

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 96
№ 3
2020



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал
Т. 96, № 3, 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 г.

Адрес редакции

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

Менеджер по рекламе

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «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

Каримова 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. 3, 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 by "BEAN"

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

Editor-in-Chief

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

Deputy Editors-in-Chief

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

Executive Editor

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

Science Editors

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

Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)
Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)
Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)
Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)
Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)
Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg)
Lasse R. Braathen (Switzerland)
Jana Hercogova (Czech Republic)
Torello Lotti (Italy)
Jacek Szepietowski (Poland)
A. Ya. Rubins (Latvia)

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

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

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ОЛИСОВА О.Ю., АНПИЛОГОВА Е.М.
Системная терапия псориаза: от метотрексата
до генно-инженерных биологических препаратов

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПАТРУШЕВ А.В., САМЦОВ А.В., СУХАРЕВ А.В., МИНЧЕНКО А.А.,
МАМУНОВ М.В.
Новый индекс для оценки тяжести течения плоского лишая
в клинической практике

ХРЯНИН А.А., ШПИКС Т.А., РУССКИХ М.В., БОЧАРОВА В.К.
Оценка знаний студентов Новосибирска в вопросах профилактики
ВИЧ-инфекции и других ИППП

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПОНОМАРЕВ И.В., ТОПЧИЙ С.Б., ПУШКАРЕВА А.Е.,
АНДРУСЕНКО Ю.Н., ШАКИНА Л.Д.
Лечение врожденных меланоцитарных невусов у детей
двухволновым излучением лазера на парах меди

ХРЯНИН А.А., СТУРОВ В.Г., НАДЕЕВ А.П., БОЧАРОВА В.К.
Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19,
вызванной SARS-CoV-2

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КРАСНОВА Н.В., ЧЕРНОВА Т.А., АЛЕКСЕЕВА И.В., ГИМАЛИЕВА Г.Г.,
СИНИЦЫНА Л.Г., МИСЯКОВА Т.Ю.
Клинический случай синдрома Блоха — Сульцберга

СЕМЕНОВА В.Г., МАКАРОВА Л.Л., КАРАМОВА А.Э.
Узловатая эритема как лепрозная реакция

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

САМЦОВ А.В.
Новые технологии в комбинированной топической терапии акне

LITERATURE REVIEW

OLGA YU. OLISOVA, EKATERINA M. ANPILOGOVA
Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics

SCIENTIFIC RESEARCHES

ALEXANDER V. PATRUSHEV, ALEXEY V. SAMTSOV,
ALEXEY V. SOUKHAREV, ALEXANDER A. MINCHENKO,
MAXIM V. MAMUNOV
A new index to assess the severity of Lichen planus
in clinical practice

ALEKSEY A. KHRYANIN, TATYANA A. SHPIKS, MARIA V. RUSSKIH,
VALENTINA K. BOCHAROVA
Assessment of knowledge of Novosibirsk students in the prevention
of HIV Infection and other STIs

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

IGOR V. PONOMAREV, SERGEI B. TOPCHY,
ALEXANDRA E. PUSHKAREVA, YURY N. ANDRUSENKO,
LUDMILA D. SHAKINA
Treatment of congenital melanocytic nevus in infants and children by
a dual-wavelengths copper vapor laser

ALEKSEY A. KHRYANIN, VIKTOR G. STUROV,
ALEXANDER P. NADEEV, VALENTINA K. BOCHAROVA
Skin manifestations of a new coronavirus infection COVID-19 caused
by SARS-CoV-2

CLINICAL CASES

NADEZHDA V. KRASNOVA, TATYANA A. CHERNOVA,
IRINA V. ALEKSEEVA, GELIA G. GIMALIEVA, LARISA G. SINITSYNA,
TATIANA YU. MISYAKOVA
Clinical case of Bloch — Sulzberger syndrome

VIKTORIA G. SEMENOVA, LUDMILA L. MAKAROVA,
ARFENYA E. KARAMOVA
Erythema nodosum as Leprosy reaction

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

ALEXEY V. SAMTSOV
New technologies in topical acne therapy

7

27

34

43

53

63

68

75

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

ФИЗИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. П.Н. ЛЕБЕДЕВА

ЯХРОМА-МЕД

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ
ЛАЗЕРНЫЙ АППАРАТ

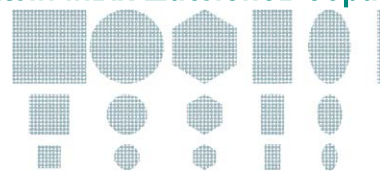


Двухволновый лазер: зелёное (511нм) и жёлтое (578 нм) излучение

Лазерное перо
со сканирующим устройством



16 различных шаблонов обработки



ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

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

тел: 8 (495) 851-06-09

www.yachroma.com



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

II полугодие 2020 года

в каталоге агентства
«Роспечать»

«Газеты. Журналы»

во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

<https://doi.org/10.25208/vdv1162>

Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов

Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М.

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
119435, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 4

Псориаз является одним из наиболее распространенных дерматозов и привлекает внимание ученых на протяжении не одного столетия. В обзоре представлены данные по всем системным препаратам, зарегистрированным к настоящему моменту в Российской Федерации для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза. Подробно рассмотрены аспекты механизма действия, эффективности и переносимости как базисных препаратов (метотрексат, циклоспорин, ацитретин), так и генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, устекинумаб, гуселькумаб, секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб) и малых молекул (тофацитиниб, апремиласт). Особый акцент сделан на важных нюансах генно-инженерной биологической терапии: явлении иммуногенности препаратов, выживаемости терапии и переключения в случае «ускользания» эффекта с одного препарата на другой. С появлением в арсенале дерматологов генно-инженерных биологических препаратов началась новая эпоха в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза. Стало возможным более безопасно добиваться полного очищения кожных покровов, что позволило значительно улучшить качество жизни пациентов. Однако ввиду неясной этиологии псориаза все еще не существует универсального средства, которое бы позволило излечить каждого больного, что обуславливает непрекращающееся проведение учеными всего мира многочисленных клинических испытаний в поиске новых, еще более эффективных и безопасных препаратов.

Ключевые слова: псориаз, системная терапия, генно-инженерные биологические препараты, малые молекулы.

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

Для цитирования: Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (3): 07–26. <https://doi.org/10.25208/vdv1162>

Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics

Olga Yu. Olisova, Ekaterina M. Anpilogova

First Moscow State Medical University (Sechenov University)
B. Pirogovskaya, 4, Moscow, 119435, Russia

Psoriasis is one of the most frequent chronic inflammatory skin diseases and it has been of interest to many scientists for ages. The review presents data on all systemic treatment options, that are to date officially registered in Russian Federation for moderate-to-severe psoriasis. Aspects of the mechanism of action, efficacy and tolerability of both basic drugs (methotrexate, cyclosporine, acitretin) and biologics (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, ustekinumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, netakimab) and small molecules (tofacitinib, apremilast) are considered in detail. Special emphasis is placed on the important nuances of biological therapy: immunogenicity, drugs' survival and switch due to lack of efficacy. Invention of biologics signified a new era of moderate-to-severe psoriasis treatment. It became possible to achieve complete clinical remission more safely, which significantly improved the quality of life of patients. However, due to the unknown etiology of psoriasis, there is still no universal remedy that would allow to cure every patient, this fact makes scientists from all over the world keep conducting numerous clinical trials to find even more effective and safe therapeutic options.

Keywords: psoriasis, systemic treatment, biological therapy, small molecules.

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

For citation: Olga Yu. Olisova, Ekaterina M. Anpilogova. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (3): 07–26. <https://doi.org/10.25208/vdv1162>

Введение

Псориаз — распространенный, генетически детерминированный аутоиммунный дерматоз. На данный момент в мире насчитывается около 125 миллионов человек, страдающих псориазом, причем показатели заболеваемости существенно разнятся в зависимости от климатогеографического региона: от 0,5% в странах Азии до 8% в Норвегии [1, 2].

На 67-й ассамблее Всемирной организации здравоохранения псориаз был признан неизлечимым, обезображивающим и инвалидизирующим заболеванием, ведущим к социальной дискриминации, стигматизации и развитию таких коморбидных состояний, как псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, психоэмоциональные нарушения. В докладе также было подчеркнуто, что многие люди вынуждены страдать псориазом вследствие ошибочно поставленного и не вовремя распознанного диагноза, а также неадекватного лечения и недостаточной доступности терапии [3].

