

Хобейш Марианна Михайловна — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: alex@cnikvi.ru

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

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

Olga Y. Olishova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation

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

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

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

Marianna M. Khibeish — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. Department of Dermatology and Venereology with a Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/vdv1118>

Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 2)

Хайрутдинов В. Р.*, Белоусова И. Э., Самцов А. В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Данная статья является продолжением обзора литературы, посвященного васкулитам кожи. В первой части были представлены сведения о современной номенклатуре и распространенности васкулитов, отражены патоморфологические изменения в коже, а также диагностические алгоритмы обследования больных с этой патологией.

Вторая часть статьи содержит подробное описание элементов кожной сыпи при системных и органоспецифических васкулитах, представлены клинические проявления, наблюдаемые при поражении других органов и систем, развитии возможных осложнений.

Обобщены данные о современной тактике лечения, отражены современные подходы с использованием патогенетической и симптоматической терапии больных различными васкулитами.

Ключевые слова: васкулиты кожи, лейкоцитокластический васкулит, лечение васкулитов, болезни Шенлейна — Геноха, эритема возвышающаяся стойкая, уртикарный васкулит, болезнь Бехчета.

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

Для цитирования: Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 2). Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (2): 14—23. <https://doi.org/10.25208/vdv1118>

Cutaneous Vasculitis: Classification, Diagnosis and Differential Diagnosis (Part 2)

Vladislav R. Khairutdinov*, Irena E. Belousova, Aleksey V. Samtsov

Federal state budgetary educational institution of higher military education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Russian Ministry of Defense
Akademika Lebedeva str., bldg 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

This article is a continuation of the literature review on skin vasculitis. In the first part, information was presented on the current nomenclature and prevalence of vasculitis, pathomorphological changes in the skin, as well as diagnostic algorithms for examining patients with this pathology are reflected. The second part of the article contains a detailed description of the elements of the skin rash with systemic and organ-specific vasculitis, presents the clinical manifestations observed with damage to other organs and systems, the development of possible complications. The data on modern treatment tactics are summarized, modern approaches using pathogenetic and symptomatic therapy of patients with various vasculitis are reflected.

Keywords: skin vasculitis, leukocytoclastic vasculitis, treatment of vasculitis, Shenlein — Genoch disease, erythema elevatum diutinum, urticarial vasculitis, Behcet's disease.

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

For citation: Vladislav R. Khairutdinov, Irena E. Belousova, Aleksey V. Samtsov. Cutaneous Vasculitis: Classification, Diagnosis and Differential Diagnosis (Part 2). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (2): 14—23.
<https://doi.org/10.25208/vdv1118>

Клиническая картина

■ При *гигантоклеточном артериите* сосуды кожи не поражаются. Изменения кожи и слизистых оболочек наблюдаются редко, они появляются при окклюзии кровоснабжающих их внекожных артерий. При артериите язычной артерии развивается некроз слизистой оболочки языка, появляются язвы на его поверхности. Крайне редко при гигантоклеточном артериите в воспалительный процесс вовлекаются мелкие сосуды подкожной клетчатки и подслизистого слоя (см. табл.) [1, 2].

Клиническая картина поражения кожи при *узелковом периартериите* характеризуется появлением на верхних и нижних конечностях болезненных узлов, ретикулярного ливедо и глубоких кровотокающих язв (рис. 1). Реже встречаются геморрагические пятна (петехии), эритема, пузыри с геморрагическим содержанием. При кожной форме узелкового периартериита обычно наблюдается хроническое рецидивирующее течение заболевания, более благоприятное, чем при системном процессе. Случаи развития системного васкулита на фоне кожной формы узелкового периартериита крайне редки. Многие авторы исключают такую возможность [1]. Системный узелковый периартериит манифестирует лихорадкой, резким снижением веса, появлением болей в мышцах и суставах. Наблюдаются поражения других органов: почек (артерииты и аневризмы почечных сосудов, клубочковая ишемия, но без гломерулонефрита), мочевого синдрома с протеинурией и гематурией, артериальная гипертензия, быстро прогрессирующая почечная недостаточность; желудочно-кишечные нарушения (мезентериальный артериит) — боли в животе, напоминающие клиническую картину аппендицита, панкреатита, перитонита [3, 4].

При васкулитах с грануломатозом (*грануломатоз с полиангиитом и эозинофильный грануломатоз с полиангиитом*) не всегда наблюдаются системные проявления (язвенно-некротические изменения слизистой оболочки респираторного тракта, гломерулонефрит). Поражение кожи при *грануломатозе с полиангиитом* наблюдается более чем у половины больных. Высы-

пания представлены петехиями и пальпируемой пурпурой. Описаны случаи изолированного поражения кожи. В то же время развитие системного васкулита возможно в течение 10 лет после дебюта заболевания на коже [5, 6].

Криоглобулинемический васкулит может протекать в виде системного и ограниченного кожей поражения сосудов. Криоглобулинемический васкулит часто ассоциирован с вирусными гепатитами В, С, гематологическими и аутоиммунными заболеваниями. Клинические проявления представлены «воспалительной» пальпируемой пурпурой, которая развивается на участках кожи, подвергшихся воздействию низкой температуры (кисти, стопы, уши, нос, щеки) (рис. 2) [7, 8].

Для *IgA-васкулита (болезни Шенлейна — Геноха)* характерно поражение кожи нижних конечностей, преимущественно голеней и стоп. До 30% больных имеют высыпания на коже туловища и верхних конечностей. У 1/3 пациентов развитию васкулита предшествует инфекция верхних дыхательных путей. Заболевание имеет острое начало, высыпания появляются в течение нескольких дней и часто самостоятельно разрешаются через 2—3 недели. Первичным морфологическим элементом кожной сыпи является геморрагическое пятно округлой формы, небольших размеров (2—5 мм) — петехия (рис. 3). При вовлечении в воспаление более крупных сосудов элементы возвышаются над уровнем кожи и пальпируются — пальпируемая пурпура, могут иметь сетчатую форму (ретикулярная пурпура). Нередко в центре геморрагических пятен формируются очаги некроза — некротическая пурпура, и пузыри с геморрагическим содержанием (рис. 4, 5). При буллезном и некротическом варианте IgA-васкулита результаты прямой реакции иммунофлуоресценции могут быть отрицательные. После разрешения геморрагических пятен в течение нескольких недель сохраняется коричневое окрашивание кожи в связи с отложениями гемосидерина. Болезнь Шенлейна — Геноха может протекать с преимущественным поражением кожи, без симптомов системного васкулита (нет клинических проявлений



Рис. 1. Узелковый периартериит: петехии, ливедо, кровотокающая язва
Fig. 1. Periarteritis nodosa: petechial hemorrhage, livedo reticularis, bleeding ulcer



Рис. 2. Криоглобулинемический васкулит: множественные петехии
Fig. 2. Cryoglobulinemic vasculitis: multiple petechial hemorrhage

Таблица. Клинические проявления васкулитов кожи
Table. Clinical manifestations of skin vasculitis

Современное название	Другие названия	Элементы сыпи	Локализация высыпаний	Дополнительные критерии
Васкулиты сосудов крупного диаметра				
Гигантоклеточный артериит	Темпоральный артериит, краниальный артериит, болезнь Хортона	Очаги некроза и язвы на слизистой оболочке языка	Полость рта	В крови выявляются аутоантитела к клеткам сосудистого эндотелия, ферритину
Васкулиты сосудов среднего диаметра				
Узелковый периартериит	Узелковый панартериит, узловатый полиартериит, системный некротизирующий васкулит	Ретикулярное ливедо, папулы, узлы, кровоточащие язвы, петехии, эритема, пузыри с геморрагическим содержимым	Верхние и нижние конечности, лицо, шея	—
Васкулиты сосудов малого диаметра: I. ANCA-ассоциированные васкулиты				
Микроскопический полиангиит	Микроскопический полиартериит	Петехии, пальпируемая пурпура, папулы с некрозом, узлы, очаговые некрозы (инфаркты) кожи,	Верхние и нижние конечности, чаще в области крупных суставов	В крови выявляются аутоантитела: anti-PR3 ANCA, anti-MPO pANCA
Гранулематоз с полиангиитом	Болезнь Вегенера, некротический неинфекционный гранулематоз	язвенно-некротические изменения слизистой оболочки полости рта и носа		
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	Болезнь Чарга — Стросса			
II. Иммунокомплексные васкулиты				
Криоглобулинемический васкулит	—	Петехии, пальпируемая пурпура	Участки кожи, подверженные воздействию низкой температуры: кисти, стопы, уши, нос, щеки	В крови выявляются криоглобулины II и III типа
IgA-васкулит	Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха), геморрагический лейкокластический микробид Мишера — Шторка, аллергический артериолит, папуло-некротический дерматит Вертера — Дюмлинга, трехсимптомная болезнь Гужеро — Дюперра и др.	Петехии, пальпируемая пурпура, папулы с некрозом, пузыри с геморрагическим содержимым	Нижние конечности (голен и стопы), реже — туловище и верхние конечности	Депозиты IgA1 в стенке кровеносных сосудов кожи. В крови могут выявляться аутоантитела к клеткам сосудистого эндотелия
Гипокомплементемический уртикарный васкулит	Анти-C1q васкулит	Волдыри, петехии, сетчатое ливедо	—	В крови выявляются анти-C1q антитела. Волдыри существуют более 24 часов
Васкулит с переменным поражением сосудов				
Болезнь Бехчета	Большой афтоз Турена, болезнь Адамантиади — Бехчета	Акнеформные фолликулярные пустулы, нефолликулярные папуло-пустулезные высыпания, узлы, язвы, эрозии и язвы на слизистой оболочке полости рта	Верхние и нижние конечности, гениталии, полость рта	Положительный тест патергии. В крови могут выявляться аутоантитела к клеткам сосудистого эндотелия
Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями				
Волчаночный васкулит	—			В крови выявляются антиядерные антитела
Ревматоидный васкулит	—	Петехии, ретикулярное ливедо, папулы с некрозом	Верхние и нижние конечности, туловище, лицо	В крови выявляются положительный ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
Васкулит при саркоидозе	—			—
Васкулит при других системных заболеваниях	—			—

Окончание таблицы

Современное название	Другие названия	Элементы сыпи	Локализация высыпаний	Дополнительные критерии
Васкулиты с установленной (вероятной) этиологией				
Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусным гепатитом С	—	Петехии, пальпируемая пурпура, волдыри	Участки кожи, подвергающиеся воздействию низкой температуры: кисти, стопы, уши, нос, щеки	В крови выявляются криоглобулины II и III типа, маркеры вирусного гепатита С
Васкулит, ассоциированный с вирусным гепатитом В	—	Петехии, пальпируемая пурпура, ретикулярное ливедо, папулы с некрозом, узлы, волдыри	Верхние и нижние конечности, туловище	В крови выявляются маркеры вирусного гепатита В. В 35—42% встречается HBV-ассоциированный узелковый периартериит
Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит	—	Петехии, пальпируемая пурпура, волдыри, папулы с некрозом, язвы	Верхние и нижние конечности, туловище	Связь с приемом лекарственного препарата (статины, ингибиторы ФНО α)
Лекарственно-индуцированный ANCA-ассоциированный васкулит	—	Петехии, пальпируемая пурпура, волдыри, папулы с некрозом, язвы	Верхние и нижние конечности, туловище, лицо, полость рта	Связь с приемом лекарственного препарата (миноциклин, кокаин, левамизол, пропилтиоурацил, карбимазол, ритуксимаб). В крови выявляются ANCA, часто антитела к фосфолипидам
Септический васкулит	—	Петехии, ретикулярное ливедо	Верхние и нижние конечности, туловище, лицо	Положительный тест на прокальцитонин и др. маркеры сепсиса
Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями	—	Петехии, пальпируемая пурпура, волдыри, папулы с некрозом, язвы	Чаще нижние конечности	Злокачественные опухоли (чаще из лимфоидной ткани)
Органоспецифические васкулиты — васкулиты одного органа				
IgM/IgG-васкулит	Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха), геморрагический лейкокластический микробид Мишера — Шторка, аллергический артериолит, папуло-некротический дерматит Вертера — Дюмлинга, трехсимптомная болезнь Гужеро — Дюперра и др.	Петехии, пальпируемая пурпура, папулы с некрозом, пузыри с геморрагическим содержимым	Нижние конечности, (голена и стопы), реже — туловище и верхние конечности	Выявляются депозиты IgM и IgG в стенке кровеносных сосудов кожи
Нодулярный (узловатый) васкулит	Индуративная эритема Базена	Узлы, язвы	Сгибательные поверхности голеней	—
Эритема возвышающаяся стойкая	—	Папулы, бляшки, узлы	Разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей (часто в проекции суставов)	—
Гипергаммаглобулинемический пятнистый васкулит	Гиперглобулинемическая пурпура Вальденстрема	Петехии	Верхние и нижние конечности (голена, стопы)	—
Нормокомplementемический уртикарный васкулит	Геморрагическая крапивница	Волдыри, петехии, ретикулярное ливедо	—	Волдыри существуют более 24 часов



Рис. 3. IgA-вакулит: пальпируемая пурпура
Fig. 3. IgA vasculitis: palpable purpura



Рис. 4. IgA-вакулит: геморрагические пузыри
Fig. 4. IgA vasculitis: blood blisters

вовлечения сосудов ЖКТ и суставов, в повторных анализах мочи отсутствуют измененные эритроциты). Системные проявления IgA-вакулита наблюдаются достаточно часто — поражение ЖКТ (боль в животе, кровотечение, мелена) у 51—65%, суставов (артралгии и артриты) — 44—63%, почек (микро- или макрогематурия) — 20—80% больных. Редко могут наблюдаться поражения церебральных сосудов, кровоизлияния в яички и интерстициальные легочные кровоизлияния. У взрослых пациентов системные проявления встречаются реже, чем у детей, чаще наблюдаются высыпания на коже с отеком нижних конечностей [9—14].

Уртикарный васкулит встречается почти исключительно у взрослых (дети составляют около 1% больных), женщины болеют значительно чаще — 70—74% всех пациентов. Клинические проявления *гипокомплементемического уртикарного васкулита (анти-C1q васкулита)* представлены уртикарными высыпаниями, которые отличаются от волдырей при крапивнице более длительным существованием (более 24 часов). Наряду с волдырями на коже могут встречаться петехии. После разрешения уртикарных высыпаний при гипокомплементемическом васкулите часто наблюдается поствоспалительная пигментация. Анти-C1q васкулит может протекать в виде системного васкулита с преимущественным поражением кожи при таких заболеваниях, как СКВ, сывороточная болезнь, вирусный гепатит В, злокачественные новообразования. Системные поражения при анти-C1q васкулите наблюдаются часто и включают гломерулонефрит, артриты, воспаление глаз [15—18].

На долю *нормокплементемического уртикарного васкулита* приходится около 49—80% всех случаев уртикарного васкулита. Он протекает исключительно с изолированным поражением кожи и клинически не отличается от проявлений гипокомплементемического варианта. Развитие васкулита наиболее часто связано с приемом лекарственных препаратов и инфекционными заболеваниями [18].

Болезнь Бехчета является системным заболеванием и характеризуется значительным спектром поражений кожи и слизистых оболочек. Наиболее постоянным



Рис. 5. IgA-вакулит: папулы с некрозом
Fig. 5. IgA vasculitis: papules with necrosis

симптомом являются рецидивирующие афты полости рта. Реже встречаются язвы в области гениталий, высыпания, подобные узловой эритеме, тромбофлебит поверхностных вен, реакция патергии — развитие на коже в месте инъекции папуло-пустулезных элементов, акнеформные фолликулярные пустулезные и нефолликулярные папуло-пустулезные высыпания. Встречается два варианта течения болезни Бехчета: васкулит с изолированным поражением сосудов кожи и слизистых оболочек и системный васкулит — с поражением глаз, ЖКТ, ЦНС, легочного ствола, с олигоартритами и др. [19—21].

При *синдроме Когана* изолированного поражения сосудов кожи не наблюдается. Наряду с системными проявлениями заболевания (воспаление стенки аорты и клапанов сердца, аневризма аорты) редко могут развиваться панникулиты [1, 22].

Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями (СКВ, ревматоидный артрит, саркоидоз



Рис. 6. Эритема возвышающаяся стойкая: плотные папулы, везикуло-буллезные элементы

Fig. 6. Erythema Elevatum Diutinum: dense papules, vesiculo-bullous elements



Рис. 7. Сепсис (менингококцемия): невоспалительная пурпура

Fig. 7. Sepsis (meningococemia): non-inflammatory purpura

и др.) могут протекать с преимущественным поражением кожи (ревматоидный васкулит, ограниченный кожей) и в варианте системного воспаления кровеносных сосудов [1, 22, 41].

Узловатый васкулит (индуративная эритема Базена) может встречаться у больных туберкулезом легких или других органов, вирусными гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), бруцеллезом. Заболевание чаще развивается у пожилых пациентов, распространенность среди женщин выше. На коже сгибательных поверхностей голени развиваются болезненные узлы, которые часто изъязвляются. Язвы существуют длительное время, впоследствии формируются атрофические рубцы [23].

Эритема возвышающаяся стойкая развивается чаще в возрасте 40—60 лет. Описаны ассоциации заболевания с ВИЧ-инфекцией, IgA-гаммапатией, аутоиммунными болезнями, В-клеточной лимфомой, вакцинацией против холеры. Характерны симметричные высыпания, представленные округлыми плотными папулами с гладкой поверхностью, сливающимися в бляшки, или узлами красно-коричневого или пурпурного цвета, локализующимися на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, преимущественно периартикулярно (в проекции локтевых и коленных суставов, на кистях). По мере развития высыпаний наблюдается изменение консистенции папул от мягкой до очень плотной (рис. 6). Редко встречаются везикуло-буллезные и пустулезные элементы. Пациенты могут предъявлять жалобы на чувство зуда, жжения или болезненности кожи в области сыпи. Для заболевания характерно рецидивирующее течение, степень тяжести которого может волнообразно изменяться. В большинстве случаев через 5—10 лет наступает спонтанное выздоровление, иногда рецидивы длятся десятилетиями. Высыпания обычно разрешаются без формирования рубцов или атрофии. Высказываются предположения, что гранулема лица с эозинофилией и эритема возвышающаяся

стойкая — идентичные заболевания, отличающиеся анатомической локализацией [24, 25].

Септический васкулит. При сепсисе на коже больных часто появляются геморрагические пятна (пурпура), которые обычно обусловлены диссеминированной внутрисосудистой гиперкоагуляцией (ДВС-синдром) или септической эмболией мелких сосудов. У некоторых пациентов может развиваться васкулит, проявляющийся на коже единичными хаотично расположенными геморрагическими пятнами и папулами, ретикулярной пурпурой и папуло-некротическими высыпаниями [26].

Васкулит, вызванный физической нагрузкой, проявляется развитием небольших геморрагических пятен (пальпируемая пурпура) на коже нижних конечностей, возникающих после длительных физических нагрузок или длительного нахождения в вертикальном положении. Вероятно, данное заболевание является вариантом иммунокомплексного васкулита [27].

Лечение

Лечение больных васкулитами проводится после выполнения всех необходимых диагностических мероприятий и определения нозологической принадлежности заболевания. В зависимости от этиологии васкулита применяются различные терапевтические подходы, регламентированные в соответствующих клинических рекомендациях (например, СКВ, ревматоидный артрит, болезнь Бехчета, вирусный гепатит В и С и др.). При невозможности верификации диагноза, а также при ограниченных поражениях сосудов кожи проводится симптоматическое лечение [28].

При установлении диагноза **ANCA-ассоциированного васкулита** назначают системные глюкокортикостероиды в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом [29].

При высокой активности заболевания вначале возможно проведение «пульс»-терапии метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг/сут. (не более 1000 мг) 1—3 дня. Преднизолон принимают внутрь в дозе 1—2 мг/кг/сут.

(не более 80 мг/сут.), в течение 8—12 недель. Затем дозу снижают на 5 мг в неделю [29].

Циклофосфамид вводят внутривенно по 15 мг/кг 1 раз в 2 недели, всего 2—3 раза. Затем по 2 мг/кг/сут. (не более 200 мг/сут.) в течение 3—12 мес. [29].

Ритуксимаб назначают внутривенно в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, всего 4 инфузии [29].

При низкой активности заболевания возможно применение метотрексата в дозе 20—25 мг/нед., внутрь или парентерально [29].

После достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии сначала снижают дозу ГКС, затем — циклофосфамида. После этого лечение продолжают азатиоприном или метотрексатом не менее 2 лет, а в случае гранулематоза с ангиитом или PR3-ANCA-ассоциированного васкулита — не менее 5 лет [30—32].

При *преимущественном/изолированном поражении сосудов кожи* чаще отмечается доброкачественное течение васкулита и агрессивная терапия обычно не требуется. Часто наблюдается тенденция к самоизлечению. По возможности необходимо устранить все триггерные факторы васкулита. Пациентам следует рекомендовать избегать длительного нахождения в вертикальном положении. Ношение компрессионного белья уменьшает отеки нижних конечностей, явления стаза в сосудах малого диаметра, способствует заживлению язв в области голени. Применение топических ГКС уменьшает чувство жжения и зуда в области высыпаний, но не предотвращает появления новых элементов. Более половины пациентов не требуют системной терапии. Общее лечение назначают в случае тяжелого (наличие очагов некроза, язв, распространенных высыпаний), длительного (более 3—4 недель) или рецидивирующего течения васкулита [13, 28]. К препаратам выбора относятся:

- *Дапсон* — 50—200 мг в сутки. Препарат обладает противовоспалительным эффектом, вызывает торможение миграции лейкоцитов. Дапсон высокоэффективен в терапии больных эритемой возвышающейся стойкой (у 80% пациентов значительное улучшение или полное разрешение высыпаний). У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы дапсон может вызвать развитие метгемоглобинемии и анемию вследствие гемолиза, поэтому требуется постоянный лабораторный мониторинг больных [33, 34].

- *Гидроксихлорохин* — 200—400 мг в сутки. Наиболее эффективен при уртикарных васкулитах [18].

- *Пентоксифиллин* — 400—1200 мг в сутки. Препарат улучшает микроциркуляцию, подавляет тромбообразование, улучшает реологические свойства крови и обладает противовоспалительным эффектом (ингибирует фосфодиэстеразу) [18, 35].

- *Индометацин* — 25—50 мг 3 раза в сутки. Препарат относится к группе нестероидных противовоспалительных средств [18].

- *H₁-антигистаминные препараты 2-го поколения* эффективны у 24% больных уртикарным васкулитом. Их комбинация с системными ГКС может повысить эффективность лечения [18, 36].

При недостаточной эффективности системной терапии одним препаратом возможно комбинированное лечение гидроксихлорохином или пентоксифиллином с дапсоном или индометацином [28]. Целесообразность применения антикоагулянтов и антиагрегантов (гепарина, варфарина, дипиридамола, ацетилсалициловой кислоты) не доказана, их использование может привести к развитию серьезных нежелательных явлений [13].

Системные глюкокортикостероиды назначают при недостаточной эффективности проводимого лечения или при исходно тяжелом течении васкулита. Применение системных ГКС приводит к сокращению сроков разрешения высыпаний на коже (при остром течении). В терапии уртикарного васкулита ГКС являются наиболее эффективными препаратами — более чем у 80% пациентов их назначение приводит к выздоровлению или стойкой ремиссии. При хроническом течении IgA-васкулита использование ГКС малоэффективно [13, 18, 37, 38, 41].

Применяют *преднизолон* в дозе 0,5—1,0 мг/кг/сут. После достижения терапевтического эффекта дозу препарата быстро снижают [13, 37, 38].

В случае неэффективности вышеперечисленных препаратов или при наличии противопоказаний к ним назначают цитостатики: *азатиоприн* — 50—200 мг/сут. или метотрексат — 15—25 мг/нед. [39].

Генно-инженерные биологические препараты — ингибиторы фактора некроза опухоли- α (*инфликсимаб*, *этанерцепт*), ингибиторы IL-1b/IL-1 рецептора (*анакинра*, *канакинумаб*), анти-CD20 (*ритуксимаб*), антагонисты рецептора IL-6 (*тоцилизумаб*), ингибиторы IgE (*омализумаб*) показали высокую эффективность в терапии торпидных васкулитов кожи, но сведений об их применении накоплено пока недостаточно [18, 40].

Заключение

Многообразие васкулитов кожи, их клиническое сходство, отсутствие четких диагностических критериев и единой терминологии обуславливают крайне сложный процесс диагностики данной группы заболеваний. Кожа является органом, который часто поражается при васкулитах. В то же время высыпания в виде пурпуры могут встречаться при нескольких сотнях заболеваний. Кожа доступна для осмотра, а проведение диагностической биопсии относительно несложно. Дерматовенеролог нередко является первым специалистом, осуществляющим диагностику васкулита. Этим обусловлены очень высокие требования к знаниям дерматовенеролога в области васкулитов. Синдромальный подход в диагностике васкулитов кожи на основании характеристики элементов кожной сыпи неминуемо приведет к объединению в одну нозологию совершенно разных заболеваний, отличающихся лечением и прогнозом. Правильный диагноз, который может быть поставлен только при условии грамотной интеграции анамнестических, клинических, лабораторных и морфологических данных, является обоснованием оптимальной терапии пациентов. ■

Литература/References

1. Sunderkötter C.H., Zelger B., Chen K.R. et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2018 Feb; 70 (2): 171—184.
2. Sunderkötter C., Michl C. Cutaneous alterations in vasculitides: Part 1: Nomenclature, classification and correlation between clinical signs and histological features. *Internist (Berl).* 2019; Aug; 60 (8): 799—804.
3. Kluger N., Pagnoux C., Guillevin L., Frances C. Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 615—620.
4. Criado P.R., Marques G.F., Morita T.C., de Carvalho J.F. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: report of 22 cases and literature review. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15: 558—563.
5. Newell E.L., Mallipeddi R., Murdoch M.E. et al. A case of cutaneous extravascular necrotizing granuloma without systemic manifestations. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007; 32: 509—512.
6. Cabral D.A., Morishita, K. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 2016; 484—499.
7. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012; 379: 348—360.
8. Terrier B., Karras A., Kahn J.E. et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92: 61—68.
9. Gonzalez L.M., Krysicka Janniger C., Schwartz R.A. Pediatric Henoch Schonlein purpura. *Internat. J. Dermatol.* 2009; 48 (11): 1157—1165.
10. Langford C.A. Vasculitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 216—225.
11. Rigante D., Castellazzi L., Bosco A. et al. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmun. Rev.* 2013; 12 (10): 1016—1021.
12. Arora A., Wetter D.A., Gonzalez-Santiago T.M., Davis M.D., Lohse C.M. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 1515—1524.
13. Hetland L.E., Susrud K.S., Lindahl K.H., Bygum A. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm. Venereol.* 2017; 15; 97 (10): 1160—1166.
14. Batu E.D., Sari A., Erden A. et al. Comparing immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in children and adults: a single-center study from Turkey. *Scand. J. Rheumatol.* 2018; 47 (6): 481—486.
15. Davis M.D., Daoud M.S., Kirby B., Gibson L.E., Rogers R.S. III. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normo-complementemic urticarial vasculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38: 899—905.
16. Loricera J., Calvo-Rio V., Mata C. et al. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93: 53—60.
17. Broekaert S.M., Boer-Auer A., Kerl K. et al. Neutrophilic epitheliotropism is a histopathological clue to neutrophilic urticarial dermatosis. *Am. J. Dermatopathol.* 2016; 38: 39—49.
18. Kolkhir P., Grakhova M., Bonnekoh H., Krause K., Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (2): 458—466.
19. Kim B., LeBoit P.E. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am. J. Dermatopathol.* 2000; 22: 379—390.
20. Hamuryudan V., Hatemi G., Tascilar K. et al. Prognosis of Behcet's syndrome among men with muco-cutaneous involvement at disease onset: long-term outcome of patients enrolled in a controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 173—177.
21. Ugurlu N., Bozkurt S., Bacanlı A., Akman-Karakas A., Uzun S., Alpsoy E. The natural course and factors affecting severity of Behcet's disease: a single-center cohort of 368 patients. *Rheum. Int.* 2015; 35: 2103—2107.
22. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1—11.
23. Pozdnyakova O., Garg A., Mahalingam M. Nodular vasculitis — a novel cutaneous manifestation of autoimmune colitis. *J. Cutan. Pathol.* 2008; 35 (3): 315—319.
24. Ziemer M., Koehler M.J., Weyers W. Erythema elevatum diutinum — a chronic leukocytoclastic vasculitis microscopically indistinguishable from granuloma faciale? *J. Cutan. Pathol.* 2011; 38 (11): 876—883.
25. Ba W., Yang Y., Zheng L. et al. Erythema elevatum diutinum with pustule formation: An unusual finding. *J. Cutan. Pathol.* 2018; 45 (3): 246—248.
26. Mahr A., Batteux F., Tubiana S. et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheum.* 2014; 66: 1672—1677.
27. Kelly R.I., Opie J., Nixon R. Goller's vasculitis. *Australas J. Dermatol.* 2005; 46: 11—14.
28. Micheletti R.G., Werth V.P. Small Vessel Vasculitis of the Skin. *Rheum. Dis. Clin. North America.* 2015; 41 (1): 21—32.
29. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (9): 1583—1594.
30. Calich A.L., Puechal X., Pugnet G. et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J. Autoimmun.* 2014; 50: 135—141.
31. Charles P., Neel A., Tieulie N. et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheum. (Oxford).* 2014; 53 (3): 532—539.
32. Thai L.H., Charles P., Resche-Rigon M., Desseaux K., Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (3): 313—318.
33. Bech A.P., Reichert L.J., Cohen Tervaert J.W. Dapsone for the treatment of chronic IgA vasculitis (Henoch-Schonlein). *Neth. J. Med.* 2013; 71: 220—221.
34. Momen S.E., Jorizzo J., Al-Niaini F. Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (12): 1594—1602.
35. Alquorain N.A.A., Aljibr A.S.H., Alghamdi N.J. Cutaneous Polyarteritis Nodosa Treated with Pentoxifylline and Clobetasol Propionate: A Case Report. *Saudi J. Med. Sci.* 2018; 6 (2): 104—107.
36. Tosoni C., Lodi-Rizzini F., Cinquini M. et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34: 166—170.
37. Dudley J., Smith G., Llewelyn-Edwards A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein purpura (HSP). *Arch. Dis. Child.* 2013; 98: 756—763.