Выбор метода и средства лечения псориаза зависит от степени тяжести заболевания. Так, при легкой степени процесса показана местная терапия синтетическим аналогом витамина D3, ингибиторами кальциневрина, топическими кортикостероидами, кератолитическими и разрешающими мазями. При среднетяжелом и тяжелом псориазе прибегают к назначению фототерапии (ПУВА, УФБ-311 нм, эксимерный лазер 308 нм) и системных препаратов. Вопрос о целесообразности назначения того или иного препарата строго регламентирован национальным руководством по лечению псориаза в каждой отдельной стране. Однако в целом международное сообщество сходится во мнении, что пациент является кандидатом на назначение системной терапии при поражении более 10% поверхности тела, при локализации процесса в «трудных» зонах (лицо, ладони, подошвы, половые органы, волосистая часть головы, ногти), а также при неэффективности фототерапии и местных средств [4]. Основным критерием определения степени тяжести псориаза в странах Европы принято считать индекс PASI (> 10 — тяжелое течение) [5], однако в США ему предпочитают более удобный в рутинном использовании индекс площади пораженной кожи (BSA): 5—10% соответствуют средней степени тяжести, 10% и более — тяжело протекающему процессу. В дополнение к PASI и BSA используют оценочную шкалу PGA, по которой 0 баллов соответствуют чистой коже, 1 — почти чистой коже, 2 — псориазу легкого течения, 3 — среднего течения, 4 — тяжелому течению псориаза [6].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен широкий выбор современных препаратов для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, что обусловлено актуальностью и сложностью поиска подходящего высокоэффективного препарата для каждого конкретного пациента. Так, согласно проведенному американскими учеными исследованию, куда вошли 1,7 миллиона пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в течение одного календарного года 807 тысяч (48%) из них прекратили лечение системными препаратами досрочно; 346 тысяч (20%) человек продолжали терапию, из них 81 тысяча прибегали к смене одного препарата на другой; 547 тысяч (32%) человек не получали лечения [7].

Базисная терапия среднетяжелого и тяжелого псориаза

Безусловно, появление биологических препаратов внесло существенные изменения во взгляды дерматологов на подходы к лечению псориаза. Тем не менее традиционные системные препараты (метотрексат, циклоспорин, ацитретин) продолжают занимать свою важную нишу в этом вопросе благодаря существенно более низкой стоимости по сравнению с появившимися относительно недавно биологическими препаратами. Кроме того, классические системные препараты по-прежнему являются терапией первой линии при среднетяжелом и тяжелом псориазе, и только при их неэффективности, плохой переносимости или невозможности применения рекомендовано прибегать к биологической терапии [8].

Наиболее часто назначаемым во всем мире базисным системным препаратом при псориазе является метотрексат (MTX). Он способен ингибировать синтез ДНК и РНК в активированных Т-клетках и кератиноцитах, оказывая антипролиферативный и иммуномодуляторный эффекты [9].

Эффективность MTX в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза была продемонстрирована немецкими дерматологами в многоцентровом исследовании METOP.

120 пациентов были рандомизированы на 2 группы: в первой ($n = 91$) назначались подкожные инъекции метотрексата в дозе 17,5 мг 1 р/нед, во второй группе ($n = 29$) — плацебо. С 16-й по 52-ю неделю все больные получали метотрексат. При недостижении PASI 75 в группе MTX + MTX и PASI 50 в группе плацебо + MTX доза была увеличена до 22,5 мг. На 52-й неделе PASI 75 был достигнут у 45% больных из MTX + MTX-группы и у 34% — в группе плацебо + MTX; PASI 90 и PGA 0/1 — у почти 28 и 40% участников из обеих групп соответственно. Таким образом, у пациентов, получавших MTX на протяжении 52 недель, PASI 75, 90 и 100 удалось достичь в 73, 45 и 18% случаев соответственно, PGA 0/1 — у 64% пациентов; у 14% пациентов (8/59) с псориатическим поражением ногтей наблюдалось полное очищение ногтевых пластин [10].

Британские ревматологи в исследовании TICOPA продемонстрировали высокую эффективность MTX в лечении псориатического артрита (ПсА). В течение 12 недель 206 пациентов получали MTX > 15 мг/нед. На 12-й неделе ACR20 был достигнут у 40,8%, ACR50 — у 18,8% и ACR70 — у 8,6% пациентов; MDA (минимальная активность заболевания) — у 22,4%; PASI 75 — у 27,2% [11].

К. Yap и соавт. [12] оценили эффективность применения MTX (7,5—15 мг/нед) в течение 12 недель при псориазе с ПсА ($n = 128$) и при псориазе без ПсА ($n = 107$). PASI 90 был достигнут у значительно меньшего количества пациентов с ПсА, чем у пациентов без ПсА на 8-й неделе (4 из 128 [3,1%] vs 12 из 107 [11,2%]) и на 12-й неделе (19 из 128 [14,8%] vs 27 из 107 [25,2%]). Кроме того, при наличии ПсА гораздо чаще развивались побочные эффекты: тошнота (12 из 128 [9,4%] vs 1 из 107 [0,9%]), расстройство ЖКТ (32 из 128 [25,0%] vs 13 из 107 [12,1%]) и гепатотоксичность (34 из 128 [26,6%] vs 16 из 107 [15,0%]).

Camilla Cabello Zurita с соавт. проанализировали эффективность MTX, назначавшегося 218 пациентам в период 2007—2014 гг. Из них 33,5% достигли PASI 75 на 12-й неделе, 34,9% — на 16-й, 44,7% на 24-й и 52,8%

на 48-й неделе терапии [13]. E. Ettwa и соавт. сравнили эффективность перорального и подкожного применения MTX. Ежедневно в первой группе пациенты получали препарат перорально, во второй — в виде подкожных инъекций в течение 12 недель. Стартовая доза составила 7,5—10 мг с ежемесячным повышением дозы на 2,5 мг до 12,5—15 мг/нед. PASI 90 был достигнут в 57,1% случаев инъекционного применения препарата и в 7,1% — *per os*. В течение 3 месяцев после лечения возобновление высыпаний произошло у пяти пациентов из первой группы и у троих — из второй [14].

Высокая эффективность, относительная простота использования и низкая стоимость сделали MTX одним из самых предпочитаемых системных препаратов у пациентов с псориазом. Однако проведенные долгосрочные исследования показали, что у 61—95% пациентов, получающих MTX, развиваются побочные эффекты. Препарат ингибирует пролиферацию здоровых клеток, что приводит к развитию нежелательных явлений, среди которых самым грозным является гематологическая токсичность (миелосупрессия, панцитопения, тромбоцитопения, лейкопения и мегалобластная анемия), иногда приводящая к летальному исходу. Наиболее часто встречается гепатотоксичность, риск которой возрастает при достижении кумулятивной дозы MTX > 3 г и/или потреблении алкоголя 100 г/нед, а также при наличии метаболического синдрома. Установлено, что печеночные ферменты повышаются у 23—33% пациентов [15]. К дозозависимым побочным эффектам относят расстройство ЖКТ, нарушения слизистой оболочки и кожных покровов [16]. Yap и соавт. изучили влияние однонуклеотидных полиморфизмов на эффективность терапии метотрексатом. Было обнаружено, что на 12-й неделе терапии MTX PASI 75 был достигнут у пациентов с генотипом TT rs10036748 в TNFAIP3 протеин-1, PASI 90 — с генотипами TT rs10036748 и TC/TT rs4112788 в LCE3D [17].

Циклоспорин (ЦсА) — мощный иммуносупрессант, применяемый в лечении псориаза с 1979 г. Образующий в результате связывания циклоспорина с циклофилином комплекс ингибирует кальциневрин, что приводит к блокаде сигнальных путей, связанных с фактором транскрипции и ядерным фактором активированных Т-клеток. Таким образом происходит снижение секреции большого числа провоспалительных цитокинов (в т.ч. ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-8, ИФН- γ) [18].

ЦсА назначается в дозе от 2,5 до 5 мг/кг/сут. Так, сообщается о быстром достижении клинического эффекта через 12—16 недель терапии у 80—90% пациентов. При приеме препарата в дозе 3 мг/кг/сут PASI 75 достигается у 50—70%, PASI 90 — у 30—50% пациентов [19].