38. Jauhola O., Ronkainen J., Autio-Harminen H. et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 2159—2166.

39. Goeser M.R., Lianos V., Wetter D.A. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2014; 15 (4): 299—306.

40. Bellan M., Pirisi M., Sainaghi P.P. Long-term remission of corticosteroid- and cyclophosphamide-resistant Henoch-Schönlein purpura with rituximab. *Scand. J. Rheum.* 2016; 45 (1): 83—84.

41. Ramos-Casals M., Nardi N., Lagrutta M. et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85: 95—104.

Информация об авторах

Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; e-mail: haric03@list.ru; тел.: +7 (905) 205-75-99

Белоусова Ирена Эдуардовна — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; e-mail: mailto:irena.belousova@mail.ru

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; e-mail: mailto:avsamtsov@mail.ru; тел.: +7 (812) 271-87-81

Information about the authors

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; tel.: +7 (905) 205-75-99

Irena E. Belousova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., 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: mailto:irena.belousova@mail.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: mailto:avsamtsov@mail.ru; tel.: +7 (812) 271-87-81

<https://doi.org/10.25208/vdv1107>

Реконструированный эпидермис человека *in vitro* — модель для фундаментальных и прикладных исследований кожи человека

Бейлин А.К.^{1,2}, Риппа А.Л.¹, Шаробаро В.И.², Гурская Н.Г.^{1,2}, Воротеяк Е.А.^{1*}

¹ Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 26

² РНИМУ им. Пирогова

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Реконструированный эпидермис человека (РЭ) — тканеинженерная конструкция *in vitro*, подобная нативному эпидермису.

Цель исследования. Разработать полнослойный РЭ. Охарактеризовать его структуру: определить наличие всех слоев эпидермального компонента, в том числе базального, шиповатого, гранулярного и рогового слоев эпидермиса; детектировать базальную мембрану, границу между эпидермальным и мезенхимальным компонентом.

Материалы и методы. Выделение кератиноцитов и фибробластов из донорской кожи человека. Культивирование кератиноцитов и фибробластов в 2D-условиях *in vitro*, пересев клеток и формирование 3D-модели РЭ, получение криосрезов, гистологическая окраска, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к цитokerатинам 14 и 10, белку Ki67, лорикрину, ламинину 5 и плектину.

Результаты. Разработана методика формирования РЭ. Гистологическое исследование показало, что при формировании РЭ происходит стратификация слоев кератиноцитов. Формируются слои базальных, шиповатых, гранулярных и ороговевающих кератиноцитов. С помощью ИГХ-исследования показали пролиферативную активность кератиноцитов базального слоя и детектировали наличие белков-маркеров, характерных для кератиноцитов на разных стадиях дифференцировки. Базальные кератиноциты РЭ подобно нативным формируют гемидесмосомы и синтезируют белки базальной мембраны.

Заключение. Получен отвечающий всем характеристикам нативного эпидермиса полнослойный РЭ человека *in vitro*, пригодный для фундаментальных и практических исследований в области биологии кожи, дерматологии и косметологии.

Ключевые слова: реконструированный эпидермис человека, кератиноциты, базальный слой, шиповатый слой, гранулярный слой, роговой слой, базальная мембрана, иммуногистохимическое исследование.

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

Для цитирования: Бейлин А.К., Риппа А.Л., Шаробаро В.И., Гурская Н.Г., Воротеяк Е.А. Реконструированный эпидермис человека *in vitro* — модель для фундаментальных и прикладных исследований кожи человека. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (2): 24—34. <https://doi.org/10.25208/vdv1107>

The Reconstructed Human Epidermis *in vitro* — a Model for Basic and Applied Research of Human Skin

Arkady K. Beilin^{1,2}, Alexandra L. Rippa¹, Valentin I. Sharobaro², Nadezhda G. Gurskaya^{1,2}, Ekaterina A. Vorotelyak^{1*}

¹ Koltzov Institute of Development Biology of Russian Academy of Sciences
Vavilov str., 26, Moscow, 119334, Russia

² Pirogov Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia

Background. The reconstructed human epidermis (RE) is an *in vitro* tissue-engineering construct similar to the native epidermis.

Objective. To develop a full-layer RE. Describe its structure: determine the presence of all layers of the epidermal component, including basal, spinous and granular layers and stratum corneum of the epidermis; detect the basement membrane, the border between the epidermal and mesenchymal component.

Materials and methods. Isolation of keratinocytes and fibroblasts from human donor skin. Cultivation of keratinocytes and fibroblasts *in vitro* under 2D conditions, cell subculturing and 3D modeling of RE, obtaining cryosections, histological staining, immunohistochemical (IHC) study with antibodies to cytokeratins 14 and 10, Ki67 protein, loricrin, laminin 5 and plectin.

Results. A technique was developed for the formation of RE. Histological examination showed that the stratification of keratinocyte layers occurs during the formation of RE. Layers are formed including basal, spinous and granular layers and stratum corneum. The IHC study has shown the proliferative activity of keratinocytes of the basal layer and has detected the presence of marker proteins of keratinocytes at different stages of differentiation. RE basal keratinocytes, like native ones, form hemidesmosomes and synthesize basement membrane proteins.

Conclusions. A full-layer human RE was obtained *in vitro*. RE meets all the characteristics of the native epidermis and it is suitable for basic and practical research in the field of skin biology, dermatology, and cosmetology.

Keywords: human epidermis, keratinocytes, basal layer, spinous layer, granular layer, stratum corneum, basement membrane, immunohistochemistry.

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

For citation: Arkady K.Beilin, Alexandra L. Rippa, Valentin I. Sharobaro, Nadezhda G. Gurskaya, Ekaterina A. Vorotelyak. The Reconstructed Human Epidermis *in vitro* — a Model for Basic and Applied Research of Human Skin. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (2): 24—34. <https://doi.org/10.25208/vdv1107>

Введение

Биология кожи и ее придатков интенсивно изучается на протяжении многих лет. Исследования в этой области дали обширные и значимые результаты, раскрывающие механизмы многих процессов, имеющих общепатологическое значение. Среди них — регуляция клеточной пролиферации, дифференциации, трансформации, стволовые клетки и их ниши, эпителио-мезенхимные взаимодействия, морфогенез, регенерация, заболевания кожи и многие др. [1—10]. Кожа представляет собой сложный орган, состоящий из эпидермиса, дермы, подкожной жировой клетчатки и придатков кожи, включая волосяной фолликул, сальную и потовую железы.

Эпидермис — наружный слой кожи, который является первым защитным барьером организма. Хорошо известно, что различные типы эпителиев в организме утрачивают мертвые клетки путем слущивания и самообновляются за счет активности стволовых клеток. Эпидермальные стволовые клетки располагаются в базальном слое эпидермиса на базальной мембране и вместе с потомками образуют эпидермальные пролиферативные единицы [11]. На основании имеющихся представлений об организации тканей их можно отнести к структурно-функциональным единицам [4, 12, 13].

Гомеостаз эпидермиса, как известно, поддерживается за счет баланса между пролиферацией базальных клеток и дифференцировкой/стратификацией супрабазальных. В начале дифференцировки базальные кератиноциты прекращают пролиферировать и, оказавшись в супрабазальном клеточном слое, запускают программу дифференцировки, кульминацией которой является корнификация и потеря клеточного ядра. Определение точной последовательности событий коммитирования и дифференцировки как на уровне отдельных клеток, так и в составе тканей до сих пор является важной темой фундаментальных исследований. Базальный слой кератиноцитов контактирует с базальной мембраной и характеризуется высоким пролиферативным потенциалом. Вышележащие слои образованы кератиноцитами на разных стадиях дифференцировки: шиповатый слой, гранулярный и роговой (схема 1). Процесс терминаль-

ной дифференцировки начинается с выхода базальных кератиноцитов из клеточного цикла и утраты адгезии к базальной мембране. Формирование шиповатого слоя кератиноцитов сопряжено с подавлением экспрессии генов, экспрессирующихся в базальных кератиноцитах; увеличением экспрессии специфических генов, необходимых для клеточной дифференциации; поддержанием статуса шиповатых кератиноцитов и регуляцией их последовательного перехода в гранулярные кератиноциты. Когда клетки покидают базальный слой и переходят в супрабазальное положение, они начинают экспрессировать такие «ранние маркеры» дифференцировки, как цитокартины 1,10 и инволюкрин. По мере перехода в гранулярный слой кератиноциты синтезируют «поздние маркеры»: белки роговой оболочки лорикрин и стабильный инволюкрин, сшитый трансглутаминазой; филаггрин, связывающий кератиновые филаменты в макрофибриллы и накапливающийся в виде кератогиалиновых гранул. Белки роговой оболочки синтезируются и накапливаются под плазматической мембраной гранулярных клеток. На поздних этапах терминальной дифференцировки происходит разрушение органелл и ядер. Мертвые клетки рогового слоя совместно с липидной оболочкой создают непроницаемый барьер и впоследствии сменяются нижележащими клетками, слущиваясь с поверхности эпидермиса [14].

Цель исследования: разработать методику получения тканеинженерного реконструированного эпидермиса (РЭ) человека *in vitro*, охарактеризовать стратифицированные слои кератиноцитов по наличию экспрессии белков-маркеров соответственно структуре нативного эпидермиса человека.

Материалы и методы

Порядок работы с биоматериалом человека утвержден Комиссией по этике ИБР РАН.

Выделение первичных кератиноцитов человека

Первичные клеточные культуры были выделены из биоптатов кожи, полученных после круговой пластики лица с информированного согласия пациентов. Образцы транспортировали в среде DMEM (ПанЭко) с добавлением 4 ммоль глутамин (Sigma) и 0,05 мг/мл гентамицина (ПанЭко). Далее все операции производили в стерильных условиях с применением стандартных методов асептики. Для предотвращения контаминации клеточных культур биоптат кожи промывали раствором Хэнкса (ПанЭко) с добавлением 0,15 мг/мл гентамицина. Затем биоптат кожи помещали в 0,1% раствор диспазы (Gibco) в среде DMEM и инкубировали при 4 °С в течение 12—14 ч. Далее с помощью пинцета эпидермис отделяли от дермы. Для выделения базальных кератиноцитов эпидермис погружали в раствор 0,25% трипсина с ЭДТА (Gibco) и инкубировали при 37 °С в течение 15 мин с последующим интенсивным встряхиванием и осаждением на центрифуге при 400 g в течение 5 мин. Осадок ресуспендировали в культуральной среде для первичных кератиноцитов (CnT-07 (Cell'n'Tech)) и высевали на культуральный пластик (Corning), предварительно покрытый коллагеном I типа.

Выделение первичных фибробластов человека

Для выделения фибробластов дерму погружали в 0,2% раствор коллагеназы (Worthington) в среде DMEM, измельчали с помощью глазных ножниц до фрагмен-

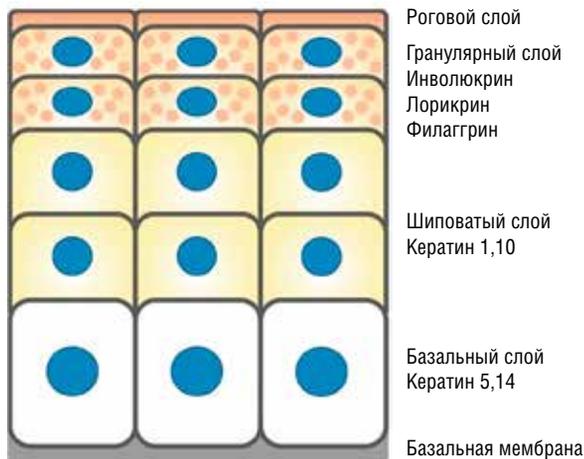


Схема 1. Структура эпидермиса [14]
Scheme 1. The structure of the epidermis

тов размером менее 1 мм³ и инкубировали при 37 °С в течение 3—4 ч. Полученную взвесь осаждали центрифугированием при 400 g в течение 5 мин. Осадок ресуспендировали в культуральной среде для первичных фибробластов (DMEM с добавлением 10% ЭТС (Capricorn), GlutaMAX-I (Gibco), пирувата натрия (Gibco), пенициллина и стрептомицина (Gibco) в соотношении 1:1 со средой AmnioMAX-II (Gibco)) и высевали на культуральный пластик. Первичные фибробласты человека использовали в качестве фидерного слоя для базальных кератиноцитов.

Культивирование кератиноцитов и фибробластов в 2D условиях

Кератиноциты культивировали на пластике, покрытом коллагеном. Первичные фибробласты культивировали на пластике без покрытия. Культуры клеток содержали в инкубаторе с 5% CO₂ и насыщающей влажностью при 37 °С. Культуры пассировали по достижении клетками 70% конфлюэнтности в соотношении 1:3. Смену среды осуществляли через каждые 2 дня.

Создание и культивирование 3D реконструированного эпидермиса человека in vitro

Для культивирования клеток на границе среда-воздух использовали мембранные вставки для мультислушечных планшетов с диаметром пор 0,4 мкм (SPL). Фибробласты высевали на мембрану в среде для первичных фибробластов и культивировали 7 дней в погруженном состоянии. Смену среды осуществляли через каждые 2—3 дня. Кератиноциты высевали поверх фибробластов и культивировали 3 дня в погруженном состоянии в среде CnT-07. Далее заменяли среду на среду для стратификации кератиноцитов (CnT-Airlift (Cell'n'Tech)) и культивировали 3 дня в погруженном состоянии. Далее создавали условия культивирования на границе среда-воздух (схема 2). Культивирование продолжали в течение 2 недель. Смену среды осуществляли через каждые 2—3 дня. Сформировавшиеся эквиваленты фиксировали и замораживали для дальнейших исследований.

Получение криосрезов

Для гистологического исследования РЭ фиксировали в 10% забуференном формалине (BioVitrum) в течение

сутки, после чего промывали PBS (БиолоТ) 3 раза в течение 1 ч и проводили через 15% и 30% растворы сахарозы (Sigma-Aldrich) на PBS в течение 2 суток. Далее РЭ заключали в среду для формирования криоблоков (Tissue-Tek, SAKURA) и охлаждали в гексане при -40 °С. Криоблоки РЭ хранили при -70 °С. Нативную кожу человека после промывки в физрастворе погружали в среду для формирования криоблоков и охлаждали в парах азота, криоблоки хранили при -70 °С. Для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) анализа использовали срезы толщиной 5 мкм, полученные на криостате (Microm HM 525, Thermo Scientific). Полученные срезы высушивали при комнатной температуре в течение суток, срезы нативной кожи человека перед окраской фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 10 мин, промывали 3 раза по 5 мин DPBS (ПанЭко).

Гистологическое исследование

Для морфологического анализа срезы окрашивали гематоксилин-эозином (BioVitrum) по стандартному протоколу и заключали в витрогель (BioVitrum).

Иммуногистохимическое исследование

Срезы инкубировали с первичными антителами, разведенными в блокирующем растворе (PBS, 10% ЭТС, 0,3% TRITON X-100 (Sigma)) во влажной камере при +4 °С в течение 12—14 ч. Далее применяли вторые антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена ImmPRESS REAGENT KIT (MP-7402 и MP-7401) по стандартному протоколу, ядра клеток докрасивали гематоксилином. Окрашенные срезы заключали в витрогель.

Список использованных в работе первичных антител

Anti-Keratin 10 (Santa Cruz Biotechnology, sc23877); anti-Keratin 14 (Abcam, ab181595); anti-Loricrin (Abcam, ab24722); anti-Ki67 (Abcam, ab16667); anti-Laminin 5 (Abcam, ab14509); anti-Plectin abcam (Abcam, ab32528).

Микроскопия

Съемку гистологических препаратов осуществляли на микроскопе Keyence BZ-9000 с постобработкой фотографий с использованием программного обеспечения Fiji [15].

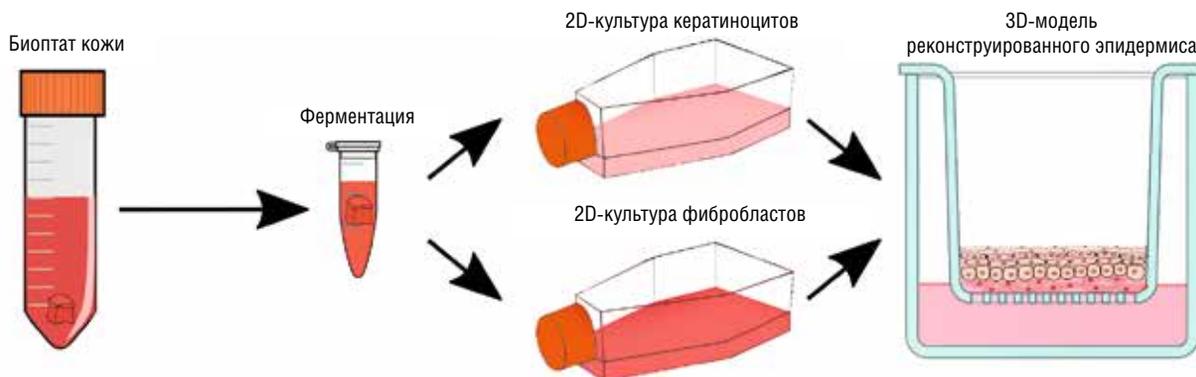


Схема 2. Процесс создания 3D РЭ
Scheme 2. The process of manufacturing the 3D RE

Результаты

Гистологическое исследование показало формирование многослойной структуры эпидермиса в модели РЭ. Кератиноциты в эквиваленте подвергаются стратификации и дифференциации. На препарате хорошо различим слой базальных кератиноцитов, которые имеют кубическую форму, расположены в основании эпидермиса на базальной мембране. Над базальным слоем расположен слой шиповатых кератиноцитов, далее гранулярный слой и роговой слой (рис. 1). В нашей модели РЭ наблю-

дается около 8—10 слоев жизнеспособных клеток. В роговом слое насчитывается около 10 слоев терминально дифференцированных кератиноцитов, в «конечном» итоге сходящихся с его поверхности (рис. 1А).

ИГХ-исследование экспрессии маркера пролиферирующих клеток Ki67 позволило выявить пролиферирующие кератиноциты, которые преимущественно детектируются в базальном слое, что соответствует литературным данным относительно эпидермиса (рис. 2) [16]. Пролиферирующие клетки базального слоя прохо-

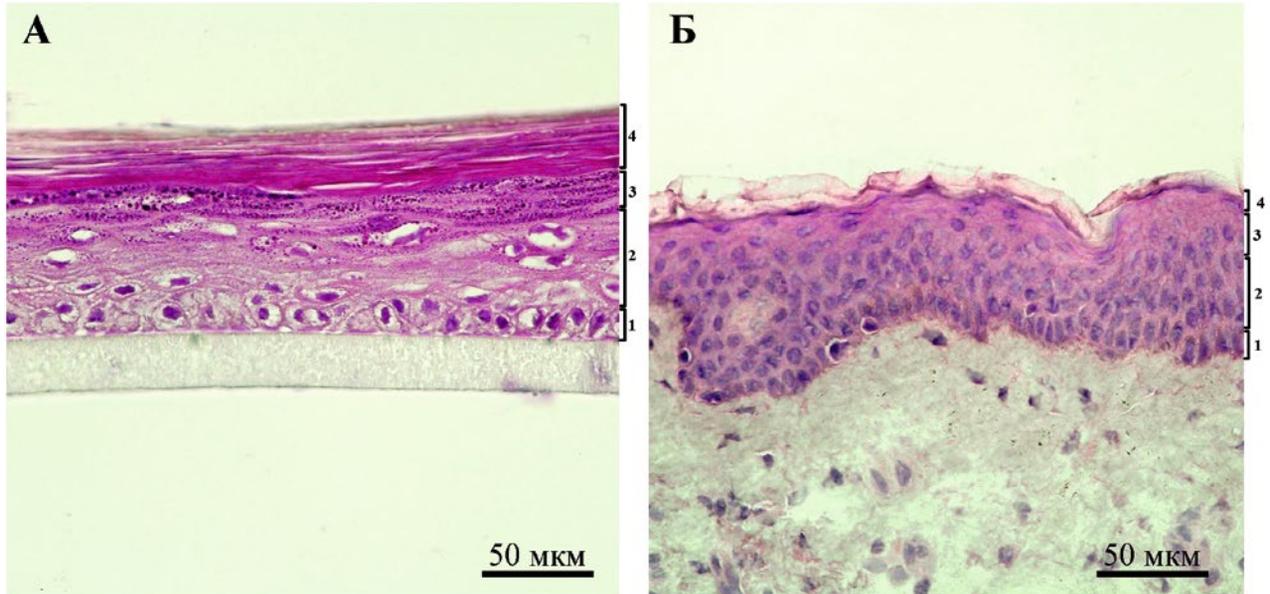


Рис. 1. Структура эпидермиса: А — РЭ, Б — кожа человека (1 — базальный слой; 2 — шиповатый слой; 3 — гранулярный слой; 4 — роговой слой). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 1. The structure of the epidermis: А — RE, Б — human skin (1 — basal layer; 2 — spinous layer; 3 — granular layer; 4 — cornified layer). Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

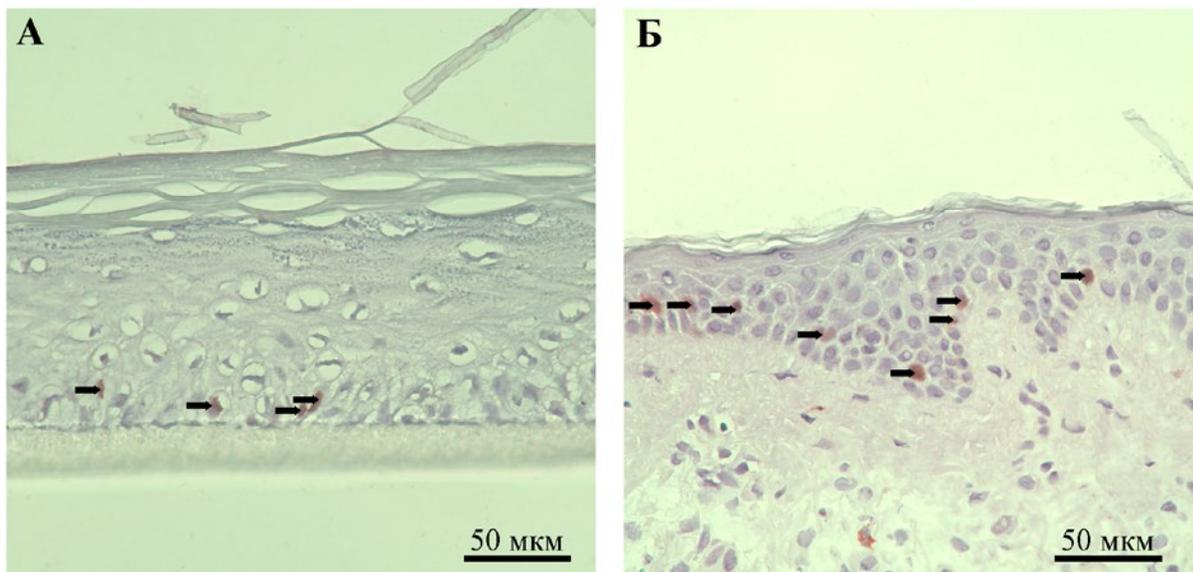


Рис. 2. Пролиферация базальных клеток в РЭ: А — РЭ, Б — кожа человека. Стрелка указывает на пролиферирующие ядра. ИГХ-исследование, $\times 400$

Fig. 2. Proliferation of basal cells in the RE: А — RE, Б — human skin. Arrow indicates proliferating nuclei. Immunohistochemical staining, $\times 400$

дят серию морфологических и биохимических изменений, которые завершаются формированием мертвых, уплотненных, энуклеированных чешуек рогового слоя. Чешуйки рогового слоя — это терминально дифференцированные кератиноциты, скрепленные вместе липидами. Роговой слой РЭ подобно роговому слою нативной кожи является функциональным барьером.

Базальная мембрана важна в поддержании пролиферации базальных кератиноцитов и сохранении эпидермальных стволовых клеток. Она определяет полярность базальных кератиноцитов. Полярность выражается в неоднородном распределении мембранных белков базальных кератиноцитов и асимметрии макромолекул плазматической мембраны. В клетке базального кератиноцита выделяют два мембранных домена: апикальный и базолатеральный. Последний граничит с базальной мембраной. Это свойство базальных кератиноцитов называют апико-базальной асимметрией.

Интегриновые рецепторы связывают клетки с базальной мембраной и способствуют сохранению пролиферативного статуса базальных кератиноцитов [17, 18]. Считается, что снижение экспрессии интегринов приводит к откреплению клеток от базальной мембраны и их дифференцировке.