Интересные результаты по эффективности и безопасности ЦсА продемонстрировали австралийские дерматологи из Мельбурна. По данным национального регистра псориаза, за период 2008—2019 гг. из 851 больного со среднетяжелым и тяжелым псориазом 405 (47,2%) получали ЦсА \leq 12 недель, 439 (52,8%) > 12 недель. В 62,8% случаев прием препарата был прекращен из-за отсутствия эффективности, в 36,8% — его токсичности, три пациента отказались от лечения из-за страха перед возможными побочными эффектами, еще один по причине планирования семьи. Интересно, что разница в схеме лечения тех, кто отметил неэффективность ЦсА, и тех, у кого развились побочные явления,

заклучалась лишь в длительности его приема: около 6 недель в первом случае и в среднем 14,9 недели — во втором. При этом 93,7% (797 человек) в дальнейшем перешли на биологическую терапию. Среди побочных эффектов наиболее часто отмечались гипертензия (14,3%), почечная недостаточность (8%), диарея (4,9%) и головная боль (3,1%). Важно отметить, что расстройство ЖКТ, утомляемость и головная боль возникали в первые 6 недель терапии, нефротоксичность — спустя 12 недель лечения, гипертензия регистрировалась на протяжении всего курса лечения [20].

Группа итальянских ученых во главе с F. Marsili провела многоцентровое наблюдательное исследование TRANSITION, куда вошли 196 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, за полгода до начала исследования получавшие ЦсА в течение минимум 12 недель. При сравнении PASI до и после курса ЦсА 77 пациентов (39,3%) были расценены как частичные (50% < PASI < 75%) или хорошие (75% < PASI < 90%) ответчики, 41 пациент (20,9%) — как неответчики (PASI < 50%) на терапию. В среднем после курса ЦсА PASI снизился с 15,28 до 4,5. 56 (28,6%) человек завершили лечение досрочно, из них 10,2% по причине его неэффективности, 3,6% — из-за плохой переносимости препарата [21].

Циклоспорин эффективен и при псориазическом артрите. Так, C. Salvarani и соавт. сообщают о положительном влиянии препарата на суставной синдром в дозе от 3 до 6 мг/кг/сут [22]. В исследовании H. Raffayova и соавт. разрешение кожных высыпаний было достигнуто у 65,5% больных через 21 неделю лечения, а существенное улучшение со стороны опорно-двигательного аппарата — через 10 недель [23].

Heydendael и соавт. сравнили эффективность циклоспорина с MTX: PASI 75 на 12-й неделе был достигнут у 71% пациентов, получавших циклоспорин (3 мг/кг/д), и у 60% пациентов, получавших MTX (15 мг/нед) [24]. Flytstrom и соавт. сообщают о редукции PASI на 72% при лечении циклоспорином и на 58% — MTX на 12-й неделе терапии [25]. Однако, по данным M. Gümüşel и соавт., циклоспорин уступает по эффективности MTX при псориазическом поражении ногтей: через 24 недели терапии средний процент редукции NAPSИ составил 43,3% при MTX в дозе 15 мг/нед, в то время как в группе, получавшей циклоспорин (5 мг/кг/д), — 37,2%. При этом наибольший терапевтический эффект MTX оказал на ногтевой матрикс, а циклоспорин — на ногтевое ложе [26].

Наиболее опасным побочным эффектом ЦсА, зависящим от длительности терапии, является нефротоксичность. Риск развития необратимых изменений функции почек гораздо выше при приеме препарата более 2 лет. Так, одно исследование продемонстрировало повышение уровня креатинина на 30% у 71% пациентов, получавших ЦсА в среднем в течение 4,5 года [27].

Для минимизации подобных рисков рекомендовано назначение интермиттирующих курсов до 12 недель: в таком случае нефротоксичность развивается только у 19—24% пациентов [28]. В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании 400 пациентов, получающих ЦсА по поводу псориаза в течение < 12 недель, были разделены на 2 группы, в первой из которых препарат был отменен резко, а во второй — доза снижалась постепенно на 1 мг/кг/нед до полной отмены. Среднее время возникновения рецидива составило в первой

группе 109 дней, во второй — 113 дней. Только 8% пациентов были вынуждены прервать терапию из-за развития гипертензии и повышения уровня креатинина [29].

Ацитретин — ретиноид второго поколения, способный подавлять экспрессию STAT1 и STAT3, вовлеченных в сигнальный путь JAK-STAT, уменьшая пролиферацию кератиноцитов и экспрессию ряда провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-17, он также снижает активность Th1 и Th17 и экспрессию ИФН- γ [30, 31].

В отличие от метотрексата и циклоспорина он не обладает иммуносупрессивным действием, что делает его препаратом выбора у иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ, гепатитом В/С (с нормальной функцией печени) или онкологическими заболеваниями в анамнезе. По результатам проведенных исследований ацитретин обладает меньшей эффективностью по сравнению с другими системными препаратами, поэтому оправданным является его применение в комбинации с фототерапией [32, 33].

Тем не менее S. Dogra и соавт. сообщают об эффективности монотерапии ацитретином в дозе 35 мг/д. Так, PASI 75 был достигнут на 12-й неделе терапии у 69% пациентов. В группах, где ацитретин был назначен в дозе 25 и 50 мг/д, PASI 75 отмечался у 47 и 53% пациентов соответственно [34].

Ацитретин является наиболее эффективным базисным системным препаратом в лечении генерализованного пустулезного псориаза [35]. В другом исследовании ацитретин в дозе 0,2—0,3 мг/кг/д, принимаемый в течение 6 месяцев, продемонстрировал не только значительное улучшение состояния кожных покровов при среднетяжелом и тяжелом вульгарном псориазе, но и снижение NAPS1 в среднем на 41% [36].

Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами ацитретина являются гиперостоз, гепатотоксичность, гиперлипидемия, миалгия, артралгия, сухость кожи, зуд и шелушение ладоней и подошв, алопеция. Кроме того, ацитретин обладает тератогенным эффектом, при этом наиболее опасным периодом считаются 3—6-я недели гестации, поэтому препарат противопоказан беременным женщинам. Кроме того, нужно соблюдать контрацептивные меры в период лечения и 2 года после его прекращения (в Германии — 3 года) [37].

В связи с тем, что псориаз является хроническим заболеванием, а все имеющиеся в арсенале врачей препараты оказывают только иммуномодулирующий эффект, для поддержания достигнутого клинического ответа необходимо их длительное применение. С учетом потенциальных рисков возникновения побочных эффектов и кумулятивной токсичности, ассоциированных с длительным приемом системных препаратов, необходимо в каждом конкретном случае оценивать соотношение риск-польза от терапии, а также индивидуальные особенности пациента.

Генно-инженерные биологические препараты, зарегистрированные в Российской Федерации для лечения псориаза

Серьезные побочные эффекты «традиционных» системных препаратов, а также значительный прогресс в понимании иммунопатогенеза псориаза привели к появлению концептуально нового вида терапии — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способных целенаправленно воздействовать на определенное звено патогенеза псориаза, препятствуя его развитию.

Ингибиторы ФНО- α

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α), также известный как кахектин и индукционный фактор дифференцировки, принадлежит к суперсемейству ФНО- α и состоит из более чем 20 белков. Он является ключевым плейотропным провоспалительным цитокином, участвующим в иммунном ответе организма, стимулируя продукцию белков острой фазы, В-клеток и, самое главное, активируя синтез других провоспалительных цитокинов, способствующих развитию псориаза [38]. Доказанное участие ФНО- α в патогенезе псориаза послужило толчком к разработке препаратов, способных подавлять функциональную активность этого цитокина.

Первый ингибитор ФНО- α , *инфликсимаб*, появился в 1998 г. в США для лечения болезни Крона. Он представляет собой моноклональное антитело IgG1 с человеческой последовательностью в неизменных сегментах и мышиной последовательностью в варьлируемых участках легких и тяжелых цепей. Псориаз официально вошел в перечень показаний к применению препарата в 2006 г. после проведения двух рандомизированных исследований — EXPRESS I [39] и EXPRESS II [40]. В первом исследовании приняли участие 378 пациентов из стран Европы и Канады. Участники были разделены на 2 группы: в первой назначался инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, во второй — плацебо. Внутривенные вливания совершались на 0, 2, 6-й неделях и затем каждые 8 недель до 46 недель. Спустя 10 недель от начала лечения PASI 75 и PASI 90 были достигнуты в первой группе у 80 и 57%, во второй группе — у 3 и 1% соответственно. На 24-й неделе у 82% принимавших инфликсимаб сохранялся PASI 75, у 58% — PASI 90. В плацебо-контролируемом исследовании EXPRESS II сравнивалась эффективность инфликсимаба в дозе 3 и 5 мг/кг. На 10-й неделе PASI 75 достигли 75,5% пациентов, получавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, и 70,3% получавших его в дозе 3 мг/кг. Редукция PASI на 90% отмечалась в 45,2% случаев при дозе 5 мг/кг и у 37,1% участников при дозе 3 мг/кг.

Отечественные дерматологи также сообщают о высокой эффективности инфликсимаба при среднетяжелом и тяжелом псориазе в дозе 5 мг/кг по стандартной методике. Так, А.А. Кубанову и соавт. удалось достичь PASI 90 у 78% пациентов уже на 14-й неделе терапии. При этом авторы отметили в целом хорошую переносимость препарата [41].

Влияние инфликсимаба на ПсА было продемонстрировано в многонациональном рандомизированном двойном слепом исследовании IMPACT, куда вошли 104 пациента, ранее принимавшие минимум один болезнь-модифицирующий препарат. Первая группа участников получала инфликсимаб по стандартной схеме, вторая — плацебо. К 16-й неделе ACR20 был достигнут у 65% в исследуемой группе и у 10% в группе контроля. Кроме того, в группе инфликсимаба ACR50 отмечался у 46% пациентов, ACR70 — у 29% [42].

Канадские ученые опубликовали данные об эффективности инфликсимаба в лечении ладонно-подошвенного псориаза [43]. Из 24 пациентов на 14-й неделе m-PPASI 75 и m-PPASI 50 были достигнуты у 33,3 и 66,7% соответственно. В среднем площадь поражения уменьшилась на 50,3% по сравнению с 14,3% в группе плацебо.

По результатам J. Barker и соавт., сравнивших инфликсимаб с метотрексатом в лечении среднетяжелого

и тяжелого псориаза у метотрексат-наивных пациентов, значительно более высокая эффективность была отмечена у инфликсимаба. Так, инфликсимаб назначался в дозе 5 мг/кг на 0, 2, 6, 14 и 22-й неделях 653 больным, метотрексат в дозе 15 мг в неделю с повышением до 20 мг на 6-й неделе — 215. PASI 75 на 16-й неделе был достигнут у 78% пациентов на инфликсимабе и у 42% получавших метотрексат. Среднее время достижения PASI 75 составило 46 дней при лечении инфликсимабом и 127 дней — метотрексатом. На 16-й и 26-й неделях PGA 0/1 отмечался значительно чаще в группе инфликсимаба: 76 и 73% vs 38 и 28%. Спустя 16 недель минимум один побочный эффект отмечался у 64% пациентов, получавших инфликсимаб, и у 63%, которым был назначен метотрексат. Среди побочных явлений в первом случае чаще всего встречались реакции на внутривенное введение препарата (9%), назофарингит (6%), головная боль (5%). При этом степень интенсивности реакций на инфузии препарата варьировалась: легкая в 3%, средняя в 5% и тяжелая в 3% случаев [44].

Адалимумаб — первое полностью человеческое рекомбинантное IgG1 моноклональное антитело, связывающееся с ФНО- α и блокирующее его взаимодействие с рецепторами p55 (TNFR1) и p75 (TNFR2). Сообщается, что действие адалимумаба на врожденный иммунитет, процессы пролиферации и дифференцировки эпидермиса начинается еще до изменений в приобретенном иммунитете [45]. По-видимому, быстрая эффективность препарата обусловлена редукцией фосфорилирования в р38-субъединице митоген-активированной протеинкиназы и последующим снижением экспрессии мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-17C и ИЛ-20 уже на 4-й день терапии адалимумабом [46].

Группа ученых из Японии провела многоцентровое проспективное исследование для оценки эффективности и безопасности различных схем применения адалимумаба при среднетяжелом и тяжелом псориазе [47]. Все участники были разделены на 4 группы: в первой группе пациенты получали адалимумаб в дозе 40 мг каждые 2 недели, во второй — 80 мг на 0-й неделе и затем 40 мг каждые 2 недели, в третьей — 80 мг каждые 2 недели и четвертая группа — плацебо. На 16-й неделе терапии PASI 75 был достигнут у 57,9% (22/38) в первой группе, у 62,8% (27/43) во второй, у 81% (34/42) — в третьей.

L. Cai и соавт. также сообщают о более высокой эффективности адалимумаба в дозе 40 мг каждые 2 недели с индукционной дозой 80 мг. 12-недельное двойное слепое исследование было проведено в китайской популяции. 338 пациентам проводились подкожные инъекции препарата, 87 попали в группу плацебо. На 12-й неделе PASI 75 отмечался у 77,8% пациентов в исследуемой группе, в группе плацебо — 11,5%. PGA 0/1 удалось достичь у 80,5% получавших адалимумаб [48].

Американские дерматологи пришли к нескольким выводам относительно вопроса дозировки препарата. В их многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) редукция PASI на 75% была достигнута у 53% пациентов, получавших адалимумаб в дозе 40 мг раз в 2 недели, и у 80% — при приеме 40 мг каждую неделю [49].

Крупное исследование было проведено A. Menter и соавт., участие в нем приняли 1212 человек. На 16-й неделе терапии PASI 75 отмечался у 71% (578/814) пациентов, принимавших адалимумаб в дозе 40 мг раз в 2 недели, и у 7% (26/398) из группы плацебо [50].

В масштабном, охватившем 28 центров Европы и Канады исследовании CHAMPION, в которое вошел 271 пациент со среднетяжелым и тяжелым псориазом, проводилось сравнение адалимумаба и МТХ. В течение 16 недель первая группа получала адалимумаб ($n = 108$; 80 мг п/к на 0-й неделе и затем 40 мг — 1 раз в 2 недели), вторая группа — МТХ ($n = 110$; 7,5 мг с постепенным увеличением до 25 мг/нед перорально), третья группа — плацебо. В результате PASI 75 был достигнут у 79,6% получавших адалимумаб, 35,5% — МТХ и у 18,9% — плацебо [51].

Эффективность адалимумаба в лечении псориазического артрита была продемонстрирована рядом ученых [52, 53]. По данным F. Van den Bosch и соавт. [54], из 415 участников их открытого исследования к 12-й неделе терапии ACR20, ACR50 и ACR70 был достигнут у 74, 51 и 32% соответственно. Средний NAPSI снизился на 44%. Об улучшении состояния ногтей при среднетяжелом и тяжелом псориазе сообщают также Elewski и соавт. [55]. Через 26 недель терапии NAPS1 75 был получен у 46,6% пациентов, получавших адалимумаб в дозе 40 мг раз в 2 недели. Опыликованы результаты применения адалимумаба в дозе 40 мг каждые 2 недели в комбинации с УФБ-терапией 311 нм по схеме трехразового облучения в неделю. J. Bagel [56] провел 24-недельное исследование на 20 пациентах со среднетяжелым и тяжелым псориазом. До лечения среднее значение PASI составило 17,0, BSA — 21,2, PGA — 3,5. Уже через 4 недели PASI 75 был достигнут у 50% пациентов. На 12-й неделе PASI 75 отмечался у 95% пациентов, PASI 90 — у 75%, PASI 100 — у 55%. Полученные результаты сохранялись в течение 12 недель наблюдения после окончания лечения.

По данным E.C. Понич и соавт. [57], результативной оказалась комбинация адалимумаба по стандартной схеме с фотодинамической терапией, которая проводилась пациентам, не достигшим PASI > 50 через 12 недель монотерапии препаратом. Проведение фототерапии раз в месяц на фоне продолжающихся инъекций адалимумаба позволило достичь PASI 75 у 62,5% и PASI 100 у 37,5% пациентов к 36-й неделе терапии.

Еще одним ингибитором ФНО- α является *этанерцепт*. Это рекомбинантный растворимый рецептор p75, сцепленный с частью Fc фрагмента человеческого IgG1 и способный инактивировать ФНО- α еще до его контакта с поверхностными рецепторами [58]. Одно из первых исследований эффективности препарата провели L. Leonardi и соавт. [59]. Всего было набрано 652 пациента, у 22% из которых помимо псориаза развился псориазический артрит. Среднее значение PASI составило 18,4, BSA — 28,7%. В первой группе этанерцепт назначался в дозе 25 мг в неделю, во второй — в дозе 25 мг 2 раза в неделю, в третьей — по 50 мг 2 раза в неделю. При оценке результатов на 12-й неделе PASI 75 был достигнут у 14, 34 и 49% пациентов из группы низкой, средней и высокой дозы соответственно. На 24-й неделе терапии PASI 75 отмечался у 25, 44 и 59% пациентов из трех групп соответственно. За все время проведения исследования наиболее частыми нежелательными явлениями были реакция в месте инъекции (17%), инфекция верхних дыхательных путей (13%) и головная боль (9%). 27 пациентов прекратили лечение вследствие развития побочных эффектов, 16 — из-за отсутствия положительного эффекта.