ИГХ-исследование экспрессии плектина в РЭ показало наличие этого белка в зоне прикрепления базальных кератиноцитов к базальной мембране (рис. 3В, В'). Плектин является линкерным белком между кератиновыми филаментами кератиноцитов и интегрином $\alpha 6 \beta 4$ в структуре гемидесмосом. Молекулы интегрин $\alpha 6 \beta 4$ прочно закрепляют клетки на базальной мембране, связываясь с ее компонентами, преимущественно с ламинином 5 ($\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$) [19]. Базальные кератиноциты РЭ активно синтезируют ламинин 5, на что указывает наличие его экспрессии в эквивалентах (рис. 3А, А'). Таким образом, базальные кератиноциты в РЭ сохраняют пролиферативную активность, успешно синтезируют белки базальной мембраны и формируют гемидесмосомы, контакты, которые обеспечивают их надежное сцепление с белками внеклеточного матрикса. ИГХ-исследование экспрессии ламинина 5 подтвердило наличие правильно сформированной базальной мембраны в РЭ.

Прогрессия дифференцировки кератиноцитов хорошо наблюдается при ИГХ-исследовании экспрессии белков — маркеров дифференцировки кератиноцитов: цитокератинов 14 и 10, лорикрина (рис. 4). Базальные и мало дифференцированные супрабазальные кератиноциты экспрессируют кератин 14 (рис. 4А). Кератиноциты, находящиеся на ранних стадиях дифференцировки и располагающиеся в верхних супрабазальных слоях, экспрессируют маркер ранней дифференцировки кератин 10 (рис. 4Б). Кератиноциты гранулярного слоя характеризуются экспрессией маркера поздней дифференцировки лорикрина. Экспрессирующие лорикрин кератиноциты граничат с терминально дифференцированными кератиноцитами рогового слоя (рис. 4В). Экспрессия маркеров дифференцировки, соответствующая нативному эпидермису, доказывает функциональность РЭ.

Обсуждение

Эквиваленты кожи являются довольно простым тканевым конструктом, но тем не менее разрабатывались они на протяжении многих лет. Также биоинженерная

кожа всегда вызывала большой интерес как в качестве модельной системы биологии и патологии кожи, так и для тестирования терапевтических средств и косметологических продуктов. Учитывая существующий дефицит и ряд ограничений применения донорской кожи, эквиваленты кожи крайне востребованы для увеличения эффективности заживления ран при различных поражениях кожи (механические повреждения, термические, химические ожоги, не поддающиеся лечению длительно незаживающие раны) [20, 21]. Многие заменители кожи являются коммерческими продуктами и могут содержать различный вариант биоразлагаемого матрикса, как самостоятельный элемент или в сочетании с клеточным компонентом [22, 23]. Основной целью применения эквивалентов кожи, как правило, является разрешение ранозаживления, его ускорение и предотвращение формирования рубцов. Ранее мы показали, что, например, коллагеновый гель, заселенный клетками кожи, в качестве трансплантата на мышинной модели способствует уменьшению воспаления и эффективно заживлению ран: активной васкуляризации грануляционной ткани, ремоделированию дермы в месте раны и быстрой эпителизации [24]. Кроме того, ряд моделей кожи разработан для развития исследований и тестирования фармакологических, косметологических препаратов, изобретены различные аналоги органов, в том числе так называемые органы-на-чипах [25].

Создание эквивалента кожи основано на самопроизвольной организации клеток кожи: фибробластов и кератиноцитов *in vitro*, формирующих структуру, подобную коже. В модели РЭ, подобно нативному эпидермису, формируются все слои кератиноцитов, находящихся на разных стадиях дифференцировки. Базальные кератиноциты РЭ пролиферируют, синтезируют белки базальной мембраны и формируют гемидесмосомы — прочные контакты, крепко удерживающие их на базальной мембране и опосредующие поляризованное состояние базальных кератиноцитов. Модель РЭ позволяет анализировать особенности экспрессии и секреции отдельных белков, в совокупности с особенностями процессов пролиферации, стратификации и дифференцировки на уровне эпидермального гомеостаза.

Получение тканеинженерных эпидермальных эквивалентов кожи важно для выявления механизмов патогенеза генодерматозов. Изменения в структуре и паттерне экспрессии структурных белков кожи влекут за собой особенности и нарушения межклеточных взаимодействий, для их визуализации и анализа удобно использовать модели эквивалентов кожи. Эпидермальные эквиваленты из культивируемых клеток больших применяются для оценки воздействия генотерапии как на кератиноциты, так и на фибробласты. Модели эпидермальных эквивалентов использовались для оценки генетической коррекции гена *SPIND5* при синдроме Нидертонна, приводящего к нарушениям кератинизации [26]; для коррекции гена *COL7A1* при дистрофическом буллезном эпидермолизе [27], коррекции *KRT10* при эпидермолитическом ихтиозе [28]. Эпидермальные эквиваленты используются для тестирования новых лекарственных препаратов. Например, на эквивалентах кожи из культивируемых клеток больших разными формами генодерматозов был показан терапевтический эффект от применения аминокгликозидов, амелиоративный эффект от интрадермальных инъекций рекомбинантных белков, как в случае с *COL7A1* [29].

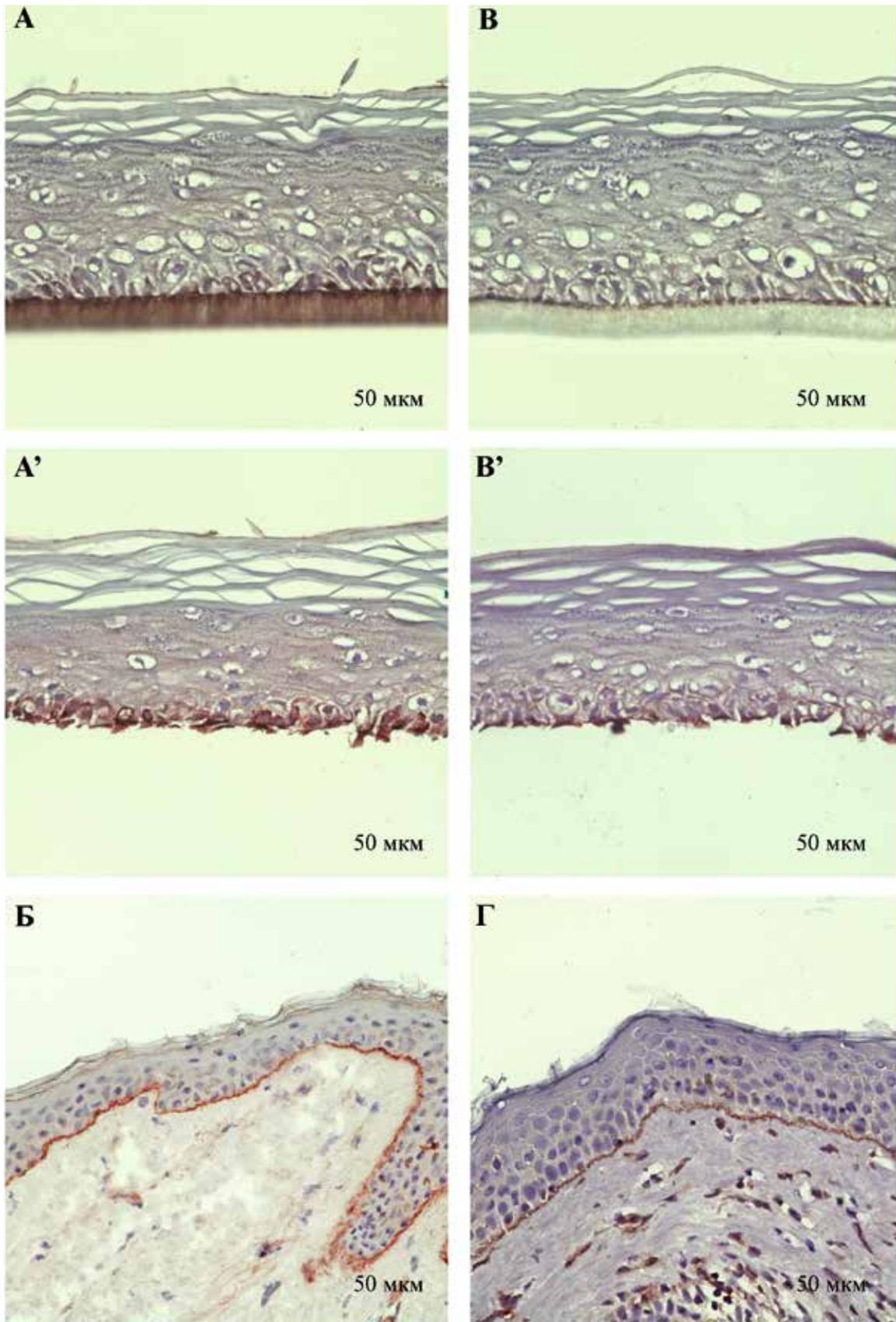


Рис. 3. Идентификация зоны базальной мембраны и гемидесмосом в РЕ: Экспрессия ламинина 5 (А, А', Б). Экспрессия плектина (В, В', Г). А, А', В, В' — РЕ; Б, Г — кожа человека. ИГХ-исследование, $\times 400$. Положительные по маркерам зоны окрашены коричневым

Fig. 3. Identification of the basement membrane zone and hemidesmosoms: Laminin 5 expression (A, A', B). Plectin expression (B, B', G). A, A', B, B' — RE; B, G — human skin. Immunohistochemical staining, $\times 400$. Marker-positive zones are brown

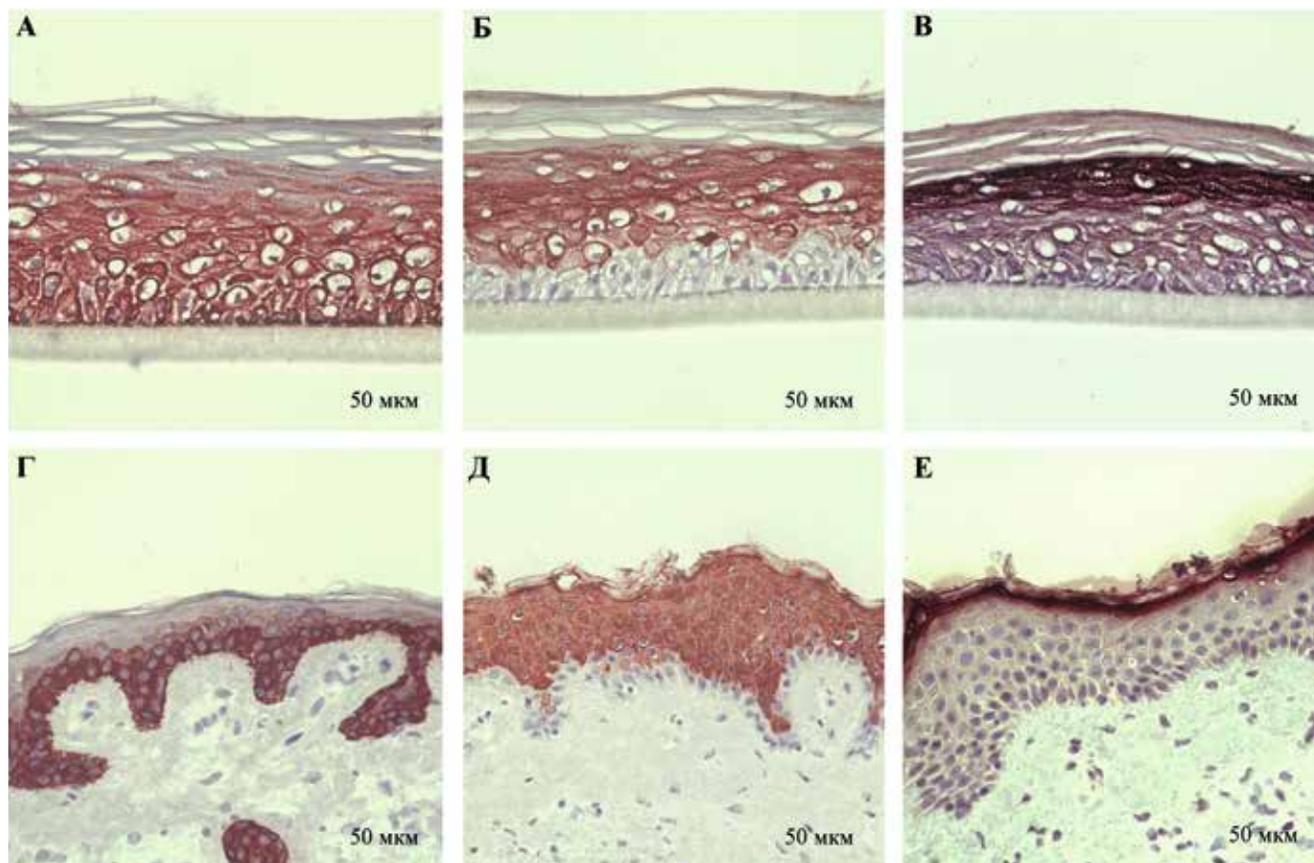


Рис. 4. Дифференциация и стратификация эпидермиса в РЭ: Экспрессия цитокератина 14 (А, Г); цитокератина 10 (Б, Д); лорикрина (В, Е). А, Б, В — РЭ; Г, Д, Е — кожа человека. ИГХ-исследование, ×400. Положительные по маркерам зоны окрашены коричневым
 Fig. 4. Differentiation and stratification of the epidermis in the RE: Cytokeratin 14 expression (A, Г); cytokeratin 10 expression (Б, Д); loricrin expression (В, Е). А, Б, В — RE; Г, Д, Е — human skin. Immunohistochemical staining, x400. Marker-positive zones are brown

Показан позитивный эффект от воздействия гентамицина, генецитина и других лекарственных препаратов, обеспечивающих трансляцию мРНК с предварительными стоп-кодонами, это частый тип патологических мутаций, приводящий либо к деградации транскрипта, либо к появлению укороченных нефункциональных форм белка. «Проскакивание» предварительных стоп-кодонов в ряде случаев, в зависимости от расположения мутации, приводит к появлению белка и частичному восстановлению нормального физиологического состояния клетки [30—33].

Трехмерная природа эквивалентов кожи позволяет моделировать различные патологические состояния кожи, такие как, например, atopический дерматит [33], псориаз [35] и генодерматозы [36], за счет включения в эквиваленты клеток пациентов, гиперпигментацию [37] за счет включения в эквиваленты меланоцитов [38], клеток Лангерганса [39].

В онкологии модели кожи используются для изучения ранних стадий развития меланом [40]. Очень активно эквиваленты кожи используются в исследованиях трансдермальной доставки лекарств и других фармакологических субстанций. Также эквиваленты кожи могут быть использованы для изучения влияния различных факторов и фармакологических агентов на биогенез и реэпителизацию кожи *in vitro* [41], регуляцию дифференцировки кератиноцитов, абсорбцию и иммуноток-

сичность, реакцию кожи на коррозирующие вещества, раздражители и аллергены [42], а также способность кератиноцитов сокращать (сокращать) матрикс или рану [43], для оценки фототоксичности [44]. Более того, среда при культивировании на границе раздела фаз может быть собрана для анализа выбрасываемых в нее клетками медиаторов и/или метаболитов, что обеспечивает количественный и объективный результат в сравнении с такими субъективными параметрами, как эритемы и отеки *in vivo*.

В последнее время все большую значимость приобретают исследования роли микробиома в регуляции гомеостаза различных органов и их систем [45]. Кожа также имеет свой микробиом, который участвует в поддержании иммунитета и барьерной функции этого органа. РЭ *in vitro* может являться инструментом для изучения эпителиального и кожного микробиома. Учитывая, что в фармацевтической и косметологической промышленности растет число применяемых синтетических соединений и составов и ранее испытания на животных были единственным способом оценить потенциал веществ и смесей в их способности наносить вред коже, в настоящее время модели РЭ позволяют производить оценку токсичности *in vitro*. РЭ плотно контактирует со стенками лунки, формируя эпидермальный барьер, за счет этого предотвращается утечка жидких тестируемых веществ вдоль внутрен-

ней стенки. РЭ позволяет определять коррозионный и раздражающий потенциал определенных ингредиентов, что необходимо для их классификации и маркировки [21, 46, 47]. Скрининг веществ-раздражителей кожи проводится по стандартам, утвержденным организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) [21, 47]. Таким образом, модель РЭ находит применение в качестве тест-системы в области клеточной биологии, регенеративной медицины, старения и заболеваний кожи, разработки лекарств и косметических средств и др. областях (схема 3).

Заключение

Разработана модельная система РЭ человека *in vitro*. В составе РЭ формируется 8—10 слоев жизнеспособных клеток и около 10 слоев уплотненных корнеоцитов рогового слоя. Экспрессия маркеров пролиферации и дифференцировки кератиноцитов РЭ соответствует структуре нативного эпидермиса, таким образом процесс стратификации и дифференцировки в РЭ протекает аналогично таковому в эпидермисе *in vivo*. Полученные данные обосновывают применение модели РЭ в фундаментальных и прикладных исследованиях в области биологии кожи в норме и при патологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-29-04044.

Работа Е.А. Воротеляк и А.Л. Риппа выполнена в рамках раздела Госзадания ИБР РАН 2020 г. № 0108-2019-0004.



Схема 3. Сферы применения модели РЭ
Scheme 3. Application areas of the RE model

Полученные клеточные линии были депонированы в Уникальной научной установке Коллекции клеточных культур Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН.

Работа проводилась с использованием оборудования ЦКП ИБР им. Н.К. Кольцова РАН. ■

Литература/References

- Vorotelyak E.A., Tsitirin E.B., Vasiliev A.V., Terskikh V.V. Cultured human keratinocytes retaining label for a long time. Dokl Biol Sci. 2005; 402:221-223. doi:10.1007/s10630-005-0094-x.
- Chernmykh E.S., Vorotelyak E.A., Tkachenko S.B., Vasiliev A.V., Terskikh V.V. Proliferation of K19+ human epidermal keratinocytes *in vitro*. Dokl Biol Sci. 2007; 416: 406—408. doi:10.1134/s0012496607050250.
- Blanpain C., Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. Nat Rev Mol Cell Biol. 2009; 10 (3): 207—217. doi:10.1038/nrm2636.
- Воротеляк Е.А., Терских В.В. Стволовые клетки эпителиальных тканей. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. 2009; 2: 53—74. ISBN 5-225-03377-6. [Vorotelyak E.A., Terskikh V.V. Stem cells of epithelial tissues. Stem cell biology and cell technology. 2009; 2: 53—74.]
- Chernmykh E.S., Vorotelyak E.A., Gnedeva K.Y. et al. Dermal papilla cells induce keratinocyte tubulogenesis in culture. Histochem Cell Biol. 2010; 133 (5): 567—576. doi:10.1007/s00418-010-0691-0.
- Terskikh V.V., Vasiliev A.V., Vorotelyak E.A. Label retaining cells and cutaneous stem cells. Stem Cell Rev Rep. 2012; 8 (2): 414—425. doi:10.1007/s12015-011-9299-6.
- Vorotelyak E., Terskikh V., Vasiliev A.V. Epithelial-to-mesenchymal transition in epidermal keratinocytes. Keratinocytes: Structure, Molecular Mechanisms and Role in Immunity. January 2013; 69—107.
- Takeo M., Lee W., Ito M. Wound healing and skin regeneration. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 5 (1): a023267. doi:10.1101/cshperspect.a023267.
- Kalabusheva E.P., Chernmykh E.S., Terskikh V.V., Vorotelyak E.A. Hair Follicle Reconstruction and Stem Cells. Hair and Scalp Disorders. 2017. doi:10.5772/66707.
- Rognoni E., Watt F.M. Skin Cell Heterogeneity in Development, Wound Healing, and Cancer. Trends Cell Biol. 2018; 28 (9): 709—722. doi:10.1016/j.tcb.2018.05.002.
- Potten C.S. The epidermal proliferative unit: the possible role of the central basal cell. Cell Tissue Kinet. 1974; 7 (1): 77—88. doi:10.1111/j.1365-2184.1974.tb00401.x.
- Slack J.M. Stem cells in epithelial tissues. Science. 2000; 287 (5457): 1431—1433. doi:10.1126/science.287.5457.1431.
- Терских В.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А. Структурно-функциональные единицы эпидермиса. Известия РАН. Сер. Биол. 2003; 6: 645—649. [Terskikh V.V., Vasiliev A.V., Vorotelyak E.A. Structural-Functional Units of Epidermis. Biol. Bull. 2003; 30 (6): 535—539 (Russia).]
- Kulukian A., Fuchs E. Spindle orientation and epidermal morphogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013; 368 (1629): 20130016. doi: 10.1098/rstb.2013.0016.
- Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E. et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. Nat Methods. 2012; 9 (7): 676—682. doi:10.1038/nmeth.2019.
- Ando M., Kawashima T., Kobayashi H., Ohkawar A. Immunohistological Detection of Proliferating Cells in Normal and Psoriatic Epidermis Using Ki-67 Monoclonal Antibody. J Dermatol Sci. 1990; 1 (6): 441—446. doi: 10.1016/0923-1811(90)90014-5.
- Watt F.M. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. EMBO J. 2002; 21 (15): 3919—26. doi: 10.1093/emboj/cdf399.
- Fuchs E., Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. Nat Rev Genet. 2002; 3 (3): 199—209. doi: 10.1038/nrg758.

19. Риппа А.Л., Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Терских В.В. Роль интегринов в формировании и гомеостазе эпидермиса и придатков кожи. *Acta Naturae*. 2013; 5 (4 (19)): 24—36. [Rippa A.L., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Terskikh V.V. THE ROLE OF INTEGRINS IN THE DEVELOPMENT AND HOMEOSTASIS OF THE EPIDERMIS AND SKIN APPENDAGES. *Acta Naturae* 2013. T. 5. № 4. С. 22—33.]
20. Vig K., Chaudhari A., Tripathi S., et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (4). doi:10.3390/ijms18040789.
21. Pedrosa T. do N., Catarino C.M., Pennacchi P.C. et al. A new reconstructed human epidermis for in vitro skin irritation testing. *Toxicol In Vitro*. 2017; 42: 31—37. doi:10.1016/j.tiv.2017.03.010.
22. Kallis P.J., Friedman A.J., Lev-Tov H. A Guide to Tissue-Engineered Skin Substitutes. *J Drugs Dermatol*. 2018; 17 (1): 57—64.
23. Rippa A.L., Kalabusheva E.P., Vorotelyak E.A. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*. 2019; 8 (6). doi:10.3390/cells8060607.
24. Chermnykh E., Kalabusheva E., Vorotelyak E. Extracellular Matrix as a Regulator of Epidermal Stem Cell Fate. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (4). doi:10.3390/ijms19041003.
25. Алпеева Е.В., Сидоренкова А.Ф., Воротеляк Е.А. Экспериментальные клеточные системы: от органов в чашке Петри до «органов-на-чипах». *Вестник Московского ун-та. Серия 16. Биология*. 2017. [Alpeeva E.V., Sidorenkova A.F., Vorotelyak E.A. OVERVIEW OF CELL MODELS: FROM ORGANS CULTURED IN A PETRI DISH TO "ORGANS-ON-CHIPS". *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2017;72(4):187—198]
26. Di W.-L., Larcher F., Semenova E., et al. Ex-vivo gene therapy restores LEKTI activity and corrects the architecture of Netherton syndrome-derived skin grafts. *Mol Ther*. 2011; 19 (2): 408—416. doi:10.1038/mt.2010.201.
27. Takashima S., Shinkuma S., Fujita Y., et al. Efficient Gene Reframing Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa with CRISPR/Cas9. *J Invest Dermatol*. 2019; 139 (8): 1711—1721. e4. doi:10.1016/j.jid.2019.02.015.
28. March O.P., Lettner T., Klausegger A., et al. Gene Editing-Mediated Disruption of Epidermolytic Ichthyosis-Associated KRT10 Alleles Restores Filament Stability in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2019; 139 (8): 1699—1710. e6. doi:10.1016/j.jid.2019.03.1146.
29. Woodley D.T., Keene D.R., Atha T., et al. Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Med*. 2004; 10 (7): 693—695. doi:10.1038/nm1063.
30. Gómez-Grau M., Garrido E., Cozar M. et al. Evaluation of Aminoglycoside and Non-Aminoglycoside Compounds for Stop-Codon Readthrough Therapy in Four Lysosomal Storage Diseases. *PLoS One*. 2015; 10 (8). doi:10.1371/journal.pone.0135873.
31. Matalonga L., Arias Á., Tort F. et al. Effect of Readthrough Treatment in Fibroblasts of Patients Affected by Lysosomal Diseases Caused by Premature Termination Codons. *Neurotherapeutics*. 2015; 12 (4): 874—886. doi:10.1007/s13311-015-0368-4.
32. Woodley D.T., Cogan J., Hou Y. et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest*. 2017; 127 (8): 3028—3038. doi:10.1172/JCI92707.
33. Lincoln V., Cogan J., Hou Y. et al. Gentamicin induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and restores functional laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115 (28): E6536—E6545. doi:10.1073/pnas.1803154115.
34. Yuki T., Tobiishi M., Kusaka-Kikushima A., Ota Y., Tokura Y. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS ONE*. 2016; 11 (9): e0161759. doi:10.1371/journal.pone.0161759.
35. Barker C.L., McHale M.T., Gillies A.K. et al. The development and characterization of an in vitro model of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2004; 123 (5): 892—901. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23435.x.
36. Jung J.P., Lin W.-H., Riddle M.J., Tolar J., Ogle B.M. A 3D in vitro model of the dermoepidermal junction amenable to mechanical testing. *J Biomed Mater Res A*. 2018; 106 (12): 3231—3238. doi:10.1002/jbm.a.36519.
37. Swope V.B., Supp A.P., Schwemberger S., Babcock G., Boyce S. Increased expression of integrins and decreased apoptosis correlate with increased melanocyte retention in cultured skin substitutes. *Pigment Cell Res*. 2006; 19 (5): 424—433. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00325.x.
38. Nissan X., Larrivere L., Saidani M., et al. Functional melanocytes derived from human pluripotent stem cells engraft into pluristratified epidermis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (36): 14861—14866. doi:10.1073/pnas.1019070108.
39. Facy V., Flouret V., Régnier M., Schmidt R. Reactivity of Langerhans cells in human reconstructed epidermis to known allergens and UV radiation. *Toxicol In Vitro*. 2005; 19 (6): 787—795. doi:10.1016/j.tiv.2005.03.018.
40. Meier F., Nesbit M., Hsu M.Y., et al. Human melanoma progression in skin reconstructs : biological significance of bFGF. *Am J Pathol*. 2000; 156 (1): 193—200. doi:10.1016/S0002-9440(10)64719-0.
41. Kiesewetter L., Littau L., Walles H., Boccaccini A.R., Groeber-Becker F. Reepithelialization in focus: Non-invasive monitoring of epidermal wound healing in vitro. *Biosens Bioelectron*. 2019; 142:111555. doi:10.1016/j.bios.2019.111555.
42. Netzlaff F., Lehr C.-M., Wertz P.W., Schaefer U.F. The human epidermis models EpiSkin, SkinEthic and EpiDerm: an evaluation of morphology and their suitability for testing phototoxicity, irritancy, corrosivity, and substance transport. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005; 60 (2): 167—178. doi:10.1016/j.ejpb.2005.03.004.
43. Chakrabarty K.H., Heaton M., Dalley A.J., et al. Keratinocyte-driven contraction of reconstructed human skin. *Wound Repair Regen*. 2001; 9 (2): 95—106. doi:10.1046/j.1524-475x.2001.00095.x.
44. Portes P., Pygmalion M.J., Popovic E., Cottin M., Mariani M. Use of human reconstituted epidermis EpiSkin for assessment of weak phototoxic potential of chemical compounds. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002; 18 (2): 96—102. doi:10.1034/j.1600-0781.2002.180207.x.
45. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом Человека. *Вестник Росс. гос. мед. ун-та*. 2017; (2): 5—13. [Chaplin AV, Rebrikov DV, Boldyreva MN. The human microbiome. *Bulletin of RSMU*. 2017; (2): 5—13. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-01]
46. Hoffmann J., Heisler E., Karpinski S. et al. Epidermal-skin-test 1,000 (EST-1,000)—a new reconstructed epidermis for in vitro skin corrosivity testing. *Toxicol In Vitro*. 2005; 19 (7): 925—929. doi:10.1016/j.tiv.2005.06.010.
47. Jung K.-M., Lee S.-H., Jang W.-H. et al. KeraSkin-VM: a novel reconstructed human epidermis model for skin irritation tests. *Toxicol In Vitro*. 2014; 28 (5): 742—750. doi:10.1016/j.tiv.2014.02.014.

Информация об авторах

Бейлин Аркадий Константинович — аспирант лаборатории клеточной биологии ИБР РАН; младший научный сотрудник отдела регенеративной медицины НИИ трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: arkadii.beilin@gmail.com

Риппа Александра Леонидовна — к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточной биологии ИБР РАН; e-mail: rippa86@yandex.ru

Шаробаро Валентин Ильич — проф. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры пластической, реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: sharobarovi@mail.ru

Гурская Надежда Георгиевна — к.б.н., старший научный сотрудник отдела регенеративной медицины НИИ трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова; научный сотрудник лаборатории клеточной биологии ИБР РАН; e-mail: ngurskaya@mail.ru

Воротеляк Екатерина Андреевна — чл.-корр. РАН, д.б.н., заведующий лабораторией клеточной биологии ИБР РАН; e-mail: vorotelyak@idbras.ru

Information about the authors

Arkady K. Beilin — Ph.D-student of Laboratory of Cell Biology, N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology; Junior scientific researcher of the Institute of Translational Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: arkadii.beilin@gmail.com

Alexandra L. Rippa — Ph.D (Biol.), scientific researcher of Laboratory of Cell Biology, N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology, e-mail: rippa86@yandex.ru

Valentin I. Sharobaro — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Plastic&Reconstructive Surgery, Cosmetology and Cell Technologies, Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: sharobarovi@mail.ru

Nadya G. Gurskaya — Ph.D (Biol.), senior scientific researcher of the Institute of Translational Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; scientific researcher of Laboratory of Cell Biology, N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology; e-mail: ngurskaya@mail.ru

Ekaterina A. Vorotelyak — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Cell Biology, N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology, e-mail: vorotelyak@idbras.ru

<https://doi.org/10.25208/vdv1139>

Подрывающий фолликулит Гоффмана — состояние проблемы, подходы к терапии, демонстрация клинических случаев

Дрождина М.Б.^{1*}, Бобро В.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России
610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² КОГБУЗ КОККВД
610030, г. Киров, ул. Семашко, д. 2А

Представлен обзор литературы по этиологии, патогенезу, доказательной базе терапевтических подходов к ведению пациентов с подрывающим фолликулитом Гоффмана. Описаны клиника заболевания, осложнения и оптимальная терапевтическая тактика на современном этапе. Заострено внимание на проблеме антибиотикорезистентности и путях ее решения. Представлен клинический случай с успешным терапевтическим исходом. Статья иллюстрирована фотографиями по теме из архива автора.

Ключевые слова: подрывающий фолликулит Гоффмана, фолликулярная окклюзионная триада, *Cutibacterium acnes*, алопеция, антибиотикорезистентность, системный изотретиноин.

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

Для цитирования: Дрождина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана — состояние проблемы, подходы к терапии, демонстрация клинических случаев. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (2): 35—43. <https://doi.org/10.25208/vdv1139>

Hoffman's Recalcitrant Dissecting Folliculitis — State of the Problem, Approach to Therapy, Demonstration of Clinical Cases

Marianna B. Drozhdina^{1*}, Varvara A. Bobro²

¹ FBSEI HE Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation
K. Marks str., 112, Kirov, 610027, Russian Federation

² Kirov Regional State Budgetary Healthcare Institution Kirov Regional Clinical Dermatovenereologic Hospital
Semashko str., 2A, Kirov, 610030, Russian Federation

A review of the literature on the etiology, pathogenesis, and evidence base of therapeutic approaches for the management of patients with Hoffman's recalcitrant dissecting folliculitis is presented. The article describes the clinic of the disease, complications and optimal therapeutic tactics at the present stage. Attention is focused on the problem of antibiotic resistance and ways to solve it. A clinical case with a successful therapeutic outcome is presented. The article is illustrated with photos on the patients from the author's archive.

Keywords: Hoffman's recalcitrant dissecting folliculitis, follicular occlusal triad, *Cutibacterium acnes*, alopecia, antibiotic resistance, systemic isotretinoin.

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

For citation: Marianna B. Drozhdina, Varvara A. Bobro. Hoffman's Recalcitrant Dissecting Folliculitis — State of the Problem, Approach to Therapy, Demonstration of Clinical Cases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (2): 35—43. <https://doi.org/10.25208/vdv1139>

■ Подрывающий фолликулит Гоффмана — редкое заболевание неизвестной этиологии, в последнее время регистрирующееся в практической деятельности врачей-дерматологов значительно чаще, чем ранее. Это гнойный процесс, затрагивающий кожу головы, преимущественно теменную и затылочную области, приводящий к рубцам и необратимой алопеции. Клиническая картина дебютирует эритематозно-папуло-пустулезными элементами (рис. 1, 2), в последующем трансформирующимися в гнойные узлы, в результате эволюции которых наблюдается гнойное расплавление волосяных фолликулов, формируются очаги атрофических, гипертрофических или келоидных рубцов, в области которых определяется рубцовая алопеция.

Зачастую патологический процесс ассоциирован с гнойным гидраденитом и конглобатными акне, что наводит на мысль о единстве патогенетических механизмов данных заболеваний. В настоящее время предполагается, что подрывающий фолликулит Гоффмана является частью фолликулярной окклюзионной триады или тетрады, сочетаясь с конглобатными акне, гнойным гидраденитом и пилонидальными кистами [1]. Общие анатомические и клинические изменения, возникающие на фоне фолликулярной окклюзии, приводят к формированию абсцессов различных размеров, соединенных посредством свищей и пазух. Кроме того, при фолликулите Гоффмана наблюдаются нарушение кератинизации и последующая окклюзия с накоплением кератина в сально-волосяных фолликулах. В результате фолликулярной дилатации с последующим разрывом индуцируются не только гранулематозный воспалительный процесс, сопровождающийся притяжением клеток, частично фагоцитирующих массы кератина, но и суперинфекция, чаще всего вызываемая



Рис. 1. Дебют заболевания — эритематозно-папуло-пустулезная сыпь на волосистой части головы
Fig. 1. The debut of the disease — erythematous papulopustular rash on the scalp

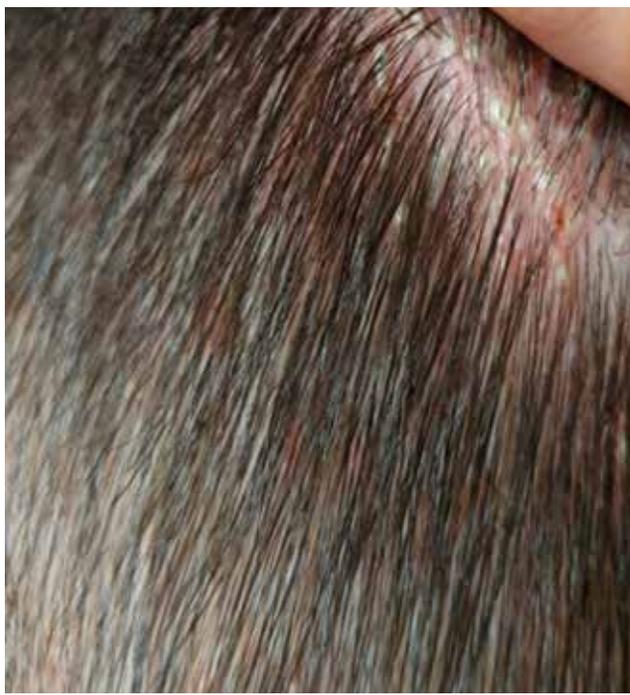


Рис. 2. Обширное распространение папулезных и пустулезных высыпаний на весь скальп. Импетиго Бокхарта
Fig. 2. Extension of papular and pustular rashes on the entire scalp. Bockhart's impetigo

Staphylococcus aureus и *Staphylococcus epidermidis*, которые считаются основными факторами хемотаксиса нейтрофилов. Кроме того, комменсальные бактерии *Cutibacterium acnes* образуют биопленку, а ее липазы расщепляют триглицериды кожного сала на провоспалительные жирные кислоты и активируют врожденный иммунный ответ через toll-like рецепторы 2-го типа [2]. После разрешения патологического процесса, в том числе и после успешной терапии, у пациентов сохраняется необратимая алопеция из-за неупорядоченной структуры волосяного фолликула вследствие инфильтрации нейтрофилами и гигантскими воспалительными клетками [3].

Имеются исследования, доказавшие, что антигены HLA-A3 и B35, внутрилюксовые сочетания HLA A2-A3 и HLA A2-Ax можно расценивать в качестве протективных иммуногенетических маркеров, а сочетания HLA A2-B7, HLA A1-B17, HLA A2-B12 — как провоцирующие развитие тяжелых акнеформных заболеваний [4].

Гистологическая картина зависит от стадии заболевания. Ранние поражения характеризуются плотным нейтрофильным, лимфоцитарным, гистиоцитарным и плазматическим клеточным инфильтратом. Абсцессы могут присутствовать в дерме и даже в подкожной клетчатке. На более поздних стадиях наблюдаются хронические гранулемы, которые состоят из лимфоцитов, плазматических клеток и так называемых гигантских клеток инородного тела. Рубцы и фиброз часто наблюдаются на поздних стадиях. Подрывающий фолликулит Гоффмана, как правило, дебютирует остро с поверхностного фолликулита, сопровождающегося зудом или легким дискомфортом. Эту форму заболевания называют еще импетиго Бокхарта. В течение нескольких недель или месяцев формируется глубокий фолликулит, длительно существующий и сопровождающийся болью и гнойным отделяемым.

Дерматоскопическая картина очагов представлена пестрыми участками: желтыми, белыми, изобилующими черными и красными точками, пустыми фолликулярными отверстиями, отрастающими волосами и участками с отсутствием фолликулярных отверстий. Трихоскопические признаки разнообразны и коррелируют с активностью и продолжительностью заболевания.

В настоящее время единых подходов и руководств к лечению подрывающего фолликулита не разработано, потому что этиология заболевания до конца не изучена. Антибиотики широкого спектра действия не являются препаратами первой линии для лечения данного заболевания, так как бактериальная инфекция при подрывающем фолликулите Гоффмана вторична. Имеются данные об успешном применении таких антибиотиков, как доксициклин, ципрофлоксацин, рифампицин и дапсон [5—7]. Однако антибиотикотерапия часто дает тяжелые рецидивы заболевания. Лечение тяжелых форм акне в виде монотерапии антибиотиками широкого спектра действия является малоэффективным и поэтому не рекомендуется Американской академией дерматовенерологов AAD [8]. Нельзя недооценивать и тот факт, что в настоящее время в мире злоупотребление антибиотиками привело к развитию антибиотикорезистентных бактерий. Нехватка новых противомикробных препаратов может в ближайшее время привести к серьезной глобальной угрозе. В недавнем заявлении Центров по контролю за заболеваниями сообщается, что только в США еже-

годно происходит около 23 000 смертей, являющихся прямым результатом антибиотикорезистентности [9, 10]. Тенденция к росту числа устойчивых к антибиотикам бактерий продолжается; даже антибиотики последних поколений, такие как колистин, которые используются для лечения инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, становятся неэффективными. Дерматологи имеют уникальную возможность реагировать на растущую угрозу антибиотикорезистентных штаммов бактерий, вдумчиво назначая антибактериальные препараты для системного применения только по строгим показаниям. Показаниями к системному назначению антибиотиков являются распространенный гнойный процесс, множественные глубокие поражения, вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоузлов, интоксикационно-воспалительный синдром, проявляющийся повышением температуры, острофазовыми показателями в периферической крови: лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышением СОЭ, СРБ, сиаловых кислот, серомукоида, диспротеинемией.

В литературе описаны методики внутриочагового введения стероидов (триамцинолона ацетонид), которые имеют много побочных эффектов и результативны только на ранних стадиях заболевания. Имеются сообщения об энтеральном применении сульфата цинка, благодаря которому было отмечено улучшение патологического процесса, но полного контроля над заболеванием достичь не удалось. Препарат применялся по схемам: 400 мг 3 раза в день с последующим снижением до 135 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев. При отмене препарата наблюдался рецидив подрывающего фолликулита [11]. По всей вероятности, целесообразно назначать препараты цинка в качестве поддерживающей терапии при достижении стойкого эффекта с целью предупреждения рецидивов заболевания, что оправдано эффектами, вызванными повышением концентрации цинка в периферической крови. Как известно, снижение уровня цинка в крови ведет к повышению выработки андрогенов, цинк обладает противовоспалительной активностью, снижает хемотаксис нейтрофилов, активирует фагоцитоз, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), IL-6.

В эру биологических препаратов ряд из них был успешно опробован для лечения подрывающего фолликулита Гоффмана. Имеются работы с использованием адалимумаба и инфликсимаба [12—14]. Однако такое лечение является весьма дорогостоящим и недоступно для большинства пациентов.

В литературе имеются сведения об использовании лазерной абляции, фотодинамической и радиационной терапии, хирургического лечения в виде пересадки кожи и эпиляции. Однако все эти методы не давали должной результативности, были длительными, трудоемкими и вызывали рецидивы заболевания [15—19].

Наилучшая результативность в терапии подрывающего фолликулита Гоффмана была получена при применении системного изотретиноина, который помимо прямых терапевтических свойств способствует оптимистичному прогнозу в плане удержания волосных фолликулов и последующего возобновления роста волос. Изотретиноин является препаратом первой линии для лечения подрывающего фолликулита Гоффмана из-за его влияния на пилосебациальную единицу.

Он изменяет схему кератинизации фолликула, оказывает антикомедогенное действие, уменьшает размер и активность сальных желез и препятствует размножению бактериальной флоры. Он также обладает некоторым противовоспалительным действием. Эти уникальные эффекты системного изотретиноина нашли свое применение в терапии многих тяжелых заболеваний, включая не только тяжелые формы акне, но и розацеа, болезнь Морбигана, дискоидную красную волчанку и многие другие [20]. Целесообразно применять длительный курс терапии при фолликулите Гоффмана в суточной дозировке до 1 мг/кг массы тела в течение приблизительно 4 месяцев с дальнейшим снижением дозы до 0,75 мг/кг в течение еще 3—6 месяцев. Чтобы избежать рецидивов, лечение следует продолжать в течение примерно 2 месяцев после того, как заболевание кажется клинически неактивным [21, 22]. Из всех препаратов системного изотретиноина, представленных на фармацевтическом рынке, безусловного внимания ввиду своих многочисленных преимуществ заслуживает уникальная технология Lidose (SMB Laboratories S.A., Бельгия). Эта формула системного изотретиноина (акнекутан), имея твердую форму, по биодоступности соответствует жидким формам лекарственных препаратов, что позволяет снизить и суточную, и курсовую дозу СИ, а также существенно обезопасить пациентов от потенциальных нежелательных реакций во время лечения. При этом доказано полное сохранение терапевтической эффективности. Такая результативность препарата акнекутан достигается за счет включения в состав препарата 2 дополнительных липофильных компонентов, которые позволяют увеличить биодоступность изотретиноина на 20% относительно СИ в обычной форме выпуска, в результате чего и достигается снижение суточной и курсовой дозировки СИ во время лечения (рекомендуемый диапазон суточных доз для акнекутана 0,4—0,8 мг/кг, курсовых доз — 100—120 мг/кг). Следует помнить, что оптимальное усвоение системного изотретиноина происходит в условиях соблюдения необходимой калорийности пищи (употребление не менее 40 г жира в сутки, калорийность потребляемой пищи не менее 1000 ккал в сутки) [23]. В связи с этим стоит выделить еще одно безусловное преимущество изотретиноина Lidose. Зависимость биодоступности изотретиноина Lidose от пищи гораздо менее выражена, чем у обычного СИ, поэтому даже при условии приема препарата натощак примерно 70% изотретиноина Lidose усваиваются. Исходя из нашей клинической практики, при фолликулите Гоффмана оправданы средние суточные дозы СИ 0,8 мг/кг, а применение технологии Lidose позволяет дополнительно снизить дозу до 0,6 мг/кг, что, как уже было сказано выше, улучшает переносимость терапии и позволяет добиться высоких показателей эффективности.

Как уже было сказано, целесообразно назначать препараты цинка в качестве поддерживающей терапии для профилактики рецидивов заболевания. У девушек и женщин также оправдано назначение в плане противорецидивной терапии микродозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по приемлемости использования КОК, эстрогенсодержащие комбинированные оральные контрацептивы являются доказанно эффективными и рекомендуются при лечении воспалительных акне

у женщин; у пациентов с гиперандрогенизмом надпочечников. Механизм действия КОК при лечении акне основан на их антиандрогенных свойствах. Эти препараты непосредственно снижают выработку андрогенов яичниками, а также увеличивают содержание в сыворотке крови глобулина, связывающего половые гормоны, в частности свободный циркулирующий тестостерон, делая его недоступным для связывания с активированными рецепторами андрогенов кожи. Кроме того, КОК снижают активность 5-альфа-редуктазы, которая также блокирует рецепторы андрогена [24, 25]. Кохрановский метаанализ 2012 г. оценил влияние противозачаточных таблеток на акне у женщин и включил в себя 31 исследование с общим количеством 12 579 женщин. В девяти исследованиях сравнивали КОК с плацебо, и все эти КОКи оказались эффективными в терапии акне [26]. Однако, назначая КОК, стоит взвесить соотношение «польза/риск». В первую очередь настороженность при назначении КОКов должна касаться пациенток группы риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, особенно с риском венозных тромбозов, осложнений и инфаркта миокарда.

Клиническое наблюдение:

Большая Л., 15 лет. Обратилась с жалобами на многочисленные узлы с гнойным отделяемым на волосистой части головы, повышение температуры тела до 38 °С, ухудшение качества жизни.

Больна в течение 4 месяцев, когда впервые, без связи с какими-либо провоцирующими факторами появились гнойничковые высыпания в области волосистой части головы, сопровождавшиеся болезненностью, незначительным зудом. Неоднократно обращалась к дерматологам, получала системную антибиотикотерапию кларитромицином, цефтриаксоном, ампициллином курсами 10—14 дней, аутогемотерапией с незначительным эффектом или без эффекта. Патологический процесс постепенно охватил всю волосистую часть головы, особенно теменную и затылочную области, появились многочисленные, чрезвычайно болезненные узлы с гнойным отделяемым, в очагах начали выпадать волосы. Местно наносила крем, содержащий гидрокортизон, неомицин и натамицин, гель метронидазола — без эффекта. В последний месяц патологический процесс усугубился: появился постоянный субфебрилитет 37,5—38,0 °С, болезненность и гнойное отделяемое усилились. Пациентка, являясь ученицей 8-го класса, была вынуждена перейти на домашнее обучение в результате стеснительности и резкого снижения качества жизни.

Из анамнеза: наследственность по акнеформным заболеваниям не отягощена. На диспансерном учете с какими-либо хроническими заболеваниями, в том числе дерматологическими, не состоит. Травм, операций не было. Гемотрансфузий не производилось. Частые ангины: 2—3 раза в год. Инфекционными заболеваниями не болела. Проживает в благоустроенной квартире. Месячные с 13 лет, регулярные, половой жизнью не живет. Привычные интоксикации отрицает. Аллергологический анамнез спокойный. Какие-либо лекарственные препараты постоянно не принимает.

Локальный статус: патологический процесс хронический, в стадии обострения. На кожных покровах волосистой части головы определяются множественные гиперемированные узлы 0,5—1,2 см в диаметре, значительно

выступающие над окружающими тканями, болезненные при пальпации, с гнойным отделяемым (рис. 3).

В области очагов зияющие, открытые комедоны и многочисленные папуло-пустулезные высыпания 0,2—0,5 см в диаметре, не склонные к группировке и слиянию. Отмечаются очаги выпадения волос около 1,5—3 см в диаметре, в области которых определяются воспалительные узлы, множественные комедоны, восковидный блеск кожи. В целом на кожных покровах головы — гиперсеборея. На кожных покровах лица, преимущественно в области подбородка — единичные папуло-пустулезные элементы 0,4—0,5 см в диаметре, с гиперемизированным основанием, не склонные к слиянию. Кожные покровы туловища, конечностей свободны от высыпаний. Дермографизм красный. Ногтевые пластины не изменены.

Задние шейные лимфоузлы увеличены до 1,2 см в диаметре, эластичные, умеренно-болезненные, не спаяны с кожей, подкожно-жировой клетчаткой, между собой, кожа над ними не изменена.

Оценка основных показателей жизнедеятельности не выявила каких-либо изменений. При лабораторном обследовании был выявлен лейкоцитоз в периферической крови до $10,2 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ до 21 мм/ч. Биохимические показатели крови в пределах возрастной нормы. Уровни андрогенов: тестостерон 3,96 нмоль/л, дигидротестостерон 320 пг/мл, андростендион 3,8 нмоль/л. Инсулиноподобный фактор роста 1 = 500 нг/мл, витамин D₃ 25-ОН 32 нг/мл, витамин B₁₂ 202 нг/л, фолиевая кислота 22 нмоль/л, гликированный гемоглобин 5,5%, СРБ 3,5 мг/л, цинк 9,5 мкмоль/л. Антиген *Helicobacter pylori* в кале отрицательный. Таким образом, обращало на себя внимание наличие острофазовых показателей в периферической крови и значительное снижение уровня цинка.

Учитывая ярко-воспалительную симптоматику процесса на волосистой части головы, многочисленные гнойные узлы, наличие интоксикационно-воспалительного синдрома, вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоузлов, имелись показания к назначению системной антибиотикотерапии под прикрытием системных глюкокортикостероидов с последующим переходом на терапию системным изотретиноином.

Пациентка получила следующую терапию. Однократно бетаметазона дипропионат 1 мл, в/м. Доксицилин по 200 мг/сут, в течение 14 дней. На фоне приема доксицилина разрешился субфебрилитет, прекратилось гнойное отделяемое из узлов, уменьшились размеры и нивелировалась болезненность задних шейных лимфоузлов, нормализовались острофазовые показатели крови. По окончании приема доксицилина пациентка перешла на прием системного изотретиноина Lidose (акнекутан). Лечение системным изотретиноином Lidose было начато в первоначальной дозе 0,4 мг/кг/сут с постепенным повышением дозы препарата до 0,6 мг/кг/сут. Курсовая доза составила 140 мг/кг массы тела, продолжительность лечения — 8 месяцев. В целях контроля безопасности проводимой терапии производился мониторинг основных лабораторных показателей, которые регламентированы требованиями утвержденной FDA программы управления риском iPledge [26]. В первую очередь это касалось печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), триглицеридов и холестерина, щелочной фосфатазы. С пациенткой, несмотря



Рис. 3. До лечения. Множественные гнойные узлы на волосистой части головы

Fig. 3. Before treatment. Multiple purulent nodes on the scalp

на то, что она не вела половую жизнь, были обсуждены методы контрацепции в случае ее начала во время курса терапии системным изотретиноином, так как беременность является абсолютным противопоказанием для назначения терапии данной группой препаратов. Патологический процесс динамично разрешался, на 4-м месяце терапии кожные покровы волосистой части головы практически очистились от гнойных узлов, сохранялись участки выраженной инфильтрации с папулезными элементами, гнойное отделяемое прекратилось, салоотделение нормализовалось, исчезли комедоны. Обращали на себя внимание сохраняющиеся участки алопеции, рубцовые изменения не определялись. На 6-м месяце терапии изотретиноином Lidose на участках алопеции внезапно возобновился рост волос. На 7-м месяце терапии появился единичный узел воспалительного характера (такая клиника рецидива на фоне приема изотретиноина ранее описана в литературе), который регрессировал спустя 2 недели без дополнительной терапии (рис. 4).

Спустя 8 месяцев приема изотретиноина Lidose на волосистой части головы пациентки не осталось каких-либо патологических очагов, восстановился рост волос, полностью очистились кожные покровы лица. На фоне приема изотретиноина пациентка отмечала явления хейлита, нивелировавшегося применением бальзама на основе декспантенола, сухость конъюнктивы купировалась применением препарата искусственной слезы, ксероз кожных покровов — кремом на осно-



Рис. 4. Обострение на 7-м месяце терапии изотретиноином — единственный узел
 Fig. 4. Exacerbation at the 7th month of isotretinoin therapy — a single node

ве эктоина (перфэктоин). Динамика и результативность терапии пациентки представлены на рис. 5.