Группа ученых из США, Канады и западноевропейских стран провела многоцентровое исследование с участием 583 пациентов с тяжелым псориазом [60]. В первые 12 недель участникам рандомизировано назначался этанерцепт в дозе 50 мг 2 раза в неделю ($n = 194$) или 25 мг 2 раза в неделю ($n = 196$) и плацебо ($n = 193$). Следующие 12 недель все участники получали препарат в дозе 25 мг 2 раза в неделю. На 12-й неделе PASI 75 был достигнут у 49% участников в первой группе, 34% — у получавших этанерцепт по 25 мг 2 раза в неделю и у 3% — в группе плацебо. На 24-й неделе PASI 75 отмечался у 54% тех, чья доза была уменьшена с 50 мг до 25, у 45% тех, чья доза препарата не изменилась, и у 28% из бывшей группы плацебо.

Другую схему применения этанерцепта предложили P. Van de Kerkhof и соавт. [61]. Они назначали препарат в дозе 50 мг один раз в неделю. Спустя 12 недель терапии 37,5% из 142 пациентов достигли PASI 75, в группе плацебо — 2,2%. В открытой фазе исследования (с 12-й по 24-ю неделю) все пациенты получали этанерцепт в дозе 50 мг в неделю. К 24-й неделе PASI 75 был получен у 71,1% пациентов, продолжающих получать препарат, и у 44,4% из группы плацебо-этанерцепт. PGA 0/1 на 24-й неделе был достигнут у 64% в группе этанерцепт-этанерцепт и у 42% в группе плацебо-этанерцепт.

Часто этанерцепт применяют в сочетании с УФБ-терапией при его неэффективности в виде монотерапии. Канадские дерматологи провели рандомизированное исследование с участием 75 пациентов, не достигших PASI 90 за 12 недель монотерапии этанерцептом 50 мг/нед. Участники были поровну разделены на 2 группы. Еще 4 недели в первой группе пациенты продолжали получать назначенное ранее лечение, во второй группе была дополнительно назначена УФБ-терапия по схеме трехразового облучения в неделю. На 16-й неделе PASI 90 был достигнут у 42,9% в группе комбинированной терапии и у 3,4% получавших только этанерцепт [62].

C. De Simone и соавт. назначали этанерцепт в дозе 50 мг/нед в комбинации с УФБ-311 нм 3 раза в неделю в течение 8 недель и затем монотерапию этанерцептом еще месяц. В исследовании приняли участие 33 пациента со средним PASI $22,5 \pm 7,5$. На 4, 8 и 12-й неделе терапии PASI 75 был достигнут у 24,2, 66,7 и 81,8%; PASI 90 — у 8,0, 15,1 и 57,6%; PASI 100 — у 0, 6,0 и 24,2% пациентов соответственно. Побочные эффекты не отмечались [63].

Наиболее современный представитель семейства ингибиторов ФНО- α — *цертотализумаба пэгол* (ЦП), зарегистрированный в РФ для лечения ПсА в 2014 г. и среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза в 2018 г. Он представляет собой гуманизированный антиген-связывающий фрагмент моноклонального антитела, конъюгированного с полиэтиленгликолем, который связывает и нейтрализует растворимый трансмембранный ФНО- α и ингибирует передачу сигнала через TNFR1 и TNFR2 рецепторы [64]. В отличие от других ингибиторов ФНО- α ЦП не имеет в своем составе Fc-регион, что минимизирует такие потенциальные Fc-ассоциированные эффекты, как комплемент-зависимая цитотоксичность и антителозависимая клеточная цитотоксичность, а также препятствует проникновению ЦП через плацентарный барьер, что делает препарат единственным доступным к применению у беременных [65]. Кроме того, ЦП не вызывает апоптоза активированных лимфоцитов периферической крови и ингибирует ли-

пополисахарид-индуцированную продукцию цитокинов гораздо больше, чем другие ингибиторы ФНО- α , особенно этанерцепт [66].

Эффективность ЦП в сравнении с плацебо была проведена в двух многоцентровых исследованиях третьей фазы CIMPASI-1 ($n = 234$) и CIMPASI-2 ($n = 227$). Все пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 в 3 группы, где получали ЦП в дозе 400 мг или 200 мг раз в 2 недели (после стартовой дозы 400 мг) на 0, 2 и 4-й неделях или плацебо. На 16-й неделе PASI 75 был достигнут у большего числа пациентов, получавших препарат в дозе 400 мг, чем 200 мг (CIMPASI-1: 75,8%; CIMPASI-2: 82,6% vs CIMPASI-1: 66,5%; CIMPASI-2: 81,4%); равно как и PASI 90 (CIMPASI-1: 43,6%; CIMPASI-2: 55,4% vs CIMPASI-1: 35,8%; CIMPASI-2: 52,6%). Эти результаты сохранялись до 48-й недели наблюдения [67].

Еще в одном крупном исследовании третьей фазы CIMPACT ЦП сравнивали с плацебо и этанерцептом. 559 пациентов были рандомизированы по группам в соотношении 3:3:1:3 [68]. В первой и во второй группах ЦП назначался каждые 2 недели в дозах 200 и 400 мг (стартовая доза 400 мг) на 0, 2 и 4-й неделях, третья группа получала плацебо, четвертая — этанерцепт в дозе 50 мг 2 раза в неделю. На 12-й неделе PASI 75 был получен у 61,3% в первой группе и у 66,7% — во второй, 5% — у тех, кто получал плацебо; PASI 90: 31,2, 34 и 0,2% соответственно. На 16-й неделе PASI 75 отмечался у 68,2, 74,7, 3,8%, а PASI 90 — у 39,8, 49,1, 0,3% у пациентов, получавших ЦП 200, 400 мг и плацебо соответственно. В сравнении с этанерцептом большую эффективность продемонстрировал ЦП в дозе 400 мг ($p = 0,0152$).

Одним из основных рандомизированных двойных слепых исследований третьей фазы по безопасности и эффективности препарата при ПсА является RAPID-PsA [69]. После стандартной схемы индукции пациенты получали ЦП в дозе 200 мг каждые 2 недели или 400 мг раз в месяц. Интересно, что уже спустя неделю терапии ЦП более чем в 20% случаев был достигнут ACR 20, сохранявшийся до 216-й недели наблюдения. На 12-й неделе ACR 20 составил 58% при дозе ЦП 400 мг, 52% — 200 мг и 24% — плацебо. В целом к 24-й неделе показатели ЦП существенно превзошли плацебо: ACR 50: 42,1 vs 12,5%, ACR 70: 26,0 vs 4,4%, PASI 75: 61,3 vs 15,1%, PASI 90: 41 vs 5,8%.

Ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23

В 2009 г. в РФ для лечения среднетяжелого, тяжелого псориаза и ПсА был зарегистрирован препарат из другого класса ГИБП — *устекинумаб*. Это полностью гуманизированное моноклональное антитело, действующее против ИЛ-12p40, который является общей субъединицей ИЛ-12 и ИЛ-23. Таким образом препарат нейтрализует активность и ИЛ-12, и ИЛ-23, блокируя их взаимодействие с ИЛ-12R $\beta 1$, что приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A и ФНО- α [70].

Эффективность устекинумаба в лечении псориаза была изучена в двух крупных РПКИ PHOENIX-1 ($n = 766$) и PHOENIX-2 ($n = 1230$), где устекинумаб назначался при среднетяжелом и тяжелом псориазе в дозе 45 мг или 90 мг каждые 3 месяца после индукционной дозы на 0-й и 4-й неделях. В PHOENIX-1 на 12-й неделе PASI 75, PASI 90, PASI 100 были достигнуты у 67,1, 41,6, 12,5 (при дозе 45 мг) и 66,4, 36,7, 10,9% (при дозе 90 мг) пациентов соответственно; на 28-й неделе PASI 75,

PASI 90, PASI 100 были достигнуты у 71,2, 49,2, 20,8% (при дозе 45 мг) и 78,6, 55,6, 29,2% (при дозе 90 мг) пациентов соответственно [71]. Исследование PHOENIX-2 проводилось на базе 70 медицинских центров Северной Америки и Европы. Его отличительной особенностью была оценка интенсификации режима введения препарата, имевших частичный ответ на терапию. Так, частичный ответ ($50 < \text{PASI} < 75$) на 28-й неделе терапии отмечался у 22,7% пациентов в группе 45 мг и у 15,8% в группе 90 мг. Интересно, что эти пациенты имели более высокую массу тела и ранее без эффекта применяли минимум один системный препарат (стандартный или ГИБП). По дизайну исследования «частичные ответчики» с 28-й по 52-ю неделю стали получать устекинумаб в дозе 90 мг раз в 2 месяца. В результате PASI 75 у них был достигнут в гораздо большем числе случаев по сравнению с теми, кому устекинумаб назначался в той же дозе, но раз в 3 месяца (68,8 vs 33,3%) [72]. К 24-й неделе наблюдения PASI 75 сохранялся у 76,5% пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 мг, и у 78,6% — 90 мг; PASI 90 — у 50 и 55,5% соответственно [73].