В качестве поддерживающей терапии после окончания курса системного изотретиноина пациентка на протяжении 1,5 лет получала микродозированный оральный контрацептив на основе этинилэстрадиола и дроспиренона, на протяжении года — пиритион цинк в таблетках, местно — 15% гель азелаиновой кислоты. Спустя 24 месяца после окончания терапии рецидива подрывающего фолликулита Гоффмана у данной пациентки не наблюдается.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что протоколы ведения пациентов с тяжелыми формами папуло-пустулезных, узловатых высыпаний, сопровождающихся интоксикационно-воспалительным синдромом, требуют индивидуального подхода, основанного на принципах доказательной медицины. Не следует забывать о чрезвычайно актуальной на сегодняшний день проблеме антибиотикорезистентности, назначая данную группу препаратов строго по показаниям и рекомендуемой длительности. Уникальность случая, представленного в статье, заключается в том, что на фоне своевременно начатой адекватной терапии не только был достигнут полный регресс тяжелых проявлений патологического процесса, но и удалось сохранить волосяные фолликулы до момента образования рубцовой алопеции, в результате чего был полностью восстановлен волосяной покров в участках первоначальной потери волос и ярко-выраженного гнойного процесса. Роль в этом, безусловно, принадлежит правильной последовательности назначения препаратов: антибиотик широкого спектра действия под прикрытием системного глюкокортикостероида с последующим переходом к длительному применению системного изотретиноина



До начала лечения

Спустя 4 месяца терапии

Через 6 месяцев лечения — возобновление роста волос

Через 8 месяцев терапии акнекутаном — восстановление волосяного покрова на голове

Рис. 5. Динамика патологического процесса на фоне лечения
 Fig. 5. Dynamics of the pathological process against the background of treatment

Lidose и поддерживающей терапией КОКом с энтеральным приемом препарата цинка. Применение СИ Lidose обеспечивает лучший профиль переносимости терапии изотретиноином, при полном сохранении клинической эффективности лечения. Пациенты-подростки явля-

ются наиболее уязвимой группой в силу особенностей психоэмоциональных реакций в данном возрасте. В результате удачно проведенной терапии пациентка вернулась к обычному уровню и качеству жизни, восстановила социальные связи в школе. ■

Литература/References

- Luderschmidt C., Klövekovn W. Systemic inflammatory reactions and extracutaneous manifestations of Acne vulgaris. *Z Hautkr.* 1986; May 1; 61 (9): 617—21.
- Kircik L.H. Advances in the Understanding of the Pathogenesis of Inflammatory Acne. *J Drugs Dermatol.* 2016 Jan 1.15 (1): 7—10.
- Tchernev G. Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens controlled with a combination therapy: systemic antibiois (metronidazole plus clindamycin), dermatosurgical approach, and high-dose isotretinoin. *Indian J Dermatol.* 2011 May; 56 (3): 318—20. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.82492>.
- Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017; 3: 75—78. [V.V. Ryabova, S.V. Koshkin, G.A. Zaitseva, A.L. Evseeva. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2017; 3: 75—78 (Russia).] doi: <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.75>.
- Georgala S., Korfittis C., Ioannidou D., Alestas T., Kylafis G., Georgala C. Dissecting cellulitis of the scalp treated with rifampicin and isotretinoin: case reports. *Cutis.* 2008 Sep. 82 (3): 195—8.
- Bolz S., Jappe U., Hartschuh W. Successful treatment of perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens with combined isotretinoin and dapson. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008 Jan. 6 (1): 44—7. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06399.x>.
- Greenblatt D.T., Sheth N., Teixeira F. Dissecting cellulitis of the scalp responding to oral quinolones. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Nov. 33 (1): 99—100. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02598.x>.
- Дрождина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. Консилиум. Дерматовенерология. 2019; 2 (171): 25. [Drozhkina M.B. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Consultation. Dermatovenerology.* 2019; 2 (171): 25 (Russia).]
- Bowe W.P. Antibiotic resistance and acne: where we stand and what the future holds. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13 (6): 66—70.
- Rosen T. Antibiotic resistance: an editorial review with recommendations. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10 (7): 724—33.
- Kobayashi H., Aiba S., Tagami H. Successful treatment of dissecting cellulitis and acne conglobata with oral zinc. *Br J Dermatol.* 1999 Dec. 141 (6): 1137—8. doi: [10.1046/j.1365-2133.1999.03223.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.03223.x).
- Navarini A.A., Trüeb R.M. 3 cases of dissecting cellulitis of the scalp treated with adalimumab: control of inflammation within residual structural disease. *Arch Dermatol.* 2010 May. 146 (5): 517—20. doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.16>.
- Wollina U., Gemmeke A., Koch A. Dissecting Cellulitis of the Scalp Responding to Intravenous Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist. *J Clin Aesthet Dermatol.* Apr. 2016. 174 (4): 916—18. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14269>.
- Mansouri Y., Martin-Clavijo A., Newsome P., Kaur M.R. Dissecting cellulitis of the scalp treated with tumour necrosis factor- α inhibitors: experience with two agents. *Br J Dermatol.* Apr. 2016. 174 (4): 916—18. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14269>.
- Krasner B.D., Hamzavi F.H., Murakawa G.J., Hamzavi I.H. Dissecting cellulitis treated with the long-pulsed Nd:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2006 Aug. 32 (8): 1039—44. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32227.x>.
- Boyd A.S., Binhlam J.Q. Use of an 800-nm pulsed-diode laser in the treatment of recalcitrant dissecting cellulitis of the scalp. *Arch Dermatol.* 2002 Oct. 138 (10): 1291—3. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.138.10.1291>.
- Bellew S.G., Nemerofsky R., Schwartz R.A., Granick M.S. Successful treatment of recalcitrant dissecting cellulitis of the scalp with complete scalp excision and split-thickness skin graft. *Dermatol Surg.* 2003 Oct. 29 (10): 1068—70. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29305.x>.
- Hintze J.M., Howard B.E., Donald C.B., Hayden R.E. Surgical Management and Reconstruction of Hoffman's Disease (Dissecting Cellulitis of the Scalp). *Case Rep Surg.* 2016. 2016:2123037. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2123037>.
- Liu Y., Ma Y., Xiang L.H. Successful treatment of recalcitrant dissecting cellulitis of the scalp with ALA-PDT: case report and literature review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013 Dec. 10 (4): 410—3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.03.008>.
- Дрождина М.Б. Болезнь Морбигана. Современный обзор литературы. Описание редкого клинического случая. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15 (1): 15—21. [Drozhkina M.B. Morbihan disease. A modern review of the literature. Description of a rare clinical case. *Medical news of North Caucasus.* 2020; 15 (1): 129—133 (Russia).]
- Karpouzis A., Giatromanolaki A., Sivridis E., Kouskoukis C. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens successfully controlled with topical isotretinoin. *Eur J Dermatol.* 2003 Mar-Apr. 13 (2): 192—5. doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.16>.
- Jacobs F., Metzler G., Kubiak J. et al. New approach in combined therapy of perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens. *Acta Derm Venereol.* Oct 2011. 91 (6): 726—7. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1146>.
- Дрождина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (4): 79—86. [Drozhkina M.B. Fulminant acne. Modern solution to the problem. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2019; 95 (4): 79—86 (Russia).] doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86>.
- Andrea L. Zaenglein, Arun L. Pathy, Bethanee J. Schlosser et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *JAAD.* May 2016. Volume 74, Issue 5, Pages 945—973.e33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
- Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., and Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; CD004425/ doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004425.pub5>.
- Howard R., Smith G. The readability of iPledge program patient education materials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.038>.

Информация об авторах

Дрождина Марианна Борисовна — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ; e-mail: drozhdina@yandex.ru
Бобро Варвара Андреевна — врач-дерматовенеролог КОГБУЗ КОККВД; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Information about the authors

Marianna B. Drozhdina — Cand. Med., Senior Lecturer of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Kirov State Medical University; e-mail: drozhdina@yandex.ru

Varvara A. Bobro — Dermatovenereologist at the Kirov Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary (KOGBUZ KOKKVD); e-mail: bobro.va@inbox.ru

<https://doi.org/10.25208/vdv1127>

Трихотейромания у взрослых

Мареева А.Н.^{1*}, Пичугина И.М.²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ФГБУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»
248023, Россия, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26

Приведены собственные клинические наблюдения редкой аутодеструктивной патологии волос — трихотейромании. В литературе описаны единичные случаи трихотейромании, которая приводит к нерубцовой потере волос в результате их растирания и характеризуется расщеплением и повреждением стержня.

Представлены особенности клинической картины, трихоскопические признаки заболевания: очаги облысения в области волосистой части головы, в очагах стержни волос длиной не более 1,5 см, изогнуты, шелушение в области поредения в результате царапания кожи, при трихоскопии — стержни расщеплены на кончиках по типу «метелки» (трихоптилоз).

Приведены данные о дифференциальной диагностике заболевания с другими патологиями волос, возможном симптоматическом, психотерапевтическом, психофармакологическом лечении трихотейромании.

Данные клинические случаи представляют интерес в связи с редкими описаниями в литературе, обозначена важность трихоскопии в дифференциальной диагностике алопеций, возможности взаимодействия врача-дерматолога и психиатра, психотерапевта.

Ключевые слова: трихотейромания, трихотилломания, трихоскопия, алопеция, выпадение волос.

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

Для цитирования: Мареева А.Н., Пичугина И.М. Трихотейромания у взрослых. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (2): 44—50. <https://doi.org/10.25208/vdv1127>

T richoteiromania in Adults

Anastasia N. Mareeva^{1*}, Irina M. Pichugina²

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 Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky
Stepan Razin str., 26, Kaluga, 248023, Russian Federation

This paper describes two clinical cases of a rare auto-destructive hair pathology — trichoteiromania. In the literature a few cases of trichoteiromania are described, it leads to non-cicatricial hair loss as a result of their rubbing and is characterized by splitting and damaging of the hair shaft.

The clinical picture features, trichoscopic signs of the disease are presented: foci of baldness in the scalp, hair shafts not more than 1.5 cm long, curved, scaling as a result of scratching the skin. Trichoscopic features: broken hair up to 1,5 cm length, splitting of the distal end of the hair shaft (trichoptilosis), scaling. The data on the differential diagnosis of the disease with other hair pathologies, the possible symptomatic, psychotherapeutic, psychopharmacological treatment of trichoteiromania are presented.

These clinical cases are of interest in connection with rare descriptions in the literature, the importance of trichoscopy in the differential diagnosis of alopecia, the possibility of interaction between a dermatologist and a psychiatrist, a psychotherapist are indicated.

Keywords: trichoteiromania, trichotillomania, trichoscopy, alopecia, hair loss.

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

For citation: Anastasia N. Mareeva, Irina M. Pichugina. Trichoteiromania in Adults. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (2): 44—50. <https://doi.org/10.25208/vdv1127>

■ Трихотейромания входит в группу заболеваний волос, формирующихся в результате их самоповреждения. Самое распространенное из аутодеструктивных патологий волос — трихотилломания, значительно реже встречаются другие (трихотейромания, трихотемномания, трихофагия, трихокриптомания) [1]. Впервые термин «трихотейромания» (от греч. *teiro* — «растираю») был предложен Р. Freyschmidt-Paul в 2001 г. при описании случая самоповреждения волос у 61-летней пациентки с психическим заболеванием, которая компульсивно растирала стержни волос, что создавало при осмотре картину очагового облысения [2].

В литературе описаны единичные случаи трихотейромании, которая приводит к нерубцовой потере волос в результате их растирания и характеризуется расщеплением и повреждением стержня [1—5]. По мнению J.M. Peregja, трихотейромания по описанию соответствует псевдоалопеции, ассоциированной с царапанием, при которой очаги облысения сформировались в областях аутодеструкции по схожему механизму [1]. Данная патология была описана U. Runne в 2000 г. [5]. Кроме того, J.M. Peregja высказывает предположение, что клиническая картина трихотейромании соотносится и с психогенными экскорриациями, случаи которых приведены в ряде статей [1, 6, 7].

Приводим собственные клинические наблюдения.

Клинический случай №1.

Пациентка Л., 36 лет, обратилась в консультативно-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ с жалобами на зуд кожи головы, очаги алопеции. Впервые заметила очаги облысения за год до обращения, появление связывала с накануне проведенным окрашиванием волос. В том числе эпизодически отмечает появление зуда кожи головы и очагов облысения на фоне стресса, погрешностей в еде. Периодически принимает седативные средства (экстракт валерианы). Данный очаг алопеции существует в течение 2 недель. Пациентка проводит мытье головы ежедневно, так как испытывает ощущение загрязнения кожи, имеет привычку расчесывать кожу головы. Выдергивание волос отрицает.

Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит (вне обострения), эписиндром (2012 г.).

Аллергические реакции: пищевые консерванты.

Результаты лабораторных исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, ТТГ, кортизол, содержание общего IgE — в пределах референсных значений.

Результат микроскопического исследования на микоз: отрицательный

При осмотре на коже волосистой части головы очаги поредения около 5 см в диаметре, в очагах стержни волос длиной не более 1,5 см, изогнуты. В остальных областях головы, ресниц, бровей, туловища рост волос без патологии.

Трихоскопия: стержни расщеплены на кончиках по типу «метелки» (трихоптилоз), шелушение. При потягивании волосы не выпадают. Зона расшатанных волос не наблюдается.

По результатам обследования был становлен диагноз «трихотейромания», на очаги поредения и шелушения местно назначен 0,1% раствор бетаметазона

в комбинации с 5% салициловой кислотой, пациентка направлена к психотерапевту.

Клинический случай №2.

Пациентка Л., 54 лет, обратилась в консультативно-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ с жалобами на поредение волос, зуд кожи головы. Больной себя считает в течение 1 года, с появления зуда в области волосистой части головы, очагов поредения волос, связывает с началом климакса, приливами, тревожностью.



Рис. 1. Очаги поредения волос у пациентки с трихотейроманией: волосы длиной не более 1 см, стержни изогнуты, шелушение

Fig. 1. Foci of thinning hair in a patient with trichoteyromania: hair no more than 1 cm long, hair shafts are curved, peeling



Рис. 2. Трихоскопия у пациентки с трихотейроманией в области кожи головы за пределами очагов поредения

Fig. 2. Trichoscopy in a patient with trichoteyromania in the scalp outside the thinning hair foci



Рис. 3. Трихоскопия у пациентки с трихотейроманией в очагах поредения на волосистой части головы: трихоптилоз (волосы расщеплены на кончиках по типу «метелки», шелушение)

Fig. 3. Trichoscopy in a patient with trichotillomania in the foci of thinning on the scalp: trichoptilosis (hair cracking of the brush type, peeling)



Рис. 4. Область центрального пробора у пациентки с трихотейроманией: единичные очаги поредения не более 0,7 см в диаметре

Fig. 4. The area of the profile parting in a patient with trichotillomania: single foci of hair thinning no more than 0.7 cm in diameter

Наблюдается у гинеколога, эпизодически принимает фитозэстрогены. Сопутствующие заболевания: миома матки.

Аллергоанамнез: никотиновая кислота.

При осмотре: поредение волос в области центрального пробора представлено мелкими очагами облысения, в которых волосы длиной не более 0,7 см, патологических высыпаний и признаков воспаления не наблюдается.

Трихоскопия: волосы короткие, до 10 мм в длину, стержни волос на кончиках расщеплены. Плотность волос в пределах нормы, отсутствуют черные точки, желтые точки.

Результат микроскопического исследования на микоз: отрицательный

Результаты лабораторных исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, ТТГ, кортизол, содержание общего IgE — в пределах референсных значений, содержание половых гормонов — соответствуют постменопаузе.

Пациентке установлен диагноз «трихотейромания», наружно на очаги назначен 0,1% раствор бетаметазона в комбинации с 5% салициловой кислотой, пациентка направлена к психотерапевту.

В большинстве случаев клинического осмотра и трихоскопии достаточно для установления диагноза. При затруднениях в диагностике проводится патоморфологическое исследование биоптата кожи головы: выявляется акантоз, гиперкератоз и локальный паракератоз.

Дифференциальная диагностика трихотейромании проводится с гнездой алопецией, трихотилломанией, трихотемноманией, трихофитией, трихорексисом [8]. При гнездовой алопеции трихоскопическая картина разнообразна: черные и желтые точки, конические волосы, волосы по типу «восклицательных знаков», «свинных хвостиков», отсутствие расщепления стержней волос [9]. В очагах поредения при трихотилломании во-



Рис. 5. Трихоскопия у пациентки с трихотейроманией в очагах поредения в области центрального пробора: трихоптилоз (волосы расщеплены на кончиках по типу «метелки», шелушение)

Fig. 5. Trichoscopy in a patient with trichotillomania in the foci of thinning on the profile parting area: trichoptilosis (hair cracking of the brush type, peeling)

лосы обломаны на разной высоте, черные точки, V-образные волосы при трихоскопии [10, 11]. Клиническая картина трихотемномании характеризуется состриженными или сбритыми пучками волос, без специфических трихоскопических признаков [12]. Обнаружение патогенных грибов, скрученных в виде запятой волос, черных точек, обломанных волос, зигзагообразных волос при трихоскопии свидетельствует о трихофитии [13]. Трихорексис узловатый характеризуется участками расщепления стержней волос по типу «щетки» или «метелки» в местах образования узлов [14].

В лечении трихотейромании применяют топические и инъекционные глюкокортикостероидные средства, однако эффективность их часто остается низкой, что связывают с циклом «зуд — растирание/царапание — зуд». Симптоматическая терапия в случае возникновения эритемы и шелушения в результате растирания и царапания кожи заключается в наружном нанесении комбинации 5% салициловой кислоты и 0,1% бетаметазона, при жалобах на зуд перорально назначается 25 мг/сутки гидроксизина [2]. В связи с тем, что специфической терапии трихотейромании не разработано, ряд авторов рекомендует использовать средства, применяемые в лечении трихотилломании (психотерапию, медикаментозное лечение, гипноз) [15].

Трихотейромания может рассматриваться в качестве аутоповреждения в рамках таких нозологий, как тревожное, тревожно-депрессивное, обсессивно-компульсивное, соматоформное, диссоциативное или биполярное аффективное расстройство. Кроме того, обсуждается связь с различного рода зависимостями.

Так, в международном исследовании влияния различных факторов на развитие и течение трихотилломании, выполненном на 7639 пациентах [16], выявлено, что пациенты с трихотилломанией имели большую вероятность наличия сопутствующей депрессии (скорректированное отношение шансов (ОШ) = 1,744; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,187–2,560), никотиновой (ОШ = 2,250; 95% ДИ: 1,191–4,250) и алкогольной зависимости (ОШ = 1,771; 95% ДИ: 1,169–2,621). Вероятность трихотилломании также была независимо связана с суицидальными мыслями (ОШ = 1,917; 95% ДИ: 1,224–3,003) и подверженностью сексуальному насилию в детстве (ОШ = 1,221; 95% ДИ: 1,098–1,358). Кроме того, положительный скрининг на трихотилломанию имел более выраженное снижение уровня физического и психического качества жизни. Вероятно, что в отношении трихотейромании вследствие схожести данных нозологий можно получить сходные результаты. Однако данный момент требует уточнения и дальнейших исследований.

Они могут быть следствием тревоги, аутоагрессии, дисморфофобии, акцентуации личностных черт, дезадаптации и навязчивых действий. Со стороны психиатра и психотерапевта в качестве лечения данных пациентов может быть предложено психофармакологическое лечение и психотерапия.

В качестве психофармакологического лечения в данной ситуации выбор может упасть на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [17] и нейролептики [18]. СИОЗС — группа препаратов с наиболее доказанным анксиолитическим и антидепрессивным эффектом при минимальном количестве побочных действий. Атипичные нейролептики — препараты, которые уже многие годы используются в качестве лечения психосоматических заболеваний, являются препаратами выбора у пациентов с обсессивно-компульсивным и биполярным аффективным расстройством. К атипичным нейролептикам относятся современные препараты данной группы, из-за измененной формулы которых при сохраненном выраженном нейролептическом действии

наблюдаются значительно меньшие побочные эффекты. В литературе указывается на опыт применения препаратов и других групп, например, противоэпилептических [19].

Психотерапия обычно является альтернативой психофармакологического лечения. Хотя есть большое количество ученых, которые поддерживают сочетание психофармакологического лечения и психотерапии. Широкое применение психотерапии связано с тем, что психофармакологическое лечение имеет определенные побочные эффекты, отказом от приема психофармакологических препаратов большей части пациентов, стигматизацией психиатрических пациентов, возобновлением симптоматики по завершении лечения. В лечении пациентов данной группы могут применяться как психодинамический, так и когнитивный подход.

Наибольшее количество научных исследований связано с применением когнитивно-поведенческой терапии [17]. Когнитивно-поведенческая терапия позволяет сформировать новые подходы в отношении к своему телу, к собственной личности, справиться с аутоагрессией, тревогой, депрессией и навязчивыми состояниями. У пациента формируется новый навык решения эмоционально сложных жизненных ситуаций, устойчивый контроль над своим поведением, повышается самооценка и появляются черты зрелой личности. Пациенту предлагается вести дневник и отмечать, с чем связаны чаще всего эпизоды желаний растирать волосы (стресс, просмотр телевизионных передач, обучение и др.), фиксировать количество данных ситуаций в течение дня и составлять список причин, которые мотивируют на прекращение привычки [15]. В то же время когнитивно-поведенческая терапия может быть результативной у данной группы больных, но пациенты с трихотейроманией, как правило, избегают психотерапии или не способны в течение длительного времени проходить курс, так как редко имеют обширные площади поражения, не происходит социальной дезадаптации.

В литературе имеются данные о восстановлении роста волос у пациентов с трихотейроманией при использовании N-ацетилцистеина в дозировке 1200 мг/сутки в течение 16 недель [3]. Описан опыт успешного применения N-ацетилцистеина в дозировке 1200–2400 мг/сутки при обсессивно-компульсивном расстройстве, ряде психодерматологических заболеваний (пруриго, онихотилломания, трихотилломания) [20–26]. Механизм действия N-ацетилцистеина основан на его влиянии на глутамат-систему: в печени N-ацетилцистеин конвертируется до цистеина, который переходит в глутатион, обладающий антиоксидантным эффектом [26]. Остаточный цистеин способен проникать через гематоэнцефалический барьер и, достигая головного мозга, окисляться до цистина. Впоследствии внеклеточный цистин заменяется на внутриклеточный глутамат через цистин-глутаматный антипортер, в основном расположенный в глиальных клетках. Глутамат во внеклеточном пространстве активирует mGluR2/3-рецепторы. Данные рецепторы являются преимущественно пресинаптическими и отрицательно модулируют глутаматерги-

ческую нейротрансмиссию [25]. Кроме того, было продемонстрировано, что N-ацетилцистеин изменяет уровень дофамина в нейронах [27]. Снижение уровня глутамата, который является одним из основных возбуждающих нейромедиаторов, позволяет предположить возможность достижения терапевтического эффекта при применении N-ацетилцистеина у пациентов с компульсивными расстройствами.

При наличии зуда кожи головы, отсутствии проявлений кожных заболеваний и психических расстройств у пациента следует исключить патологию периферических нервов и шейно-грудного отдела позвоночного столба [14].

Таким образом, случаи трихотейромании являются редкими клиническими наблюдениями, при установлении диагноза проводится симптоматическая терапия, пациент направляется к психотерапевту или психиатру. ■

Литература/References

- Pereira J.M. Compulsive trichoses. *An Bras Dermatol.* 2004; 79 (5): 609—18.
- Freyschmidt-Paul P., Hoffmann R., Happle R. Trichoteyromania. *Eur J Dermatol.* 2001; 11: 369—71.
- Salas-Callo C.I., Pirmez R. Trichoteyromania: Good Response to Treatment with N-Acetylcysteine. *Skin Appendage Disord.* 2019 Jun; 5 (4): 242—245. doi: 10.1159/000497167. Epub 2019 Mar 8.
- Shumway N.K., Cole E., Fernandez K.H. Neurocutaneous diseases: neurocutaneous dysesthesias. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 215—228; quiz 229—230.
- Runne U. Chronische Pseudo-alopezie durch ständiges Kratzen (Kratz-Pseudoalopezie). *Z Hautkr.* 2000; 75: 444-5.
- Arnold L.M., Auchenbach M.B., McElrou S.L. Psychogenic excoriation. Clinical features, proposed diagnostic criteria, epidemiology and approaches to treatment. *CNS Drugs.* 2001; 15: 35—9.
- Touraine L.M., Auchenbach M.B., McElrou S.L. Psychogenic excoriation. Clinical features, proposed diagnostic criteria, epidemiology and approaches to treatment. *CNS Drugs.* 2001; 15: 351—9.
- Banky J.P., Sheridan A.T., Dawber R.P. Weathering of hair in trichoteyromania. *Australas J Dermatol.* 2004 Aug; 45 (3): 186—8.
- Mubki T., Rudnicka L., Olszewska M. et al. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part II — trichoscopy and laboratory evaluations. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 431—441.
- Lee D.Y., Lee J. H., Yang J. M. et al. The use of dermoscopy for the diagnosis of trichotillomania. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 731—732.
- Rakowska A., Slowinska M., Olszewska M. et al. New trichoscopy findings in trichotillomania: flame hairs, V-sign, hook hairs, hair powder, tulip hairs. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 303—306.
- Orgaz-Molina J., Husein-EI Ahmed H., Soriano-Hernandez M.I. et al. Trichoteyromania: hair loss mediated by a compulsive habit not admitted by patients. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 183—184.
- Bourezane Y., Bourezane Y. Analysis of trichoscopic signs observed in 24 patients presenting tinea capitis: hypotheses based on physiopathology and proposed new classification. *Ann Dermatol Venereol* 2017; 144: 490—496.
- Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A. et al. *Trichorrhexis nodosa; Atlas of Trichoscopy — Dermoscopy in Hair and Scalp Disease.* London, Springer, 2012. Pp. 159—166.
- Adil M., Amin S.S., Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018 Nov-Dec; 84 (6): 652—9.
- Bezerra A.P., Machado M.O., Maes M. et al. Trichotillomania-psychopathological correlates and associations with health-related quality of life in a large sample. *CNS Spectr.* 2020 Apr 8: 1—8. doi: 10.1017/S109285292000111X.
- Jones G., Keuthen N., Greenberg E. Assessment and Treatment of Trichotillomania (Hair Pulling Disorder) and Excoriation (Skin Picking) Disorder. *Clin Dermatol.* Nov-Dec2018;36(6):728-736. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.008. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30446196 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.008.
- Rothbart R., Stein D. Pharmacotherapy of Trichotillomania (Hair Pulling Disorder): An Updated Systematic Review. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Dec; 15 (18): 2709—19. doi: 10.1517/14656566.2014.972936.
- Solmi M., Tamiello G., Manuli G. Lamotrigine Induces Hair Loss in a Patient With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *Am J Ther.* Sep/Oct 2017; 24 (5): e611-e612. doi: 10.1097/MJT.0000000000000586. PMID: 28346304 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000586.
- Adil M., Amin S.S., Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018 Nov-Dec; 84 (6): 652—9.
- Grant J.E., Odlaug B.L., Kim S.W. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Jul; 66 (7): 756—63.
- Rodrigues-Barata A.R., Tosti A., Rodriguez-Pichardo A. et al. N-acetylcysteine in the treatment of trichotillomania. *Int J Trichology.* 2012 Jul; 4 (3): 176—8.
- Taylor M., Bhagwandas K. N-acetylcysteine in trichotillomania: a panacea for compulsive skin disorders? *Br J Dermatol.* 2014 Nov; 171 (5): 1253—5.
- França K., Lotti T. N-acetylcysteine in the treatment of trichotillomania. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017 May; 30 (3): 1—1.
- Özcan D., Seçkin D. N-Acetylcysteine in the treatment of trichotillomania: remarkable results in two patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Sep; 30 (9): 1606—8.
- Barroso L.A., Sternberg F., Souza M.N. et al. Trichotillomania: a good response to treatment with N-acetylcysteine. *An Bras Dermatol.* 2017 Jul-Aug; 92 (4): 537—9.
- Couto J.P., Moreira R. Oral N-acetylcysteine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review of the clinical evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Aug 30; 86: 245—54.

Информация об авторах

Мареева Анастасия Николаевна — к.м.н., врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; e-mail: nastasya_66@mail.ru

Пичугина Ирина Михайловна — к.м.н., врач-терапевт, гастроэнтеролог, психиатр, психотерапевт, доцент кафедры внутренних болезней ФГБУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»; e-mail: dr.pichugina@gmail.com

Information about the authors

Anastasia N. Mareeva — Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Consultative Diagnostic Centre, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nastasya_66@mail.ru

Irina M. Pichugina — Cand. Sci. (Med.), Docent, Therapist, gastroenterologist, psychiatrist, psychotherapist, Department of internal medicine Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky; e-mail: dr.pichugina@gmail.com

<https://doi.org/10.25208/vdv1109>

Современные проблемы генно-инженерной биологической терапии больных псориазом

Бакулев А.Л.

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
410028, г. Саратов, ул. Провиантская, д. 22

В статье приводится обзор литературы по актуальным проблемам применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении больных псориазом. С современных позиций анализируются различные аспекты и проблемы применения ГИБП — цель терапии (PASI, BSA, контролируемая ремиссия, индивидуальная цель), возможности ее достижения с использованием ГИБП; понятия первичных и вторичных неответчиков на лечение ГИБП; вопросы иммуногенности и факторы, влияющие на данный феномен; ускользание терапевтического ответа и его флюктуация в процессе долгосрочного применения ГИБП у больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, лечение, генно-инженерные биологические препараты, цель терапии, иммуногенность, эффективность, ускользание терапевтического ответа, флюктуация терапевтического ответа.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по данной публикации.