Также устекинумаб напрямую сравнивался с этанерцептом. Как и в исследованиях PHOENIX, устекинумаб назначался в двух дозах: 45 мг ($n = 209$) или 90 мг ($n = 347$) каждые 12 недель. Группа этанерцепта ($n = 347$) получала его в дозе 50 мг 2 раза в неделю. На 12-й неделе PASI 75 был достигнут у 67,5% (при 45 мг), 73,8% (при 90 мг) пациентов. У тех, кто получал этанерцепт, PASI 75 был получен только в 56,8% случаев [74].

Благодаря своему механизму действия лечение устекинумабом позволяет добиться улучшения не только клинической картины тяжелого псориаза, но и активного ПсА. В работе Gottlieb и соавт. препарат продемонстрировал достижение ACR20 на 12-й неделе терапии у 42% пациентов, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 14%. Также были проведены исследования третьей фазы PSUMMIT-1 [75] и PSUMMIT-2 [76]. Целью первого было изучить эффективность устекинумаба у ФНО α -наивных пациентов, которые ранее безуспешно применяли только болезнь-модифицирующие препараты, в то время как в PSUMMIT-2 приняли участие пациенты, ранее не ответившие на терапию ингибиторами ФНО- α . В этих исследованиях устекинумаб назначался в таких же дозах, как и в PHOENIX. В PSUMMIT-1 ACR20 на 24-й неделе был получен у 42,4% пациентов, получавших устекинумаб по 45 мг, и у 49,5% из группы 90 мг (группа плацебо — 22,8%). В PSUMMIT-2 на 24-й неделе ACR20 отмечался у 43,7 и 43,8% пациентов в группе 45 и 90 мг соответственно (плацебо — 20,2%).

Данные о комбинированном применении устекинумаба и УФБ-311 нм опубликовали Л.С. Круглова и соавт. [77]. УФБ-311 нм по схеме пятиразового облучения в неделю (курс: 25—30 процедур) назначалась пациентам, у которых на 44—56-й неделях терапии устекинумабом (45 мг при массе тела < 100 кг и 90 мг при массе тела > 100 кг) отмечался «эффект ускользания» (в среднем PASI увеличился на 25% по сравнению с показателем на 12-й неделе). В результате комбинированной терапии PASI 75 был достигнут в среднем у 65% пациентов, редукция BSA составила в среднем 60% в сравнении с показателем на 44—56-й неделях. Аналогичные результаты были получены зарубежными учеными [78].

Ингибитор ИЛ-23p19

Совсем недавно, в мае 2019 г., в нашей стране был зарегистрирован гуселькумаб — полностью человеческое IgG1- λ моноклональное антитело, ингибирующее действие ИЛ-23, однако в отличие от устекинумаба он селективно связывается с его субъединицей p19 и поэтому не влияет на ИЛ-12. Прикрепляясь к p19-субъединице ИЛ-23, гуселькумаб не дает ему связаться со своим рецептором, блокируя ИЛ-23-ассоциированный сигнальный путь и тем самым предотвращая высвобождение провоспалительных цитокинов [79].

Эффективность гуселькумаба была изучена в двух многоцентровых исследованиях третьей фазы VOYAGE-1 ($n = 837$) и VOYAGE-2 ($n = 992$), где он применялся подкожно в дозе 100 мг на 0, 4-й неделе и затем каждые 8 недель [80, 81]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1:2 в VOYAGE-1 и 2:1:1 в VOYAGE-2 на тех, кто получал гуселькумаб 100 мг на 0, 4, 12 и 20-й неделях; плацебо на 0, 4, 12-й неделях и затем гуселькумаб 100 мг на 16, 20-й неделях; адалимумаб 80 мг на 0-й неделе, 40 мг на 1-й неделе и затем 40 мг раз в 2 недели до 24-й недели. По результатам обоих исследований гуселькумаб значительно превосходил по клинической эффективности не только плацебо, но и адалимумаб. Так, в VOYAGE-1 на 16-й неделе PASI 90 был достигнут у 73,3% в группе гуселькумаба, 2,9% в группе плацебо и у 49,7% получавших адалимумаб; IGA 0/1 у 85,1, 6,9, 65,9% соответственно; на 24-й неделе в группе гуселькумаба показатели IGA 0/1 и PASI 90 были выше, чем в группе адалимумаба: 85,1 vs 65,9% и 73,3 vs 49,7%, на 48-й неделе наблюдались аналогичные результаты: 80,5 vs 55,4% и 76,3 vs 47,9%. В VOYAGE-2 на 16-й неделе PASI 90 был достигнут у 70% в группе гуселькумаба, 2,4% в группе плацебо и 46,8% в группе адалимумаба; IGA 0/1 у 84,1, 8,5 и 67,7% соответственно. На 24-й неделе IGA 0, IGA 0/1, PASI 90 и PASI 100 были получены у 51,8, 83,5, 75,2, 44,2% пациентов, получавших гуселькумаб, и у 31,5, 64,9, 54,8, 26,6% пациентов из группы адалимумаба соответственно. К 52-й неделе в VOYAGE-1 и в VOYAGE-2 PASI 90 был достигнут у 78,9 и 80,1%, PASI 100 — у 46,6 и 50,5% пациентов соответственно. При этом к 100-й неделе PASI 90 сохранялся у 81,1 и 82,3%, PASI 100 — у 49 и 55,1% пациентов в VOYAGE-1 и в VOYAGE-2 соответственно.

L. Ferris и соавт. опубликовали результаты многоцентрового РПКИ третьей фазы ORION [82]. Все участники были рандомизированы на 2 группы. Первая ($n = 62$) получала гуселькумаб 100 мг на 0, 4, 12, 20 и 28-й неделях; вторая ($n = 16$) — плацебо на 0, 4, 12-й неделях, затем гуселькумаб на 16, 20, 28-й неделях. Уже на 16-й неделе у принимавших гуселькумаб пациентов IGA 0/1 отмечался в 80,6% случаев, IGA 0 в 56,5%, PASI 90 в 75,8%, PASI 100 в 50%.

Японские дерматологи провели исследование, в котором сравнили эффективность подкожных инъекций гуселькумаба в дозе 100 и 50 мг с плацебо, проводимых по стандартной методике [83]. На 16-й неделе более выраженный клинический эффект отмечался в группах гуселькумаба 100 и 50 мг по сравнению с плацебо: IGA 0/1, PASI 75, PASI 90 составили 92,3, 89,2, 70,8 vs 88,9, 84,1, 69,8 vs 7,8, 6,3, 0% соответственно.

Об эффективности гуселькумаба в лечении ПсА на основании результатов многоцентрового РПКИ сообщили A. Deodhar и соавт. [84]. Пациенты со средне-

тяжелым псориазом и активным ПсА были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения 100 мг гуселькумаба по стандартной схеме или плацебо. На 24-й неделе терапии ACR20 был достигнут у 58% пациентов из первой группы (58/100) и 18% из группы плацебо (9/49).

Ингибиторы ИЛ-17

В настоящее время еще одним широко и успешно применяемым классом ГИБП являются ингибиторы ИЛ-17. Их эффективность обусловлена важной ролью этого цитокина в патогенезе псориаза. ИЛ-17 ингибирует апоптоз нейтрофилов в верхнем слое эпидермиса, усиливает ангиогенез в псориатической бляшке и индуцирует экспрессию других провоспалительных цитокинов, провоцирующих обострение псориаза (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, CCL20) [85].