Для цитирования: Бакулев А.Л. Современные проблемы генно-инженерной биологической терапии больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (2): 51—57. <https://doi.org/10.25208/vdv1109>

The Actual Challenges of Biologics Treatment in Patients with Psoriasis

Andrey L. Bakulev

Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the RF
Proviantnaya str., bldg 22, Saratov, 410028, Russia

The article contains the main challenges that meet doctors in real practice using biologics for treatment of patients with psoriasis.

Different aspects and concerns have been analysed from a new point of view: the aims of Bx therapy (incl. control of remission, personalized goals, etc.) primary and secondary responses, immunogenicity, treatment survival, retention rate or long lasting regain of response in psoriasis patients treated by biologics.

Keywords: psoriasis, treatment, biologics products, treatment goal, immunogenicity, efficacy, lost of efficacy, retention rate of response.

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

For citation: Andrey L. Bakulev. The Actual Challenges of Biologics Treatment in Patients with Psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (2): 51—57. <https://doi.org/10.25208/vdv1109>

■ **Терапия среднетяжелых и тяжелых форм псориаза** предполагает использование методов фототерапевтического воздействия (узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия, фотохимиотерапия, бальнеофотохимиотерапия), системных лекарственных средств (метотрексат, циклоспорин, ароматические ретиноиды, апремиласт, генно-инженерные биологические препараты — ГИБП) [1—5].

Несмотря на высокую стоимость, ГИБП в последние годы стали использоваться в лечении больных псориазом значительно чаще, что связано с их таргетным действием на ключевые звенья патогенеза данного дерматоза, высокой терапевтической эффективностью, приемлемой безопасностью, возможностью применения в долгосрочной перспективе, в том числе у лиц с резистентностью к другим методам и средствам лечения, способностью оказывать терапевтическое действие не только в отношении кожных проявлений заболевания, но также при ониходистрофиях и псориатическом артрите [5].

Существенно расширился перечень ГИБП для лечения псориаза у пациентов. В настоящее время применяются ингибиторы следующих интерлейкинов: TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цетрелизумаб пэгол), IL-12/23 (устекинумаб), IL-23 (гуселькумаб) [5].

Одной из тенденций последних лет стало создание целой группы ГИБП, оказывающих селективное воздействие против IL-17. Так, в мире в течение нескольких последних лет применяются в условиях реальной клинической практики анти-IL-17 препараты секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб*, натакимаб. Опубликованы данные рандомизированных клинических исследований по эффективности и безопасности нового анти-IL-17 лекарственного средства бимекизумаб* [6—7].

Расширение спектра ГИБП для лечения псориаза и увеличение потребности в их использовании из-за роста тяжелых форм дерматоза, резистентных к другим видам терапии, являются факторами, способствующими тому, что данный вид лечения перестает быть «уделом» узкого круга специалистов — дерматологов, уже имеющих опыт работы с ГИБП. В настоящее время появилась необходимость обсудить целый ряд практических вопросов, связанных с назначением/отменой терапии ГИБП, устойчивостью к ГИБП (выживаемостью), переключениями с одного вида лечения на другой.

Цель терапии. Псориаз относится к заболеваниям с неизвестной этиологией, в связи с чем говорить о возможности полного излечения от данной патологии в настоящее время не представляется возможным. С другой стороны, появление в последние годы таргетных препаратов для лечения пациентов, страдающих данным дерматозом, позволило добиться впечатляющих результатов как с точки зрения очищения кожного покрова от высыпаний во время обострений, так и для пролонгации ремиссии.

Следует понимать, что цели лечения с позиций пациентов и специалистов имеют существенные отличия. По данным M. Radke (2015), больные, страдающие псориазом, должны иметь уверенность в назначенной терапии, которая, в свою очередь, должна обеспечивать «свободу от высыпаний», контролировать течение заболевания, существенно улучшать качество их жизни и позволять «радоваться жизни». Специалисты дерматовенерологи формулируют свои ожидания от современных терапевтических средств для лечения псориаза

иным образом: лекарственные препараты должны быть эффективными, безопасными, удобными для применения, а также обеспечивать контроль течения не только клинических проявлений самого псориаза, но и коморбидных ему состояний (в первую очередь — сердечно-сосудистой патологии) [8].

В настоящее время индекс PASI рассматривается как универсальный инструмент, с помощью которого специалисты оценивают эффективность предпринятого лечения у больных псориазом. На примере данного индекса можно проследить изменение возможностей лечения псориаза у пациентов от достижения клинически значимого ответа (PASI 50) в ответ на использование метотрексата, циклоспорина, ароматических ретиноидов и общей фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизаторов до выраженного ответа (PASI 75), который стал возможен после появления в реальной клинической практики анти-TNF- α -препаратов. Вместе с тем появление в арсенале практического здравоохранения анти-IL-17 и анти-IL-23 генно-инженерных биологических препаратов позволило добиваться более амбициозных целей лечения (PASI 90; PASI 100) [9].

Возможная цель терапии, которая в настоящее время обсуждается экспертами, это достижение значений индекса BSA 1%. Вместе с тем данный индекс отражает лишь площадь поражения кожи, не учитывает локализацию и тяжесть эффоресценций и влияние дерматоза на качество жизни больных.

Контролируемая ремиссия — одна из возможных целей терапии псориаза у пациентов. Широко распространенная в ревматологии и гастроэнтерологии концепция «лечение до достижения цели» полностью соответствует данной стратегии, которая сводится к долгосрочному назначению высокоэффективных и безопасных препаратов, позволяющих добиться клинической ремиссии псориаза и максимально ее пролонгировать. Важными достоинствами данного терапевтического подхода являются возможности обеспечения хорошего терапевтического результата, улучшение качества жизни пациентов, препятствование потере трудоспособности пациентами, а также контроль над течением коморбидных состояний. Опыт применения ГИБП при псориазе свидетельствует о том, что препараты ингибиторов группы IL-17 наиболее полно соответствуют данной стратегии. Однако опыт многолетнего применения данных лекарственных препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли- α свидетельствует о доказанном в условиях реальной клинической практики возможном снижении терапевтического ответа при долгосрочном их применении [9, 10].

Более того, важным аспектом при выборе цели терапии является такой фактор, как стремление самого пациента к абсолютно чистой коже либо возможность иметь хорошее качество жизни при наличии определенных элементов сыпи на теле. В ряде случаев пациенты, как правило молодого возраста, не имеющие опыта лечения псориаза, желают любой ценой избавиться от всех его клинических проявлений на коже. В случае легких форм течения данного дерматоза без поражения «проблемных» участков кожного покрова, отсутствия псориатических ониходистрофий и артрита применение ГИБП нельзя считать оправданной стратегией лечения. Хотя, несомненно, индивидуализация цели терапии для каждого конкретного клинического случая

в условиях реальной клинической практики проводится специалистами и сейчас.

Первичные неотвечки на терапию. Оценка терапевтического ответа на применение ГИБП представляется чрезвычайно важной терапевтической задачей для специалистов дерматовенерологов на этапе иницирующей терапии. Именно по окончании периода инициации лечения ГИБП целесообразно выявить пациентов, не достигших PASI 50 (обычно в сроки 12—16 недель от начала курса ГИБП). В этом случае рекомендуется произвести смену лекарственного препарата. При терапевтическом ответе по PASI 51—74% решение об изменении терапевтической стратегии либо ее дальнейшем продолжении принимается с учетом влияния проводимого лечения на качество жизни больного.

В настоящее время считается, что низкий ответ на иницирующую терапию является предиктором того, что применение ГИБП в долгосрочной перспективе будет малоэффективным, и вопрос об изменении терапевтического подхода все равно придется решать специалистам [11—12].

Вторичные неотвечки на терапию. Иммуногенность. Снижение эффективности в процессе долгосрочного применения ГИБП именуют феноменом ускользания терапевтического ответа, а таких пациентов — вторичными неотвечками. В основе данного феномена лежат иммунологические процессы, связанные с образованием нейтрализующих антител к отдельным структурам молекулы ГИБП (Т-хелпер-зависимый гуморальный ответ). При этом так называемые не-нейтрализующие антитела связываются с эпитопами вне области связывания с лекарственным средством, поэтому они не влияют на терапевтическую эффективность ГИБП.

Иммуногенность ГИБП определяется следующими факторами:

- структурой молекулы ГИБП;
- стабильностью ГИБП и наличием в нем примесей;
- индивидуальными особенностями пациента;
- схемой применения, дозой и путем введения ГИБП, определяющих его концентрацию в сыворотке крови [13].

Частота образования антител, используемых ГИБП, может сильно различаться:

Препарат	Тип антитела	Частота образования антител к лекарственному препарату, %
Адалimumаб	Человеческое	0—51 [14]
Гуселькумаб	Человеческое	5,5 [15]
Иксекизумаб	Гуманизированное	9—17 [16]
Секукинумаб	Человеческое	<1 [14]
Устекинумаб	Человеческое	4—8,6 [14]
Этанерцепт	Человеческое	2—5 [14]

Наличие антител в организме не влияет на эффективность ГИБП, пока они не снижают концентрацию лекарственного препарата ниже терапевтической. При длительном использовании ГИБП уровень терапевтического ответа может начать постепенно снижаться, что требует усиления терапии в виде комбинации ГИБП с метотрексатом. В настоящее время показано, что для ГИБП из группы ингибиторов TNF- α и IL-12/23

дополнительное назначение метотрексата с использованием стандартных доз и схем применения позволяет ослабить и (или) отсрочить возникновение периода клинически значимого снижения терапевтического ответа. Последнее связано как с прямым терапевтическим действием метотрексата на клинические проявления псориаза, так и с его способностью к торможению иммунологических процессов в организме, ответственных за выработку собственных аутоантител с нейтрализующей активностью к ГИБП [17].

Выживаемость терапии. Следует подчеркнуть, что современные анти-IL-17 ГИБП обладают благоприятным профилем по показателю иммуногенности и демонстрируют хорошие результаты по выживаемости как в рамках рандомизированных клинических исследований, так и из реальной клинической практики [14].

В частности, лекарственный препарат секукинумаб в рамках клинического исследования SCULPTURE обеспечивает 5-летнее сохранение терапевтического эффекта, оцененного по PASI 75/90/100, у пациентов с псориазом для индекса PASI 75 — в 85,5% случаев, для индекса PASI 90 — в 66,4%, для индекса PASI 100 — соответственно в 41% наблюдений. При этом среднее улучшение среднего абсолютного PASI от первоначального в 1-й год наблюдения составило 91,1%, а через 5 лет непрерывного применения препарата — 90,1% [18].

Дополнительную информацию о факторах, влияющих на выживаемость терапии, можно получить при анализе регистров псориазных больных, которые ведутся в реальных условиях. Так, А. Егеберг и соавт. (2018) проанализировали информацию по данному показателю в рамках регистра DERMBIO (Дания) [19]. При анализе были обнаружены существенные различия в исходных характеристиках пациентов, получавших терапию секукинумабом или устекинумабом в рамках клинической практики. Несмотря на результаты, свидетельствующие о более хорошей выживаемости устекинумаба в долгосрочной перспективе при анализе всех случаев, включенных в регистр, было установлено, что устекинумаб использовался биоанальными пациентами в 541 (54%) случае, секукинумаб — лишь у 42 (21,5%). В качестве ГИБП второй линии устекинумаб применяли 293 (29,2%) больных, секукинумаб — 43 (22,1%). Устекинумаб был третьим препаратом переключения у 129 (12,9%) лиц — участников регистра, секукинумаб — у 37 (19%). Устекинумаб использовали в рамках четвертой линии терапии 23 (2,3%) пациентов, секукинумаб — соответственно 35 (18%). Наконец, устекинумаб выступал в качестве ГИБП пятой линии терапии лишь у 16 (1,6%) пациентов, а секукинумаб — у 38 (19,5%). При этом среди участников регистра 47,7% пациентов в группе секукинумаба были переведены на лечение данным ГИБП с устекинумаба. При анализе сравниваемых когорт пациентов, получавших устекинумаб и секукинумаб, было установлено, что чем больше переключений ГИБП было в анамнезе у пациентов с псориазом, тем ниже оказывался терапевтический результат в долгосрочной перспективе. Таким образом, количество переключений с одного ГИБП на другой является важнейшим фактором, влияющим на показатель выживаемости терапии.

Данная гипотеза нашла подтверждение в наблюдении израильских коллег [20]. Среди 1459 пациентов, получивших 3070 курсов биологической тера-

пии, устекинумаб имел значительно более высокую общую выживаемость по сравнению с ингибиторами ФНО- α и секукинумабом. При этом кривые выживаемости терапии были схожими с данными регистра DERMBIO. Проведенный мультивариантный анализ данных, полученных в ходе многолетнего использования данного вида терапии, позволил выявить причины различий в выживаемости между устекинумабом и секукинумабом, которые определяются как линией лечения, так и ее доступностью, а не только биологическими характеристиками каждого лекарственного средства. Кроме этого, авторы наблюдали, что отрицательными предикторами выживаемости биологической терапии также были большой вес и женский пол. Несмотря на некоторые ограничения данного наблюдения, исследование пролило свет на важный фактор выживаемости терапии, который может повлиять также на клинические рекомендации. G Sholom et al. пришли к выводу, что на выживаемость биологических препаратов влияют в том числе факторы, связанные с особенностями системы здравоохранения, а не только свойствами биологических лекарственных средств. Данное наблюдение еще раз подтверждает важность следования клиническим рекомендациям. Так, использование секукинумаба в первую линию терапии в Германии, Великобритании [13, 14] и других странах обеспечивает высокие цифры эффективности и выживаемости секукинумаба в терапии псориаза, подтвержденные локальными регистрами PROSPECT (Германия), BADBIR (Великобритания) и др. Согласно последним данным регистра BADBIR выживаемость терапии секукинумабом в реальной клинической практике составила 91% через 1 год и 82% через 2 года наблюдения соответственно, что полностью соответствует показателям выживаемости устекинумаба [15].

Таким образом, именно у биоинвазивных пациентов применение ГИБП позволяет добиться наиболее выраженного и длительного терапевтического ответа по показателю тяжести и распространенности псориаза на коже. В этой связи специалисты должны понимать, что решение о назначении терапии первого ГИБП должно быть обоснованным, тщательно взвешенным и предполагать возможность долгосрочного использования назначенного лекарственного средства [16].

Флюктуация (вариабельность) терапевтического ответа. Изменение выраженности ответа на терапию ГИБП не всегда является признаком его ускользания. M. Augustin и соавт. (2019) проанализировали варианты изменений терапевтического ответа у пациентов, принимавших участие в рандомизированных клинических исследованиях CLEAR и FIXTURE и получавших секукинумаб, устекинумаб или этанерцепт [24]. Авторы констатировали 4 вида терапевтического ответа на терапию ГИБП:

- а) стойкий;
- б) снижение эффективности с последующим его восстановлением;
- в) снижение эффективности без восстановления терапевтического ответа;
- г) отсутствие эффективности.

Авторы подчеркивают, что оценка изменений эффективности предпринятой терапии ГИБП должна проводиться с учетом не менее трех визитов пациента с инъекциями лекарственного средства из группы ГИБП.

Было показано, что через 52 недели непрерывной терапии ГИБП в исследовании CLEAR 90,2% пациентов с секукинумабом достигли стабильной эффективности без ее потери (в группе устекинумаба — 74,3%). При этом 77,7% участников исследования продемонстрировали стабильную эффективность на протяжении всего срока наблюдения без какого-либо снижения ответа (в группе устекинумаба — 59,9% пациентов).

В рамках клинического исследования FIXTURE соответственно 83,5 и 66,4% субъектов, получавших секукинумаб, имели стабильную эффективность без потери или снижения ответа (в группе этанерцепта — соответственно 58,3 и 42,6% пациентов).

Снижение терапевтического ответа с его последующим восстановлением при продолжении лечения секукинумабом в рамках протокола CLEAR констатировали у 2,4% пациентов (соответственно у 3,8% лиц, получавших устекинумаб). В рамках исследования FIXTURE восстановление терапевтического ответа имело место у 2,8% лиц, получавших секукинумаб (соответственно для группы этанерцепта данный показатель составил 6,1%). При этом такие пациенты не рассматривались как кандидаты для смены ГИБП или дополнительного назначения метотрексата.

Снижение терапевтического ответа без его последующего восстановления зарегистрировали у 2,4% лиц, получавших секукинумаб, и у 10,3% — устекинумаб (CLEAR). Данный показатель в протоколе FIXTURE составил 7,7% (для пациентов, получавших секукинумаб) и 12,6% (для больных, получавших этанерцепт).

Наконец, терапевтический ответ отсутствовал в исследовании CLEAR в 5,1% случаев (секукинумаб) и в 11,5% (устекинумаб), в исследовании FIXTURE — в 6,1% (секукинумаб) и в 23% (этанерцепт).

Таким образом, эффективность секукинумаба и устекинумаба была стабильной в течение 52 недель лечения у большинства пациентов. Продолжение лечения данными ГИБП в ряде случаев приводило к восстановлению эффективности у ряда пациентов. Стойкая потеря терапевтического ответа при использовании секукинумаба и устекинумаба была редкой.

Данные из вышеназванной публикации представляются весьма важными для практических врачей, занимающихся лечением больных псориазом ГИБП. Оценка терапевтического ответа на ГИБП в долгосрочной перспективе обязательно должна включать анализ данных по эффективности как минимум за три визита пациента для инъекций лекарственного средства, что позволит минимизировать переключения и добиться лучших результатов терапии.

Эффективность терапии VS безопасность. Одной из тенденций последних лет является тестирование больших доз ГИБП для достижения лучшего терапевтического ответа по показателям тяжести и распространенности псориазического процесса. В этом есть несомненная логика, так как более частое введение в организм больного псориазом массивного количества антител к тому или иному провоспалительному интерлейкину при связывании в терапевтическом плане позволяет добиться весьма амбициозных результатов. Однако данная проблема имеет и обратную сторону. Совсем недавно J. Bilal et al. (2018) опубликовали данные метаанализа эффективности и безопасности ГИБП, в котором всесторонне проанализированы взаимосвязи дозировок ряда ГИБП с их

эффективностью в короткие сроки и безопасностью. Авторы метаанализа с удовлетворением констатируют высокие и схожие между собой показатели терапевтического ответа по индексам PGA и IGA 0/1 среди всех ингибиторов интерлейкинов (IL-12/23, IL-17 и селективных ингибиторов IL-23). Вместе с тем показано, что частота серьезных нежелательных явлений и случаев отмены лечения ГИБП не изменялась у лиц с псориазом, получавших устекинумаб, секукинумаб и бродалумаб. При этом высокий терапевтический ответ на иксекизумабе, который вводили чаще (один раз в две или четыре недели), сопровождался увеличением частоты отмены терапии из-за токсичности, что может быть связано как с особенностью молекулы и иммуногенностью иксекизумаба, так и с более высокой кратностью его введения в организм [25]. Результаты другого метаанализа Z.K. Jabbar-Lopez et al. (2017) также согласуются с вышеприведенными данными: высокая эффективность анти-IL-17 препаратов при псориазе по показателям достижения чистой/почти чистой кожи считается доказанной. Однако авторы также приходят к выводу о преимуществе секукинумаба перед иксекизумабом по профилю «польза/риск» [26].

Итак, применение ГИБП из экзотики становится реальным терапевтическим инструментом, позволяющим добиться высокой терапевтической эффективности при псориазе у больных, страдающих среднетяжелыми и тяжелыми формами данного заболевания.

Использование ГИБП позволяет добиться высокой терапевтической эффективности, соответствующей

снижению абсолютных величин индекса PASI на 90—100% и пролонгировать такой терапевтический эффект в долгосрочной перспективе.

При первичном неответе на терапию ГИБП целесообразно рассмотреть вопрос о возможной смене ГИБП.

При долгосрочном лечении пациентов псориазом ГИБП возможно возникновение вторичного неответа на терапию и формирование феномена ускользания терапевтического ответа. Одним из факторов, препятствующим появлению аутоантител к ГИБП, считается назначение метотрексата.

Флюктуация терапевтического ответа на терапию с временным снижением эффективности и последующим восстановлением терапевтического ответа — феномен, не требующий смены ГИБП или дополнительного назначения метотрексата.

ГИБП секукинумаб является лекарственным препаратом, позволяющим добиться высокого терапевтического ответа у больных псориазом с удовлетворительным профилем безопасности. Возможная флюктуация (вариабельность) показателей тяжести и распространенности дерматоза в процессе долгосрочного лечения больных псориазом на примере применения секукинумаба является проявлением нормального терапевтического ответа. Для заключения об «ускользании» эффективности проводимой терапии ГИБП должно быть зафиксировано как минимум снижение PASI 50 в течение трех последующих визитов пациента, связанных с датами введения лекарственного средства в соответствии с инструкцией по его применению. ■

Литература/References

1. Elmets C.A., Lim H.W., Stoff B., Connor C., Cordoro K.M., Lebwohl M., Armstrong A.W., Davis D.M., Elewski B.E., Gelfand J.M., Gordon K.B., Gottlieb A.B., Kaplan D.H., Kavanaugh A., Kiselica M., Kivelevitch D., Korman N.J., Kroshinsky D., Leonardi C.L., Lichten J., Mehta N.N., Paller A.S., Parra S.L., Pathy A.L., Farley Prater E.A., Rupani R.N., Siegel M., Strober B.E., Wong E.B., Wu J.J., Hariharan V., Menter A. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Sep; 81 (3): 775—804.
2. Kogan N., Raimondo N., Gusic S.E., Izcovich A., Abarca Duran J.A., Barahona-Torres L., Blanco O., Quintana G.B., Briones M.C., Castro C., Castro Vargas E.G., Criniti J., Diez de Medina J.C., Franco M., Gómez M., Levrero V.P., Martínez López J.E., Valenzuela F. Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO — Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society). *Int J Dermatol.* 2019 Aug; 58 Suppl 1: 4—28.
3. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B., Gottlieb A., Koo J.Y., Lebwohl M., Leonardi C.L., Lim H.W., Van Voorhees A.S., Beutner K.R., Ryan C., Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul; 65 (1): 137—74.
4. Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I., Arenberger P., Bachelez H., Barker J., Dauden E., de Jong E.M., Feist E., Jacobs A., Jobling R., Kemény L., Maccarone M., Mrowietz U., Papp K.A., Paul C., Reich K., Rosumeck S., Talme T., Thio H.B., van de Kerkhof P.,

Werner R.N., Yawalkar N. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015 Dec; 29 (12): 2277—94.

5. Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016: 415—470. [Psoriasis. National Clinical Guidelines. *Dermatovenerology 2015: Skin disease. Sexually transmitted infections.* 5 edition, Delovoy Express, 2016; 415—470 (Russia).]
6. Natsis N.E., Gottlieb A.B. Bimekizumab for the treatment of psoriatic disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Dec; 18 (12): 1193—1197.
7. Papp K.A., Merola J.F., Gottlieb A.B., Griffiths CEM, Cross N., Peterson L., Cioffi C., Blauvelt A. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Aug; 79 (2): 277—286.
8. Radtke M.A., Reich K., Spehr C., Augustin M. Treatment goals in psoriasis routine care. *Arch Dermatol Res.* 2015 Jul; 307 (5): 445—9.
9. Nast A., Jacobs A., Rosumeck S., Werner R.N. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2015 Nov; 135 (11): 2641—2648.
10. Thaçi D., Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., Vanacllocha F., Kingo K., Ziv M., Pinter A., Hugot S., You R., Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep; 73 (3): 400—9.

11. Strober B.E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J.J., Gordon K.B., Gottlieb A.B., Kavanaugh A.F., Korman N.J., Krueger G.G., Leonardi C.L. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 1. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012 Dec; 2 (1):1. Epub 2012 Mar 17.
12. Strober B.E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J.J., Gordon K.B., Gottlieb A.B., Kavanaugh A.F., Korman N.J., Krueger G.G., Leonardi C.L. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 2. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012 Dec; 2 (1): 2. Epub 2012 Mar 30.
13. Nast A. et al. Germany Guidelines S3-Leitlinie 013-001 „Therapie der Psoriasis vulgaris“, 2017.
14. C. Smith et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017 doi: 10.1111/bjd.15665
15. Warren R.B. et al. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2632—40; Bewley et al. Poster PS-03 presented at 6th Annual Practical Symposium, 8—11 August 2019, Beaver Creek, Colorado.
16. Лила А.М., Мартынова Л.В. Генно-инженерные биологические препараты: проблема первичной и вторичной неэффективности. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*. 2011; 3 (4): 153—60. [A. Lila, L. Martynova. Biologics: primary and secondary non responders. *Vestnik of Sankt-Peterburg Medical Academy postgraduate education*. 2011; 3 (4): 153—60 (Russia).]
17. Becher Strand et al/ Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases. A systematic review. *BioDrugs* 2017; 31 (4): 299—316.
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Трёмфея. РУ ЛП-005686. [Summary Product Characteristic of Tremfeya. RU LP-005686 (Russia).]
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Талс. РУ ЛП-005200. [Summary Product Characteristic for Tals. RU LP-005200 (Russia).]
20. Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; (5): 32—38. [A. Bukulev. Strategy of results-oriented treatment for patients with psoriasis. Relevant issues of biological therapy persistence. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016; 5: 32—38 (Russia).]
21. Bissonnette R., Luger T., Thaçi D., Toth D., Lacombe A., Xia S., Mazur R., Patekar M., Charef P., Milutinovic M., Leonardi C., Mrowietz U. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE ExtensionStudy). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Sep; 32 (9): 1507—1514.
22. Egeberg A., Iversen L., Gniadecki R., Hvid L., Dam T.N., Bryld L.E., Skov L. Characteristics of patients receiving ustekinumab compared with secukinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis — nationwide results from the DERMBIO registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jul; 31 (7): 1183—1187.
23. Sholom G., Cohen A.D., Feldhamer I., Comaneshter D., Freud T., Pavlovsky L. Drug survival in patients with psoriasis is associated with the availability of biologics medications. *J EADV* 2020; Jan 17. doi: 10.1111/jdv.16205. [Epub ahead of print]
24. Augustin M., Thaci D., Eyerich K., Pinter A., Radtke M., Lauffer F., Mrowietz U., Gerdes S., Pariser D., Lebwohl M., Sieder C., Melzer N., Reich K. Continued treatment with secukinumab is associated with high retention or regain of response. *Br J Dermatol*. 2019 Apr 10. doi: 10.1111/bjd.17991.
25. Bilal J., Berlinberg A., Bhattacharjee S., Trost J., Riaz I.B., Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Sep; 29 (6): 569—578.
26. Jabbar-Lopez Z.K., Yiu ZZN, Ward V., Exton L.S., Mohd Mustapa M.F., Samarasekera E., Burden A.D., Murphy R., Owen C.M., Parslew R., Venning V., Warren R.B., Smith C.H. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017 Aug; 137 (8): 1646—1654.

Информация об авторе

Бакулев Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: al_ba05@mail.ru

Information about the authors

Andrey L. Bakulev — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the RF; e-mail: al_ba05@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/vdv1135>

Изотретиноин — 40 летний опыт применения изотретиноина в лечении акне

Самцов А.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

В статье приводится обзор литературы, посвященный изотретиноину (изотретиноин Lidose), который почти 40 лет является наиболее эффективным средством лечения среднетяжелых форм акне. В статье излагаются современные представления о механизме действия препарата, об эволюции взглядов на выбор дозы изотретиноина и определение длительности лечения, а также на эволюцию алгоритмов обследования больных, направленных на снижение возможных рисков развития нежелательных явлений. Приводятся данные об эффективности и безопасности изотретиноина при акне и других дерматозах.

Ключевые слова: изотретиноин, изотретиноин Lidose, эффективность, безопасность.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по данной публикации.

Для цитирования: Самцов А.В. Изотретиноин — 40 лет в дерматологии. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (2): 58—63. <https://doi.org/10.25208/vdv1135>

Isotretinoin — 40 years' experience in treating acne with isotretinoin

Aleksey V. Samtsov

Federal state budgetary educational institution of higher military education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Russian Ministry of Defense
Akademika Lebedeva str., bldg 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

The article provides a review of the literature on isotretinoin (Isotretinoin Lidose), which for almost 40 years has been the most effective treatment for moderate forms of acne. The article sets out modern ideas about the mechanism of action of the drug, as well as the evolution of treatment algorithms, as well as the evolution of algorithms for influencing people, which reduces the risk of adverse events. Data on the efficacy and safety of isotretinoin for acne and other dermatoses are provided.

Keywords: isotretinoin, Isotretinoin Lidose, efficacy, safety.

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

For citation: Aleksey V. Samtsov. Isotretinoin — 40 Years in Dermatology. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (2): 58—63. <https://doi.org/10.25208/vdv1135>

■ Оральный изотретиноин (изомер ретиноевой кислоты) около 40 лет широко применяется в лечении больных среднетяжелыми формами акне. В начале 80-х годов прошлого века началось производство изотретиноина для приема внутрь, а в 1990 г. препарат был зарегистрирован в нашей стране (капсулы 20 мг и 10 мг). В 2001 г. запатентована технология "Lidose®", в 2009 г. в России зарегистрировали изотретиноин Lidose (акнекутан).

В 1982 г. известный дерматолог J. Strauss написал: «Появление в дерматологической практике изотретиноина для лечения акне по своей значимости сопоставимо с внедрением топических стероидов» [1]. Его слова оказались пророческими, поскольку до настоящего времени изотретиноин является самым эффективным средством для лечения среднетяжелых форм акне. Это подтверждено многочисленными работами и исследованиями. В последнем руководстве Европейской академии дерматовенерологии (ЕАД) по лечению акне отмечено, что изотретиноин — наиболее эффективное средство терапии тяжелых форм акне [2]. Н. Gollnick считает, что это единственный препарат, который прицельно воздействует на все звенья патогенеза акне [3].

В настоящее время общепризнано, что в патогенезе акне ведущую роль в формировании микрокомедона играют следующие звенья: гиперсекреция сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, пролиферация *S.acnes/P.acnes*, воспаление.

Первоначально было установлено, что первичное действие изотретиноина связано с угнетением функции сальных желез и антикератинизирующим эффектом, вторичное — с антибактериальным и противовоспалительным. Причем изотретиноин наиболее активно, по сравнению с другими препаратами, угнетает функцию сальных желез, нарушая дифференцировку себоцитов, а также влияет на способность фолликулярных кератиноцитов к сцеплению, препятствуя тем самым образованию микрокомедонов. Препарат достаточно быстро нормализует фолликулярную кератинизацию, что приводит к уменьшению колонизации *S.acnes/P.acnes* и воспалительных явлений. В последние годы выявлены новые механизмы действия, объясняющие клинический эффект изотретиноина.

В частности, было показано, что изотретиноин обладает локальным антиандрогенным действием за счет конкурентного ингибирования энзимов ретинолдегидрогеназ, ответственных за оксидацию андрогенов в себоцитах [4]. Кроме того, выявлено продолжительное действие изотретиноина на факторы врожденного иммунитета и воспаление, в частности, за счет уменьшения экспрессии толл-подобных рецепторов-2 (TLR-2) на моноцитах у пациентов с тяжелыми акне. Было также установлено пролонгированное воздействие на TLR-2 в течение 6 месяцев после прекращения системной терапии, что объясняет клиническое выздоровление или стойкое улучшение у таких больных, а также развитие рецидивов через 6 месяцев после отмены препарата [5]. Доказано, что изотретиноин снижает активность матриксных металлопротеиназ-1, -3, -13, играющих роль в формировании рубцов, и повышает активность тканевых ингибиторов указанных протеиназ [6], что объясняет во многом эффект в отношении рубцовых изменений. Кроме того, изотретиноин воздействует на биоплен-

ку, снижая тем самым риск развития резистентности, приводит к нормализации реакции врожденного иммунитета, а совсем недавно установили положительное влияние на микробиом [7].

Изначально изотретиноин был рекомендован для лечения тяжелых форм акне, однако в дальнейшем, с учетом накопленного опыта по безопасности препарата, показания расширили, включив акне средней степени тяжести. Согласно последним руководствам Американской академии дерматологии (ААД) и Европейской академии дерматовенерологии, показания для назначения изотретиноина следующие: тяжелая степень папуло-пустулезных акне/умеренная узловатых, узловатые/конглобатные акне, акне, резистентные к традиционной терапии, быстрый рецидив после отмены системных антибиотиков, психосоциальные расстройства по поводу акне, склонность к заживлению акне с образованием рубцов [2, 8]. В руководстве Европейская академия дерматовенерологии уровень доказательности монотерапии изотретиноином определяется как высокий [2], а в Американская академия дерматологии препарат относят к первой линии терапии акне [8].

Исследования последних лет свидетельствуют о ослабевающем интересе к изотретиноину, что подтверждают новые работы по повышению его эффективности. В частности, Н. Gollnick и соавт. рекомендуют раннее назначение изотретиноина при наличии как минимум 2 пунктов в следующих случаях: указание на акне в семейном анамнезе, начало заболевания в раннем возрасте, гиперсеборея, локализация на туловище, развитие рубцов, психозомоциональная лабильность, поздние акне [3].

Ключевыми вопросами при лечении изотретиноином являются выбор дозы и длительности терапии. Согласно последним рекомендациям Американской академии дерматологии, изотретиноин следует назначать 0,5 мг/кг в первый месяц, затем постепенно увеличивать дозу до 1,0 мг/кг 2 раза в день. Длительность лечения составляет 15—20 недель. При средней степени тяжести акне рекомендованы дозы из расчета 0,25—0,4 мг/кг. В этих случаях оправданы более низкие кумулятивные дозы [8]. Согласно рекомендациям Европейской академии дерматовенерологии, при тяжелой степени папуло-пустулезных акне/умеренной узловатых следует назначать 0,3—0,5 мг/кг, при конглобатных акне — 0,5 мг/кг и более. При этом длительность терапии составляет не менее 6 месяцев, а при недостаточной эффективности показано ее продолжение [2]. Таким образом, отмечается четкая тенденция к удлинению сроков терапии с 12 недель, предложенных в первых рекомендациях, до 20 недель в рекомендациях 2007 г. [9] и до 24 недель в рекомендациях 2016 г. [2, 8]. По последним данным D. Thiboutot и соавт., терапия изотретиноином должна проводиться до полного или почти полного очищения кожи [10]. В случае плохой реакции на лечение следует учитывать такие факторы, как стресс, диета, *Malassezia furfur*, G-отрицательные бактерии, комедогенные средства по уходу за кожей, эндокринные расстройства [3].

Данные о рецидивах заболевания весьма противоречивы, так, Н. Gollnick и соавт. сообщают о 25—30% случаев рецидивов после 1-го курса терапии [3], в то время как Brzezinski и соавт., наблюдавшие 3525 больных, — всего лишь о 1,67% [11]. J. Tap счи-

тает, что вероятность рецидива заболевания при применении низких доз значительно возрастает, и это требует более продолжительного курса лечения, чем при использовании стандартных схем [12]. Согласно руководству ААД, рецидивы реже встречаются при кумулятивной дозе свыше 120 мг/кг, чем при дозе менее 120 мг/кг, оптимальными дозами при тяжелых формах являются 120—150 мг/кг, а 220 мг/кг вызывает еще меньше рецидивов [8]. Последние исследования показали, что дозы изотретиноина свыше 200 мг наиболее эффективны в отношении рецидивов [13].

Одним из важнейших вопросов при лечении изотретиноином является вопрос о безопасности. При этом огромный опыт лечения привел к существенному изменению взглядов на алгоритм обследования больных с целью минимизации риска развития нежелательных явлений.

Следует подчеркнуть, что препарат обладает побочными действиями и противопоказан при беременности. Наиболее часто отмечаются хейлит, сухость кожи, шелушение, реже — алопеция, конъюнктивит, головная боль, артралгии. Изначально было предложено очень сложное мониторирование, в основе которого лежало регулярное исследование функции печени, липидного обмена, ряда других показателей, однако по мере накопления опыта представления о токсичности препарата менялись. В частности, в рекомендациях Американской академии дерматологии 2007 г. отмечено следующее: стандартный 20-недельный курс лечения обычно хорошо переносится и безопасен; побочные явления со стороны кожи и слизистых возникают часто, являются обратимыми, хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата; побочные эффекты со стороны костей — редкость; могут встречаться небольшие лабораторные отклонения, не требующие отмены препарата, следует определять лишь исходные показатели функции печени и липидного обмена и через 2—4 недели приема препарата; КППЛ (контрацептивный период после лечения) составляет 1 месяц [9]. Согласно руководству Американской академии дерматологии 2016 г., низкие дозы могут быть эффективны и уменьшают частоту и тяжесть нежелательных явлений; интермиттирующая терапия не рекомендуется; показано исследование функции печени и липидного обмена до лечения и через 2 месяца после начала, при нормальных показателях необходимости в повторных назначениях нет; рекомендуется программа iPLEDGE (контрацепция проводится за 1 месяц до начала лечения, во время и 5 недель после с использованием двух видов контрацептивов — барьерных и гормональных с проведением ежемесячного теста на беременность на протяжении всего курса лечения); следует мониторировать воспалительные заболевания кишечника и депрессивные состояния [8].

Алгоритм, предложенный Европейской академией дерматовенерологии, несколько строже: мониторирование энзимов печени и липидов следует проводить до начала лечения, через 1 месяц, затем каждые 3 месяца; важно выполнять программу по предупреждению беременности; не применять лазеротерапию, пилинги как минимум 6 месяцев после окончания лечения [2].

Из последних работ по оценке нежелательных явлений при лечении изотретиноином заслуживают внимания данные Brzezinski и соавт., которые наблюдали

в течение 5 лет 3525 больных среднетяжелыми формами акне в возрасте от 13 до 35 лет. Хейлит выявлен у 100% больных; ксероз — у 95%; эритема лица — у 66%; психоэмоциональные нарушения — у 25%; поражения глаз — у 9%; повышение уровня триглицеридов — у 3%; печеночных ферментов — у 2% [11]. В 2020 г. были опубликованы данные о нежелательных явлениях при лечении изотретиноином 393 женщин: хейлит и ксероз — у 97,3% больных; носовые кровотечения — у 5,8%; повышение уровня печеночных ферментов — у 0,8%; нарушение липидного обмена — у 0,5% [14].

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют о незначительной частоте нежелательных явлений, связанных с воздействием на печень и липидный обмен, при этом они были выражены незначительно и не требовали отмены препарата или снижения дозы. В 2017 г. Huang и Cheng опубликовали большой обзор литературы и метаанализ, в котором показали, что нет связи приема изотретиноина с увеличением риска депрессии, более того, лечение изотретиноином приводит к улучшению психического состояния больных акне [15].

С целью уменьшения проявлений хейлита и ретиноидного дерматита, связанных с системным изотретиноином, показано применение крема на основе эктоина (перфэктоин). Он представляет собой новый класс продуктов для длительного увлажнения кожи. В основе — натуральный компонент эктоин, который обладает способностью к удержанию воды, формируя своеобразную водную мантию «эктоин-гидрокомплекс». Эктоин был выделен шведскими учеными и в креме присутствует в максимальной возможной на текущий момент концентрации 7%. Эктоин-гидрокомплекс обеспечивает длительное и выраженное увлажнение кожи и препятствует ее контакту с аллергенами и раздражающими веществами из окружающей среды. Также доказан защитный эффект от УФ-облучения, что важно при терапии изотретиноином.

H. Gollnik рекомендует снижать потенциальные побочные эффекты при общей терапии изотретиноином следующими методами: мыть лицо 1р/д мягкими очищающими средствами без мыла; наносить увлажняющие средства 2—3 р/д; использовать фотозащитные препараты с SPF 25—50 для минимизации риска развития гиперпигментных пятен и морщин; прием антигистаминных средств [3].

В 2001 г. для изотретиноина была запатентована новая форма, произведенная по технологии Lidose (Бельгия, представителем которой в РФ является препарат акнекутан). Внедрение новой формы было связано с тем, что изотретиноин относится к плохо растворимым соединениям и усваивается в пищеварительном тракте не полностью. Поэтому увеличение растворенной фракции изотретиноина повышает его усвояемость. Технология Lidose заключается в добавлении 2 дополнительных липофильных компонентов в состав препарата (гелюцир и спан), благодаря которым увеличивается растворенная фракция изотретиноина, и изотретиноин Lidose более полно усваивается в пищеварительном тракте относительно обычной формы изотретиноина. При этом его биодоступность увеличивается на 20%. В результате проведенных исследований было показано, что 8 мг изотретиноина Lidose (Акнекутан) эквивалентны 10 мг обычного

изотретиноина. А 16 мг изотретиноина Lidose (акнекутан) биоэквивалентны 20 мг обычного изотретиноина.

Изотретиноин в виде капсул, содержащих жидкие (полужидкие) липидные эксципиенты, был одобрен FDA и Минздравом Канады в 2012 г. и имеет те же показания, что и изотретиноин. Система Lidose обеспечивает необходимые условия для эффективного и быстрого всасывания заявленной в капсуле дозы лекарственного препарата в кишечнике [16]. К настоящему времени опубликован ряд исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность терапии изотретиноином Lidose при долгосрочном применении. В масштабном двойном слепом рандомизированном контролируемом 20-недельном клиническом исследовании с участием 925 пациентов в возрасте от 12 до 54 лет с тяжелыми, рецидивирующими акне подтверждена высокая эффективность растворимой основы Lidose [16]. Изотретиноин Lidose не связан с приемом пищи, препарат можно принимать натощак [8].

В заключение следует отметить, что увеличение биодоступности позволяет снижать рекомендованные разовые и курсовые дозы при терапии изотретиноином Lidose на 20%, по сравнению с изотретиноином в обычной форме выпуска (диапазон рекомендованных суточных доз для изотретиноина Lidose (акнекутан) составляет 0,4—0,8 мг/кг, курсовых доз — 100—120 мг/кг), что при сохранении одинаковой эффективности терапии, в итоге приводит к снижению риска развития нежелательных явлений.

Согласно инструкции, изотретиноин показан для лечения тяжелых форм акне и акне, не поддающихся другим видам терапии, однако в литературе имеются сообщения об эффективности препарата при других дерматозах.

В частности, работы по эффективности изотретиноина при розацеа периодически появлялись начиная с 1980-х годов. Препарат приводил к положительному результату в дозах 0,1; 0,3; 0,5; 1 мг/кг/д или 10 мг в течение 3—4 месяцев и более. Van Zuuuren и соавт. применяли изотретиноин при тяжелых формах розацеа и ринофиме, малые дозы изотретиноина (0,25 мг/кг/д) оказывали выраженный эффект на папуло-пустулезный субтип розацеа, трудно поддающийся терапии [17]. Терапевтический эффект при розацеа объясняется противовоспалительным, антиоксидантным, ангиогенным и антифибротическим действиями [18]. В 2012 г. были опубликованы результаты лечения изотретиноином Lidose (акнекутан) 21 больного папуло-пустулезным субтипом розацеа, у которых заболевание не поддавалось терапии традиционными средствами. Препарат назначали 1 раз в сутки в малых дозах — 0,2 мг/кг. Длительность терапии определялась не набором какой-либо курсовой дозы, а степенью выраженности клинического эффекта, и составила от 5 до 7 месяцев. Анализ полученных данных свидетельствовал о высокой эффективности изотретиноина в лечении папуло-пустулезного подтипа розацеа [19].

В связи с вышеизложенным изотретиноин (изотретиноин Lidose) был внесен в Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа [20].

Имеются также сообщения об эффективности изотретиноина при множественных бородавках лица (препарат нарушает дифференцировку кератиноцитов) [21]. По мнению Tietze и соавт., изотретиноин — самое эффективное средство для лечения декарвирующего фолликулита [22], препарат также назначают больным генерализованной кольцевидной гранулемой [23]. ■

Литература/References

1. Strauss J. Introduction. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 573—575.
2. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Evidence-based (S3). Guideline for the Treatment of Acne. Update 2016. *JEADV* 2016, 30: 1261—1268.
3. Gollnick H., Abanmi A., Al-Enezi M. et al. Managing acne in the middle east: consensus recommendation. *JEADV*, 2017; 31 (Suppl 7): 4—35.
4. Karlsson T., Vahlquist A., Kedishvili N., Törmä H. 13-cis-retinoic acid competitively inhibits 3 alpha-hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands. *Biochem Biophys Res Comm.* 2003; 303: 273—278.
5. Dispenza M., Wolpert E.B., Gilliland K.L. et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 2198—2205.
6. Lee J.W., Yoo K.H., Park K.Y. et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 1369—75.
7. Stein R. *Dermatology Daily* 9.01.2019.
8. Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 945—973.
9. Strauss J., Krowchuk D., Leyden J. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 651—663.
10. Thiboutot D., Dreno B., Abanmi A. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Am J Acad Dermatol* 2018, 78; 2: S.1—23.
11. Brzezinski et al. Adverse effects of isotretinoin. *Dermatologic therapy* 2017, DOI10.1111/dth.12483.
12. Tan J. A treatment for severe nodular acne. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1508—1516.
13. Zeitany A. High-dose isotretinoin has lower impact on wallets. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 175—176.
14. Fernandes J., Briggit Lee, Patel J. et al. Retrospective case series of isotretinoin outcomes for acne in 393 female patients at Baylor College of Medicine during 2012—2016. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 1219—1220.
15. Huang Yu-Chen, Cheng Ying-Chih. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 1068—76.
16. Laboratories S.M.B., Brussels, Belgium. Web site. Lidose. Available at: <http://www.smlab.be/index.php/formulation/lidose>. Accessed July 29, 2013.
17. Van Zuuuren et al. Low-Dose Isotretinoin: An Option for Difficult-to-Treat Papulopustular Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136, 1081—1083.
18. Thielitz E. Rosacea. Systemic therapy with retinoids. *Hautarzt* 2011; 62: 820—827.

19. Самцов А.В., Горбунов Ю.Г. Изотретиноин в лечении розацеа. Вестн дерматол 2012; 4: 102—104. [Samtsov A.V., Gorbunov U.G. Isotretinoine in the treatment of rosacea. Vestn Dermatol Venerol 2012; 4: 102—104 (Russia).]

20. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Аравийская Е.А., Самцов А.В. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Araviyskaya E.A., Samtsov A.V. Federal clinical guidelines.

Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised. and add. M.: Business Express 2016. 768 p. (Russia.)]

21. Kaur Y. et al. Evaluation of the efficacy and safety of oral isotretinoin versus topical isotretinoin in the treatment of plane warts: a randomized open. Int J Derm. doi:10.1111/ijd.13727.

22. Tietze J., Heppt M., Preusen A. Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans. JEADV 2015;8:1467.

23. Lukacs J., Schliemann S., Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare — a systematic review. JEADV 2015;9:1816.

Информация об авторе

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7 (812) 271-87-81, e-mail: avsamtsov@mail.ru

Information about the author

Aleksey V. Samtsov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S.M. Kirov Military Medical; tel.: +7 (812) 271-87-81, e-mail: avsamtsov@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/vdv1119>

Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза

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

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием с преимущественным поражением кожи. Наружная терапия — важное направление лечения таких больных. Нестероидные противовоспалительные средства на основе цинка пиритиона не обладают побочными эффектами, присущими глюкокортикостероидным препаратам, и могут быть им альтернативой. Оценку эффективности действия препаратов не всегда удобно проводить на человеке. Использование лабораторной модели заболевания позволяет изучать изменения клинических, гистологических и иммуногистохимических характеристик кожи при терапии топическими препаратами.

Цель. На лабораторной модели псориаза провести сравнительную оценку противовоспалительной эффективности скин-капа в сравнении с другими препаратами.

Материалы и методы. В эксперименте использовали инбредных мышей Balb/c в количестве 50 особей, рандомизированных на 5 групп. Формирование модели псориаза проводили имиквимодом, после чего мышам I группы выполняли эвтаназию с биопсией кожи. Мышам II группы наносили крем цинк пиритион активированный (скин-кап), III группы — крем пиритион цинка (цинокап), IV группы — крем бетаметазона дипропионат (акридерм) — 2 р/д — 14 дней. V группа находилась под наблюдением без терапии. Ежедневно проводили клиническую оценку по модифицированному индексу PASI (mPASI). На 29-й день исследования мышам II—V групп выполняли эвтаназию и получали биоптаты кожи, которые исследовали гистологическим (толщина эпидермиса, выраженность воспалительного инфильтрата) и иммуногистохимическим методами (Ki-67, CD3). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Исходное значение индекса mPASI было 7,2 [5,2—9,3]. Индекс mPASI в группе, получающей скин-кап, составил 1,8 [1,1—3,2], пиритион цинка — 2,9 [2,1—4,2] и бетаметазона дипропионат — 1,3 [1,0—3,1], что значительно ниже, чем в группе без терапии — 5,8 [5,0—6,8] ($p < 0,05$). При гистологическом исследовании у животных, получавших цинк пиритион активированный, наблюдалось более выраженное снижение толщины эпидермиса (в 2,7 раза), чем при использовании пиритион цинка (в 2 раза) и в то же время отсутствовали явления атрофии кожи, выявляемые при лечении бетаметазона дипропионатом. При иммуногистохимическом анализе показано наиболее значимое снижение пролиферативной активности эпидермиса и количества Т-лимфоцитов при использовании бетаметазона дипропионата и цинка пиритиона активированного.

Выводы. Установлено, что применение препарата скин-кап приводит к подавлению воспалительного процесса в коже, сравнимое по эффективности с сильным топическим глюкокортикостероидом. У скин-капа отсутствует атрофогенный эффект, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве длительно поддерживающего топического средства у больных псориазом при любой локализации высыпаний.

Ключевые слова: псориаз, наружная терапия, скин-кап, цинк пиритион, модель псориаза, имиквимод.

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. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза. 2020; 96 (2): 64—70.
<https://doi.org/10.25208/vdv1119>

Comparative study of anti-inflammatory activity of zinc pyrithion on a psoriasis laboratory model

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

Federal state budgetary educational institution of higher military education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Russian Ministry of Defense
Akademika Lebedeva str., bldg 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory disease with predominant skin lesions. External therapy is an important area of treatment for such patients. Non-steroidal anti-inflammatory drugs based on zinc pyrithione do not have side effects inherent in the glucocorticosteroid drug and can be an alternative to them. Evaluation of the effectiveness of drugs is not always convenient in humans. The use of laboratory models allows us to study changes in the clinical, histological and immunohistochemical characteristics of the skin during topical therapy.

Goal. On laboratory models of psoriasis, conduct a comparative assessment of the anti-inflammatory effectiveness of Skin-cap in comparison with other drugs.

Materials and methods. In the experiment, 50 Balb / c inbred mice were used, randomized to 5 groups. The formation of a model of psoriasis by listening to them, after which I perform euthanasia with a skin biopsy in mice. Group II mice are treated with activated zinc pyrithione cream (Skin-cap), group III - zinc pyrithione cream (Zinocap), group IV — betamethasone dipropionate cream (Akriderm) — 2 p/d — 14 days. Group V was monitored without therapy. The Clinical PASI Index (mPASI) score is given daily. On the 29 day of studies, group II-V mice undergo euthanasia and skin biopsies, which were examined histologically (epidermal thickness, severe inflammatory infiltrate) and immunohistochemical methods (Ki-67, CD3). The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The initial mPASI index value was 7.2 [5.2—9.3]. The mPASI index in the Skin-cap group was 1.8 [1.1—3.2], zinc pyrithione 2.9 [2.1—4.2] and betamethasone dipropionate 1.3 [1.0—3.1], which is significantly lower than in the group without therapy — 5.8 [5.0—6.8] ($p < 0.05$). A histological examination in mice receiving zinc pyrithione-activated showed a more pronounced decrease in the thickness of the epidermis (2.7 times) than with pyrithione zinc (2 times) and, immunohistochemical analysis showed the most significant decrease in the proliferative activity of the epidermis and the number of T-lymphocytes when using betamethasone and zinc pyrithione activated.

Conclusions. It was found that the use of the drug leads to the suppression of the inflammatory process in the skin, comparable in effectiveness with a strong topical glucocorticosteroid.

Skin-cap has no atrophogenic effect, which allows us to recommend this drug for the treatment of psoriasis patients with any localization of rashes.

Keywords: psoriasis, external therapy, skin-cap, zinc pyrithione, psoriasis model, imiquimod.

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

For citation: Alexander S. Zhukov, Vladislav R. Khairutdinov, Aleksey V. Samtsov. Comparative study of anti-inflammatory activity of zinc pyrithion on a psoriasis laboratory model. 2020; 96 (2): 64—70.
<https://doi.org/10.25208/vdv1119>

■ Псориаз — хроническое мультифакториальное иммуноопосредованное заболевание кожи. Ключевым звеном патогенеза считается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, приводящий к развитию хронического воспалительного процесса в эпидермисе и дерме.

Наружная терапия имеет большое значение для больных псориазом. При легкой степени тяжести ее получают больные в качестве монотерапии, а при среднетяжелом и тяжелом течении — как дополнительное лечение [1].

Современные алгоритмы наружной терапии псориаза предполагают использование топических глюкокортикостероидных (ГКС) и других противовоспалительных препаратов. Эффективность и безопасность ГКС хорошо известны, однако возникающие при длительном применении такие нежелательные явления, как развитие вторичной инфекции, атрофии кожи, телеангиэктазии, акнеформной сыпи, гипертрихоза, ограничивают длительность их применения. Кроме того, назначение ГКС препаратов при высыпаниях в области лица, половых органов и крупных складках кожи значительно повышает вероятность появления нежелательных явлений [2].

Приверженность местной терапии является ключевой проблемой при псориазе. Зачастую именно стероидофобия может приводить к снижению комплаентности и отсутствию эффекта от лечения, что сопровождается неудовлетворенностью терапией и низким качеством жизни пациента [3].

В связи с этим нестероидные противовоспалительные средства на основе цинка пиритиона могут быть альтернативой топическим ГКС препаратам в терапии псориаза [4].

Пиритион цинка обладает антибактериальными, противовоспалительными и антипролиферативными свойствами, в то же время на нормально делящиеся клетки не оказывает негативного действия. Установлена также способность цинка ингибировать выделение гистамина тучными клетками и уменьшать зуд кожи [5].

Для оценки эффективности топических препаратов на основе пиритиона цинка, сравнения их силы действия с ГКС и возможности развития нежелательных явлений весомый вклад могут внести экспериментальные работы на лабораторных животных. Они позволяют достаточно быстро моделировать проявления заболевания и в то же время менее строги в этических аспектах [6].

Особый интерес вызывает имиквимод-индуцированная модель, на которую приходится значительная доля исследований псориаза во всем мире. Это объясняется как доступностью условий для формирования модели, так и ее патогенетическим и морфологическим сходством с дерматозом.

Оценка противовоспалительной активности цинка пиритиона активированного и исследование наличия у него атрофогенного действия представляют научный и практический интерес.

Цель исследования. На лабораторной модели псориаза провести сравнительную оценку противовоспалительной эффективности скин-капа в сравнении с другими препаратами.