Секукинумаб — ингибитор ИЛ-17А, зарегистрированный в РФ в 2016 г. На сегодняшний день проведено более 100 клинических исследований секукинумаба, продемонстрировавших значительную эффективность препарата в лечении псориаза средней и высокой степени тяжести. Одними из первых были ERASURE ($n = 737$) и FIXTURE ($n = 1305$). В ERASURE пациенты были рандомизированы в равной пропорции на 3 группы: секукинумаб в дозе 300, 150 мг на 0, 1, 2, 3, 4-й неделях и затем каждые 4 недели и группа плацебо. В FIXTURE в исследование была добавлена еще одна, четвертая группа участников, получавшая этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю. Спустя 12 недель терапии в первом исследовании PASI 90 и PASI 100 в трех группах составили 59,2% (145/245), 28,6% (70/245) vs 39,1% (95/243), 12,8% (31/243) vs 1,2% (3/246), 0,8% (2/246) соответственно; в четырех группах второго исследования: 54,2% (175/323), 24,1% (78/323) vs 41,9% (137/327), 14,4% (47/327) vs 1,5% (5/324), 0% (0/324) vs 20,7% (67/323), 4,3% (14/323) соответственно. Кроме того, при возобновлении прерванного лечения PASI 75 достигался к 12—16-й неделям у более чем 90% пациентов, получавших секукинумаб в дозе 300 мг [86].

J. Bagel и соавт. опубликовали данные CLARITY, где эффект подкожных инъекций секукинумаба ($n = 550$) в дозе 300 мг сравнивали с инъекциями устекинумаба ($n = 552$) 45 мг (при m тела < 100 кг) и 90 мг (при m тела > 100 кг) по стандартным схемам [87]. Изначально средний PASI в первой группе составлял $20,8 \pm 9,0$, во второй группе — $21,3 \pm 9,2$; к 12-й неделе терапии PASI 90 был достигнут у 66,5 vs 47,9%, IGA 0/1 у 72,3 vs 55,4% пациентов соответственно.

Опыт применения секукинумаба накоплен и у отечественных дерматологов. Так, сообщается о достижении PASI 90 и PASI 100 через 12 недель от начала терапии у 40 и 30% пациентов соответственно, при начальных показателях PASI в среднем $33,65 \pm 7,30$. Кроме того, наблюдалась значительная редукция NAPS: с $17,05 \pm 1,40$ до $4,6 \pm 1,2$ на 20-й неделе терапии [88].

K. Reich и соавт. в РПКИ TRANSFIGURE изучили эффективность секукинумаба в лечении псориатического поражения ногтей. Улучшение по индексу NAPS: составило 45, 38 и 11% в группе 300, 150 мг и плацебо на 16-й неделе; 63,2, 52,6 и 52,6% на 32-й неделе соответственно [89].

Согласно исследованию SCULPTURE Extension [90], у пациентов, получавших секукинумаб в дозе 300 мг по стандартной схеме, к концу 1-го года PASI 75,

PASI 90, PASI 100 были достигнуты у 88,9, 68,5 и 43,8% пациентов соответственно. К 5-му году наблюдений ответов PASI 75 сохранялся у 88,5%, PASI 90 — у 66,4%, PASI 100 — у 41% пациентов.

Кроме того, по мнению E. Stebut и соавт., при приеме секукинумаба улучшается состояние эндотелия и имеется тенденция к снижению инсулина и атерогенных фракций липидов плазмы [91].

Еще один представитель группы ингибиторов ИЛ-17А — *иксекизумаб*. Это гуманизованное моноклональное антитело IgG4-к, обладающее способностью снижать экспрессию не только ИЛ-17, но также ИФН- γ , ИЛ-22, ИЛ-23 и ряда других цитокинов. Препарат был одобрен Минздравом РФ для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза в ноябре 2018 г., а в апреле 2019-го в перечень показаний вошел и псориатический артрит (ПсА). Стандартная схема применения препарата подразумевает подкожное введение, начиная со стартовой дозы 160 мг на 0-й неделе, затем 80 мг каждые 2 недели в течение 3 месяцев, далее — поддерживающая доза 80 мг каждые 4 недели [92].

Наиболее значимыми исследованиями по эффективности и безопасности иксекизумаба являются многоцентровые РПКИ UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3, в которых приняли участие 3866 пациентов из 21 страны. 1169 пациентов получали иксекизумаб по методике 80 мг каждые 2 недели, 1165 пациентов — по методике 80 мг каждые 4 недели, 740 пациентов получали этанерцепт и 792 пациента вошли в группу плацебо. Средний возраст пациентов составил 46 лет, при этом в основном это были представители белой расы (93%), преимущественно мужчины (68%) с длительностью заболевания в среднем около 19 лет. Далее 55% пациентов получали терапию базисными препаратами, 26% — биологическими, и еще 44% назначалась фототерапия. На момент начала исследования средний PASI равнялся 20, среднее значение BSA составляло 27%. Уже на 12-й неделе терапии более высокая эффективность была продемонстрирована у больных, получавших иксекизумаб каждые 2 недели: PASI 75 был достигнут у 90% участников, PASI 90 — у 70%, PASI 100 — у 40%. По данным исследования UNCOVER-3, к 108-й неделе высокий ответ сохранялся у большинства пациентов. Так, PASI 90 по-прежнему отмечался у более чем 70%, а PASI 100 — у более чем 50% пациентов [93].

A. Chiricozzi и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования, куда вошли 110 пациентов, получавших иксекизумаб в течение минимум 24 недель [94]. Уже на 4-й неделе терапии отмечалась значительная редукция PASI: в среднем с $14,3 \pm 5,8$ до $4,9 \pm 4,2$. На 12 и 24-й неделях среднее значение PASI составило $1,9 \pm 2,9$ и $0,9 \pm 1,6$ соответственно. Спустя 24 недели PASI 75, 90 и 100 был достигнут у 90, 72 и 57% пациентов соответственно. Заметное снижение DAS у пациентов с ПсА отмечалось уже на 4-й неделе (с $4,6 \pm 5,1$ до $2,5 \pm 3,9$), к 12-й и 24-й неделе достигнув $2,1 \pm 1,2$ и $1,4 \pm 0,9$ соответственно.

Интересны прямые сравнительные исследования иксекизумаба с другими ГИБП. В 52-недельном РПКИ IXORA-S проводилось прямое сравнение между иксекизумабом ($n = 136$) и устекинумабом ($n = 166$). При оценке результатов лечения на 52-й неделе лечения у 59% пациентов, получавших устекинумаб ($n = 98$), был достигнут PASI 90, у 35,5% ($n = 59$) — PASI 100; в группе иксекизумаба PASI 90 и PASI 100 отмечались

у 76,5% ($n = 104$) и 52,2% ($n = 71$) соответственно. sPGA 0/1 и sPGA 0 были достигнуты у 65,1 и 36,1% пациентов на устекинумабе и у 82,1 и 36,1% на иксекизумабе. Среди побочных эффектов наиболее часто встречались инфекции дыхательных путей (64,5% в группе устекинумаба и 61,5% в группе иксекизумаба), кандидоз (1,8 и 2,2%) и местные реакции на инъекции (1,2 и 16,3%), однако это не привело к досрочному прекращению лечения ни в одном из случаев [95].

В IXORA-R эффективность иксекизумаба сравнивали с гуселькумабом. Все пациенты были поделены на 2 группы: первая получала гуселькумаб ($n = 507$), вторая — иксекизумаб ($n = 520$). На 12-й неделе терапии PASI 100 был достигнут у 25% ($n = 126$) пациентов в первой группе и у 41% ($n = 215$) во второй; нулевое значение sPGA — у 42% ($n = 218$) пациентов, получающих иксекизумаб, и у 25% ($n = 128$) получающих гуселькумаб. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей (по 7% в обеих группах) и местные аллергические реакции на инъекции (3% в первой и 13% во второй группе) [96].

Е. Herrera-Acosta и соавт. сопоставили иксекизумаб ($n = 29$) с секукинумабом ($n = 59$) в ретроспективном одноцентровом исследовании [97]. На 12-й неделе терапии эффективность препаратов практически не отличалась: PASI 75, 90 и 100 были достигнуты у 80,7, 57,9 и 42,1% пациентов на секукинумабе и у 83,3, 58,3 и 41,7% пациентов на иксекизумабе соответственно. На 52-й неделе PASI 100 отмечался в 42,4 и 41,4% случаев, однако показатели PASI 75 и PASI 90 были значительно выше в группе иксекизумаба (75,9 и 62,1% vs 64,4 и 49,2%). Непрямые сравнения двух препаратов с поправкой на сопоставимость продемонстрировали более высокую частоту ответов PASI 90 и PASI 100 на 12-й неделе применения иксекизумаба [98].

Эффективность иксекизумаба в лечении псориазического артрита была также продемонстрирована в исследованиях SPIRIT-P1 [99] и SPIRIT-P2 [100]. Пациенты с ПсА были разделены на 2 группы: после иницирующей дозы в 160 мг в первой группе иксекизумаб назначался в дозе 80 мг каждые 4 недели, во второй — каждые 2 недели. Всего в исследованиях приняли участие 679 человек. Из них у 60% отмечался энтезит, у 23% — дактилит. К 24-й неделе терапии явления энтезита уменьшились на 39% в первой группе, на 35% во второй группе и на 21% в группе плацебо, дактилита — на 78, 65 и 24% соответственно.