Материалы и методы исследования

В эксперименте использовали инбредных мышей Balb/c в количестве 50 особей. Формирование псориазиформного воспаления кожи проводили путем

ежедневного нанесения препарата имиквимод 1 раз в день в течение 14 дней — острая модель воспаления «Имиквимод индуцированный псориаз у мышей».

После индукции модели мышей рандомизировали на 5 групп по 10 особей (рис. 1). Мышам I группы на 15-й день провели эвтаназию с биопсией кожи. Мышам II группы наносили крем с цинком пиритионом активированным (скин-кап), III группы — крем с пиритионом цинка (цинкокап), IV группы — крем с бетаметазоном дипропионатом (акридерм) по 2 раза в день — 14 дней. Контрольная группа мышей (V) находилась под наблюдением без терапии.

Ежедневно проводили клиническую оценку тяжести воспаления кожи с помощью PASI-модифицированного индекса (mPASI). Определяли показатели: эритема, индурация, шелушение по пятибалльной шкале от 0 до 4.

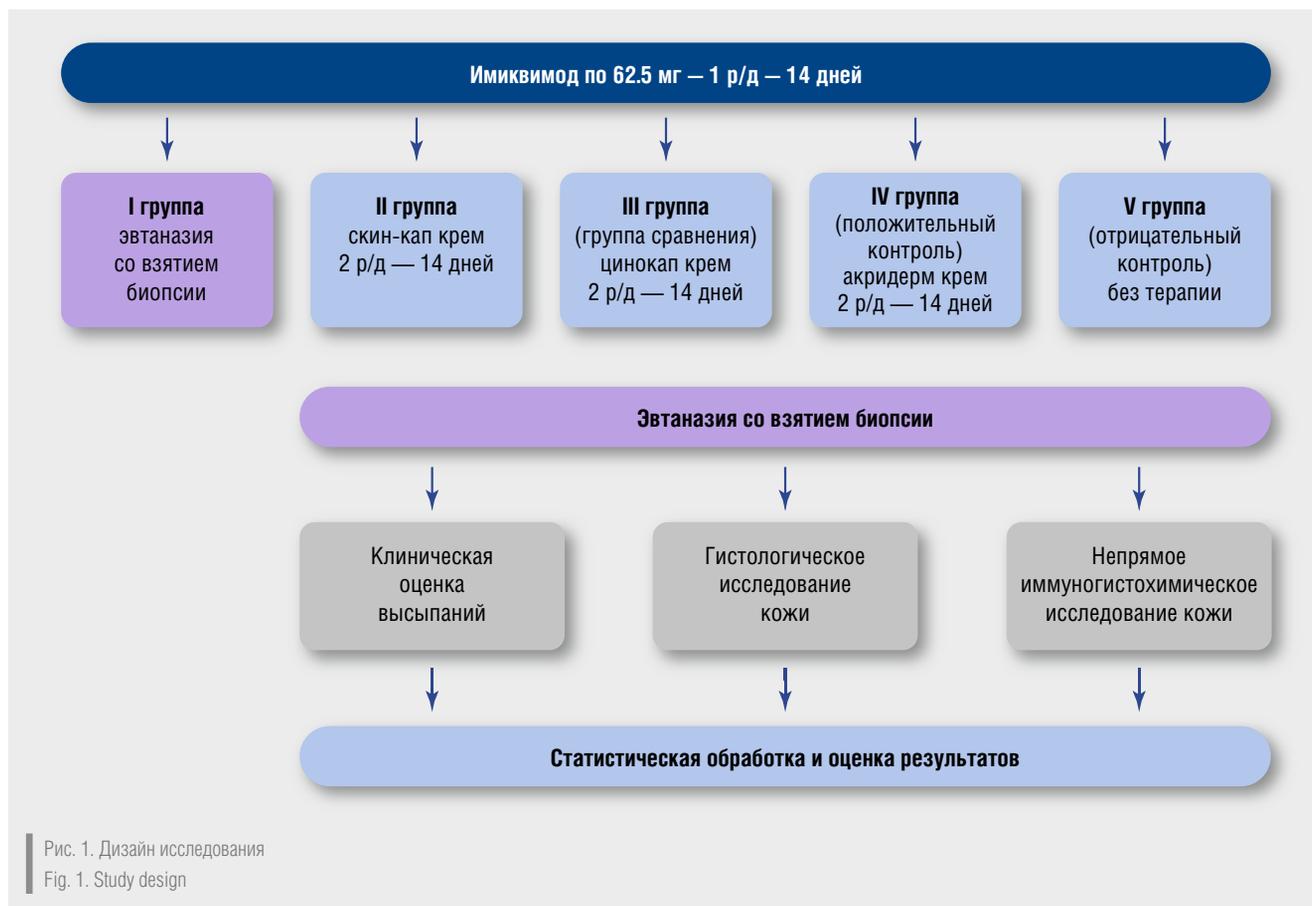
На 29-й день исследования мышам II—V групп проводили эвтаназию. С полученными биоптатами кожи выполняли гистологическое (толщина эпидермиса, выраженность акантоза, гиперкератоза и воспалительного инфильтрата) и иммуногистохимическое исследование (пролиферативная активность клеток эпидермиса — маркер Ki-67, содержание лимфоцитов — маркер CD3). Выраженность гистологических изменений оценивали по четырехбалльной шкале («-» — отсутствие признака, «+» — слабо выраженный, «++» — средней выраженности, «+++» — выраженный признак). Для определения количества окрашенных клеток при иммуногистохимическом исследовании анализировали 3 поля зрения при увеличении $\times 200$, выбранные с учетом наибольшего количества меченых клеток.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc). Для сравнения данных между группами применяли U-критерий Манна — Уитни. Достоверным считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

После индукции модели воспаления имиквимодом на коже мышей на 14-й день отмечалось формирование псориазиформных элементов. На 28-й день исследования в V группе клинические изменения были выражены значительно, во II, III — слабо (рис. 2) (табл. 1). В группе II, получающей цинка пиритион активированный, индекс mPASI был ниже, чем в группе III пиритиона цинк. При использовании глюкокортикостероидного препарата наблюдались наименьшие значения индекса mPASI, но статистически значимых различий в группах II (цинк пиритион активированный) и IV (бетаметазона дипропионат) не выявлено ($p > 0,05$).

При оценке гистологических изменений в I группе (имиквимод) наблюдались характерные для псориаза признаки: в эпидермисе акантоз и паракератоз, в верхних слоях дермы — лимфогистиоцитарный инфильтрат и расширение сосудов (рис. 2). В V группе выявлено частичное уменьшение этих проявлений. При применении бетаметазона дипропионата и цинка пиритиона активированного обнаружено наиболее значимое уменьшение толщины эпидермиса и выраженности лимфогистиоцитарного инфильтрата (табл. 2). В то же время при применении глюкокортикостероидного крема наблюдались начальные проявления стероидной атрофии кожи (гипотрофия клеток эпидермиса и дермы, сглаживание эпидермальных отростков), что не отмечалось в группе, получающей цинк пиритион активированный.



При иммуногистохимическом анализе проводили оценку площади экспрессии CD3+-клеток (маркер Т-лимфоцитов) и Ki67+ -клеток (маркер пролиферации) (табл. 3). Установлено, что в группе I (имиквимод) наблюдалось наиболее выраженное количество CD3+ -клеток.

На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение количества CD3+ -клеток в коже: наименьшее количество обнаружено в группе IV (бетаметазона дипропионат), далее — в нарастающем порядке: в группе II (цинк пиритион активированный) и группе III (пиритион цинка) (рис. 3). Выявлено, что уровень пролиферативной активности клеток кожи в группах, где применяли препараты (II, III, IV), значительно ниже, чем в группах без терапии (I, V) (рис. 4). При сравнении групп, получающих лечение, не обнаружено статистически значимых различий, но отмечено, что наиболее выраженное снижение пролиферативной активности наблюдалось в группе IV (бетаметазона дипропионат), затем — в группе II (цинк пиритион активированный) и наименьшее — в группе III (пиритион цинка) и V (наблюдение).

Обсуждение

На лабораторной модели псориаза нам удалось провести клиническую и патоморфологическую оценку противовоспалительного эффекта препарата скин-кап и сравнить его с другими топическими лекарственными средствами.

Экспериментальная модель заболевания позволяет проводить клиническое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование динамики изменений,

происходящих в эпидермисе и дерме в процессе терапии наружными препаратами [6].

В ходе исследования выявлено, что применение препарата цинка пиритиона активированного приводит к выраженному разрешению высыпаний, проявляющемуся в уменьшении эритемы, шелушения и индукции кожи. Противовоспалительный эффект скин-капа был сопоставим с галогенизированным глюкокортикостероидом, лишь незначительно уступая ему. Другой аналог — пиритиона цинк (цинокап) уступал по противовоспалительной активности.

Гистологическое исследование кожи в изучаемых группах показало, что все препараты вызывают уменьшение толщины кожи за счет значительного разрешения акантоза в эпидермисе. Отмечено, что в группе, получающей скин-кап, на 29-й день исследования гиперкератоз и лимфогистиоцитарный инфильтрат практически не наблюдались, как и в группе, получающей бетаметазона дипропионат. В то же время выявленные при лечении бетаметазона дипропионатом проявления стероидной атрофии кожи (истончение эпидермиса за счет уменьшения размеров кератиноцитов, сглаживание эпидермальных отростков) отсутствовали в группе пациентов, применяющих скин-кап.

Изучение результатов иммуногистохимического анализа кожи показало, что применение противовоспалительных препаратов приводит к нормализации скорости деления клеток эпидермиса. Наиболее выраженный эффект установлен при использовании бетаметазона дипропионата, почти такой же у скин-капа, менее выраженный — у пиритиона цинка (цинокап). Исследование уровня экспрессии

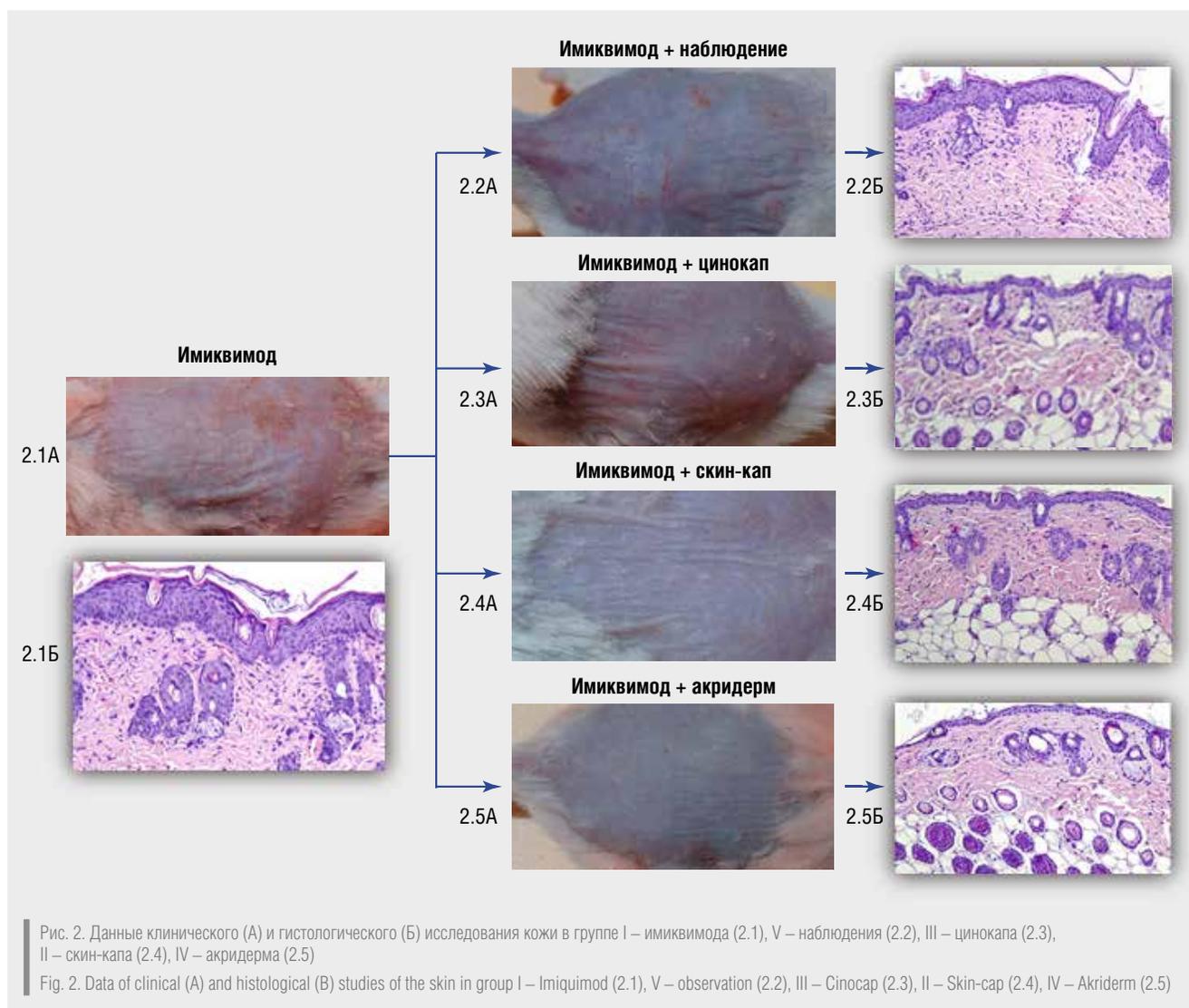


Таблица 1. Клиническая оценка тяжести изменения кожи в исследуемых группах
Table 1. Clinical assessment of the severity of skin changes in the study groups

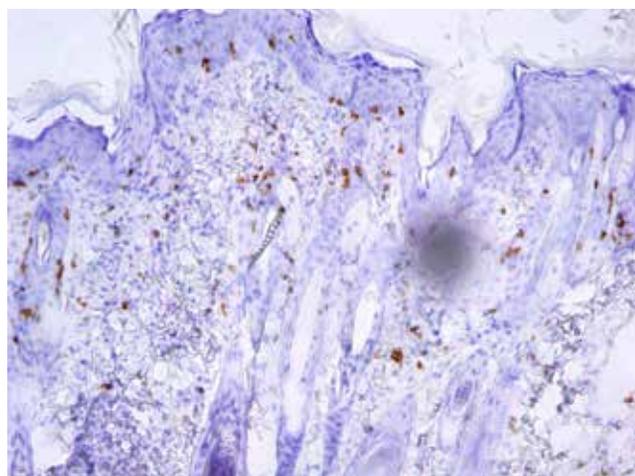
№	Препарат	Эритема	Индурация	Шелушение	mPASI
1	Имиквимод (И)	2,1 [1,5–2,6]	3,1 [2,1–3,6]	2 [1,2–2,3]	7,2 [5,2–9,3]
2	И+цинка пиритион активированный (скин-кап)	0,8 [0,5–1,2]	0,5 [0,3–0,9]	0,5 [0,2–0,8]	1,8 [1,1–3,2]
3	И+пиритион цинка (цинокап)	1,1 [0,9–1,7]	1,1 [0,8–1,6]	0,7 [0,4–0,9]	2,9 [2,1–4,2]
4	И+бетаметазона дипропионат (акридерм)	0,5 [0,3–0,8]	0,8 [1,0–1,9]	0 [0–0,2]	1,3 [1,0–3,1]
5	И+наблюдение	1,9 [1,4–2,5]	2,7 [2,1–3,5]	1,2 [0,9–1,8]	5,8 [5,0–6,8]

Таблица 2. Гистологические изменения кожи исследуемых групп
Table 2. Histological changes in the skin of the studied groups

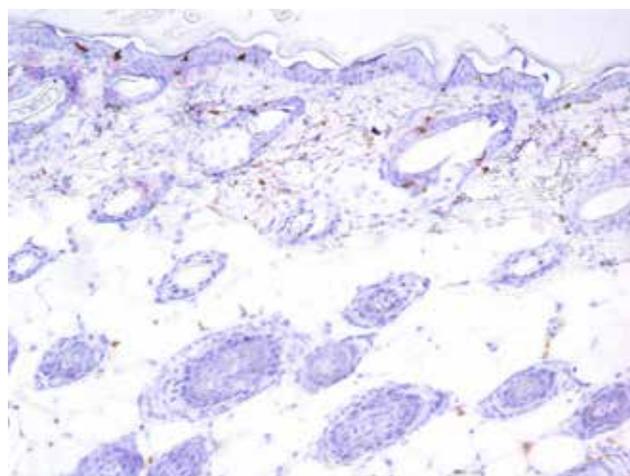
№	Препарат	Толщина эпидермиса, мкм	Акантоз	Гиперкератоз	Лимфогистиоцитарный инфильтрат
1	Имиквимод (И)	94 [84–108]	+++	+++	+++
2	И+цинка пиритион активированный	23 [16–26]	+	–	–
3	И+пиритион цинка	31 [25–37]	+	+	+
4	И+бетаметазона дипропионат	17 [14–21]	–	–	–
5	И+наблюдение	62 [55–71]	++	++	++

Таблица 3. Уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров
Table 3. Expression level of immunohistochemical markers

№	Группа	CD3+-клетки	Ki67+-клетки
1	Имиквимод (И)	45 [39–52]	92 [82–103]
2	И+цинка пиритион активированный	11 [8–16]	28 [22–34]
3	И+пиритион цинка	16 [12–19]	33 [27–39]
4	И+бетаметазона дипропионат	8 [2–13]	22 [16–29]
5	И+наблюдение	35 [30–43]	63 [56–69]

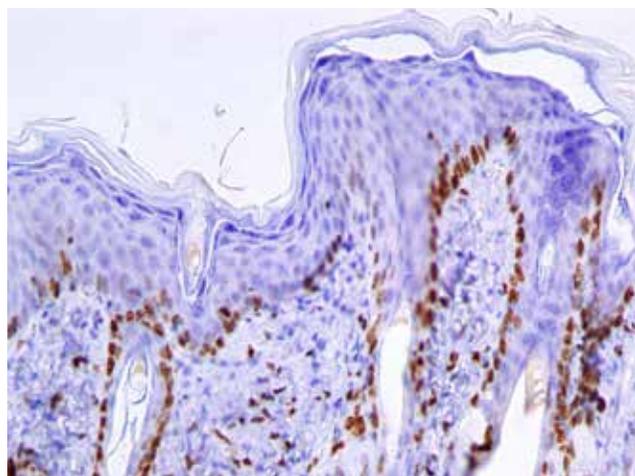


а

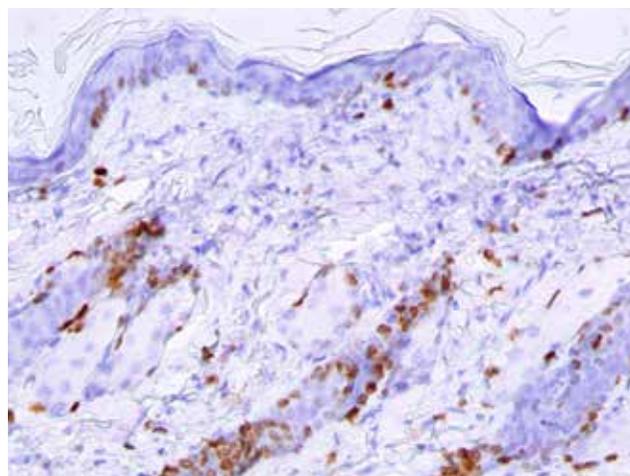


б

Рис. 3. Непрямое иммуногистохимическое исследование CD3+-клеток в коже на лабораторной модели псориаза до терапии (а), после терапии препаратом скин-кап (б)
Fig. 3. Indirect immunohistochemical study of CD3+ cells in the skin on laboratory model of psoriasis before therapy (a), after therapy with Skin-cap (b)



а



б

Рис. 4. Непрямое иммуногистохимическое исследование Ki-67+-клеток в коже на лабораторной модели псориаза до терапии (а), после терапии препаратом скин-кап (б)
Fig. 4. Indirect immunohistochemical study of Ki-67+ cells in the skin on laboratory model of psoriasis before therapy (a), after therapy with Skin-cap (b)

маркера CD3-лимфоцитов выявило сходную тенденцию, при использовании скин-капа наблюдалось четырехкратное снижение содержания Т-лимфоцитов в коже.

Применение препарата цинка пиритиона активированного при имиквимод-индуцированном псориазиформном воспалении сопровождается значительным уменьшением количества клеток-эффекторов воспаления, что приводит к снижению уровня воспаления и проявляется клиническим улучшением. При этом гибель клеток происходит по апоптотическому пути, что доказано как *in vitro*, так и *in vivo*, и не сопровождается дополнительным выбросом медиаторов воспаления из погибших клеток. Свойство пиритиона цинка активировать апоптоз определяется наличием в нем ионов цинка. Активации апоптоза кератиноцитов пиритионом цинка предшествует вы-

раженное противовоспалительное действие препарата, которое проявляется угнетением синтеза провоспалительных цитокинов лимфоцитами и кератиноцитами [5].

Выводы

В ходе проведенного экспериментального исследования на имиквимод-индуцированной лабораторной модели воспаления установлено, что применение препарата скин-кап приводит к подавлению воспалительного процесса в коже, сравнимое по эффективности с сильным топическим глюкокортикостероидом и превосходящее по силе действия его аналог.

Отсутствие атрофогенного эффекта на лабораторной модели псориаза позволяет предполагать сходные результаты при лечении человека.

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised. and add. M.: Business Express 2016. 768 p. (Russia).]
2. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. Монография. 2-е издание дополненное и переработанное. М.: ООО «ФАРМТЕК», 2014. 352 с. [Samtsov A.V. Acne and acneform dermatoses. Monograph. 2nd edition updated and revised. M.: PHARMTEC LLC, 2014. 352 p. (Russia).]
3. Heath M.S., Kolli S.S., Dowling J.R., Cline A., Feldman S.R. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Mar; 20 (4): 443–454.
4. Круглова Л.С., Петрий М.Н., Генслер Е.М. Оценка эффективности применения активированного пиритион цинка в терапии больных псориазом. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019; 18 (5): 616–623. [Kruglova L.S., Petriy M.N., Gensler E.M. Evaluation of the effectiveness of activated zinc pyrithione in the treatment of psoriasis patients. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2019; 18 (5): 616–623 (Russia).]
5. Фассахов Р.С. Пиритион цинка в комплексной терапии atopического дерматита: патогенетическое обоснование и результаты исследований. *Медицинский совет.* 2017; 20: 171–176. [Fassakhov R.S. Zinc pyrithione in the treatment of atopic dermatitis: pathogenetic rationale and research results. *Medical advice.* 2017; 20: 171–176 (Russia).]
6. Жуков А.С., Лавров Н.В., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Модели псориаза на лабораторных животных: современное состояние проблемы. *Иммунология.* 2019; 40 (2): 64–69. [Zhukov A.S., Lavrov N.V., Khayrutdinov V.R., Samtsov A.V. Models of psoriasis in laboratory animals: current status of the problem. *Immunology.* 2019; 40 (2): 64–69 (Russia).]

Информация об авторах

Жуков Александр Сергеевич — к.м.н., докторант кафедры кожных и венерических болезней, e-mail: doctor-vma@mail.ru, тел. +7-981-889-08-15
Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней, e-mail: haric03@list.ru
Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, e-mail: avsamtsov@mail.ru

Information about the authors

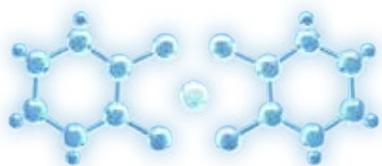
Alexander S. Zhukov — Cand. Sci. (Med.); Doctoral Student of the Department of Skin and Venereal Diseases; e-mail: doctor-vma@mail.ru, tel.: +7 (981) 889-08-15
Vladislav R. Khairutdinov — Dr. Sci. (Med.); Assoc. Prof.; Assoc. Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases; e-mail: haric03@list.ru
Alexey V. Samtsov — Dr. Sci. (Med.); Prof.; Head of the Department of Skin and Venereal Diseases; e-mail: avsamtsov@mail.ru



**ВОЗМОЖНО,
ВАШИ ПАЦИЕНТЫ
ОПИСЫВАЮТ СВОИ
ОЩУЩЕНИЯ
ПРИ ПСОРИАЗЕ
ТАК?**

СКИН-КАП: НОВЫЕ ОЩУЩЕНИЯ КОЖИ¹

СКИН-КАП СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ЗУДА, ВОСПАЛЕНИЯ, СУХОСТИ



**АКТИВИРОВАННЫЙ
ПИРИТИОН Zn**



В 50 РАЗ СТАБИЛЬНЕЕ, ЧЕМ СТАНДАРТНЫЙ ПИРИТИОН ЦИНКА²

Многообразие форм выпуска для любой локализации и характера поражений

■ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ псориаза www.skincap.ru

■ ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ над псориазом³

■ БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ по локализации поражений

115054, Москва, Дубининская ул., д. 57, стр. 1а, +7 (495) 544 51 54
Рег. номера: аэрозоль П N012231/03, крем П N012231/02, шампунь П N012231/01
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

1. Обновленные ощущения на коже по сравнению с ощущениями при отсутствии наружной терапии псориаза.

2. Стабильность в водных растворах по сравнению со стандартным соединением. Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», 2004 г.

3. Круглова Л. С. и соавт. Активированный пиритион цинка – возможность длительного контроля над псориазом. Клиническая дерматология и венерология, 2012; 1: 62.

SK_P_022019

ИНВАР



Адвантан®

для взрослых, детей и младенцев
с 4х месяцев для лечения
дерматита и экземы¹

- Быстрое начало действия и быстрое избавление от зуда и других симптомов^{2,3}
- Последняя оригинальная разработка среди топических стероидов, с высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности^{4,5}



Инструкция по медицинскому применению препарата эмульсии: себорейный дерматит, фотодерматит, солнечный дерматит, истинная экзема, микробная экзема, аллергический контактный дерматит, профессиональная экзема в глаза. **Показания к применению:** Атопический дерматит, истинная экзема, микробная экзема, аллергический контактный дерматит, профессиональная экзема в глаза. **Беременность и лактация:** Если польза превышает риск, препарат можно применять. **Дополнительно для беременных и кормящих:** не выявлено. **Условия отпуска:** без рецепта. **Информация для специалистов здравоохранения:** Адвантан® – сокращенная версия. **Действующее вещество:** ожог. **Противопоказания:** гиперчувствительность, туберкулез, сифилис и вирусные инфекции кожи, розacea, периоральный дерматит, депигментация, аллергические реакции. **Источники информации:** 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Адвантан®. 2. Garcia Ponte L, Ebert M. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Nov;26 Suppl 6:9-13. 3. Mensing H, Lorenz B. Experience with methylprednisolone aceponate (MPA) in patients suffering from acute and chronic eczema. Z Hautkrankh 1998; 73: 281-285. 4. Blume-Peytavi U, Wahn U. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:508-15. 5. Luger TA. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25(3):251-8.

Фармакодинамика: подавляет воспалительные и иммунные реакции. Длительность – до 12 нед у взрослых и до 4 нед у детей. **Фармакокинетика:** не выявлено. **Особые указания:** При наличии инфекционных осложнений необходимо использовать антибактериальную терапию. **Особые указания:** При наличии инфекционных осложнений необходимо использовать антибактериальную терапию. **Особые указания:** При наличии инфекционных осложнений необходимо использовать антибактериальную терапию.

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»
 Адрес: 123315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 2
 Тел.: +7(495) 789-11-60, e-mail: info.ru@leo-pharma.com
 www.leo-pharma.ru
 MAT-26998-07-2019