В 2019 г. был официально зарегистрирован первый оригинальный отечественный генно-инженерный биологический препарат, ингибирующий ИЛ-17, — *нетакимаб*. Он был создан на основе тяжелых VHH-цепей иммуноглобулинов ламы, впоследствии почти полностью гуманизированных, за исключением чужеродных участков в CDR-регионах, что обеспечивает высокую силу связывания препарата с ИЛ-17. Для снижения риска развития иммуногенности к гуманизированным тяжелым цепям были добавлены человеческие легкие цепи Ig, а также модифицирована структура Fc-фрагмента антитела. Кроме того, в 4 раза было увеличено сродство нетакимаба к неонатальному Fc-рецептору. Это позволяет нетакимабу дольше находиться в организме пациента, что делает возможным уменьшение дозы и частоты введения препарата.

Эффективность и безопасность нетакимаба была изучена в международных открытых исследованиях второй и третьей фазы BCD-085-2 [101], BCD-085-2-ext [102], PLANETA (BCD-085-7) [103], в которых приняли участие в общей сложности более 300 человек. В первом исследовании пациенты были рандомизированы на 4 группы: первая получала нетакимаб в дозе 40 мг ($n = 26$), вторая — 80 мг ($n = 26$), третья — 120 мг ($n = 25$) и четвертая группа — плацебо ($n = 26$). Препарат вводился подкожно на 0, 1, 2-й неделях, а затем на 4, 6, 8, 10-й неделях. На 12-й неделе PASI 75 был достигнут у 80% пациентов, получавших нетакимаб в дозе 40 мг, 83,3% в дозе 80 мг, 92,68% в дозе 120 мг и 23,08% из группы плацебо. При этом не было зафиксировано ни одного серьезного побочного эффекта, который бы мог явиться причиной досрочного выбывания пациентов из исследования. Целью BCD-085-2-ext было изучить эффективность, безопасность и иммуногенность нетакимаба при длительной терапии. В исследовании был проанализирован 101 пациент, завершивший BCD-085-2. Тем, у кого в ходе предыдущего исследования был достигнут PASI 50 и больше, препарат назначался в дозе 80 мг один раз в 2 недели до 12-й недели; если PASI 50 не был достигнут, нетакимаб назначался в дозе 120 мг по той же схеме. На 12-й неделе пациенты, достигшие PASI 100, продолжили получать препарат в той же дозе, но уже раз в 4 недели; при недостижении PASI 100 назначенная схема сохранялась. К 38-й неделе терапии PASI 75, PASI 90, PASI 100 достигли 98,02, 90,1 и 58,42% соответственно. Среди нежелательных явлений наиболее часто встречались лимфоцитоз, повышение АСТ, АЛТ и непрямого билирубина, а также повышение артериального давления. Они имели легкую или умеренную степень и не послужили причиной для прекращения терапии. За время проведения BCD-085-2 и BCD-085-2-ext не было выявлено ни одного случая формирования связывающих АТ к нетакимабу. Финальные результаты 154-недельного исследования BCD-085-7 PLANETA еще не опубликованы, однако уже полученные данные за первые 12 недель терапии демонстрируют высокую эффективность препарата: PASI 75 был достигнут у 77,65% получавших 120 мг один раз в 2 недели и у 83,3% — 120 мг один раз в 4 недели соответственно.

Основные нюансы генно-инженерной биологической терапии

Помимо PASI, BSA и PGA еще одним значимым показателем эффективности проводимой терапии является дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). Пациенты с псориазом испытывают не только физические, но и психологические страдания. Так, по данным международного исследования, 84% пациентов сообщают о сложностях в деловой и личной жизни, нарушениях эмоционального состояния, а также об унижении и социальной дискриминации [104]. Почти половина пациентов с псориазом ощущают себя сексуально непривлекательными [105]. Более 30% страдают депрессией и чувством тревоги независимо от степени тяжести псориаза [106]. Кроме того, по сравнению с другими хроническими заболеваниями при псориазе пациенты гораздо чаще претерпевают бракоразводные процессы [107]. Улучшение качества жизни пациентов напрямую зависит от степени очищения кожи от высыпаний. Так, по результатам проведенного

P. Mattei и соавт. исследования, при редукции PASI < 50% показатель ДИКЖ в среднем снижается на 5,17, от 50 до 75% — на 6,12, при достижении PASI > 75% редукция ДИКЖ составляет 9,36 [108].

Американские специалисты изучили ожидания пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом относительно быстроты достижения клинического ответа на системную терапию. В целом очищение кожных покровов от высыпаний на 50% пациенты хотели бы получить уже через 2 недели терапии (в среднем 16,4 дня), а полное очищение — через месяц (в среднем 33,8 дня). Кроме того, обнаружена зависимость завышенных ожиданий от возраста больных: респонденты 18—40 лет и 41+ предполагали, что очищение кожи на 50% должно произойти в среднем за 14,8 и 15,3 дня соответственно. При этом чем хуже течение заболевания, тем меньше пациенты рассчитывают на результат лечения: при BSA 3—10 очищение кожи наполовину ожидается в среднем через 15,5 дня, при BSA > 10 — через 18,5 дня. Пациенты, ранее получавшие ГИБП, более оптимистично смотрят на возможности терапии, чем ГИБП-наивные пациенты: 50% улучшения состояния кожи ожидается ими соответственно через 15,4 и 18,6 дня [109].

K. Rapp и соавт. провели анализ показателей ранней эффективности биологических препаратов разных групп. Так, в среднем PASI \geq 50 достигается за 3 недели применения секукинумаба в дозе 300 мг, 3,5 недели — адалимумаба, 3,7 недели — инфликсимаба, 5,1 недели — устекинумаба, 8,1 недели — этанерцепта, 2,1 недели — иксекизумаба [110].

По данным сетевого метаанализа сравнительной эффективности биологических препаратов [111] было выявлено значимое превосходство всех ГИБП над плацебо по PASI 75 после первых 12 недель терапии. При непрямом парном сравнении наиболее эффективными оказались иксекизумаб, нетакимаб и гуселькумаб, имеющие сопоставимый ответ PASI 75 на 12-й или 16-й неделе терапии. Кроме того, эти препараты показали большую эффективность в сравнении с секукинумабом и ингибиторами ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и цертолизумаба пэгол) в отличие от секукинумаба, превосшедшего адалимумаб и этанерцепт и равного по выраженности ответа инфликсимабу и цертолизумабу. Помимо этого, ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб оказался менее эффективным, чем все ингибиторы ИЛ-17 и ИЛ-23 и инфликсимаб; однако был сопоставимым по эффективности с адалимумабом и цертолизумабом и превосходил этанерцепт. В группе ФНО- α адалимумаб и этанерцепт уступают делящим первенство инфликсимабу и цертолизумабу. Наилучший показатель по исходу PGA/IGA продемонстрировал инфликсимаб, а показатели иксекизумаба, секукинумаба и гуселькумаба были выше, чем у адалимумаба, этанерцепта и устекинумаба. Среди всех ГИБП наименее благоприятный профиль безопасности в сравнении с плацебо продемонстрировал инфликсимаб; по этому критерию он также уступал всем остальным препаратам.

В целом все ингибиторы ФНО- α ассоциированы с высоким риском развития серьезных инфекций, туберкулеза [112] и онкологических заболеваний (в т.ч. лимфомы) [113]. По утверждениям израильских ученых, чаще всего активная форма туберкулеза обнаруживается во время лечения адалимумабом (41%) и инфликсимабом (38%), а также этанерцептом (12%),

цертолизумабом (3%). При этом только 10% случаев диссеминированного туберкулеза было зарегистрировано у принимавших этанерцепт, в то время как у тех, кто получал инфликсимаб и адалимумаб, — в 60 и 47% случаев соответственно. У 33% пациентов активная форма туберкулеза выявлялась в первые 3 месяца терапии ГИБП, у 51% — в первые полгода, что объясняется авторами как вероятная реактивация латентного туберкулеза [114]. В этой связи, согласно руководствам по лечению псориаза, необходимо регулярно проводить диспансеризацию пациентов для исключения активного туберкулеза на время приема препаратов, даже если по результатам скрининга до лечения не было обнаружено латентного туберкулеза [115, 116].

В свою очередь, ингибиторы ИЛ-23 и ИЛ-17 (в т.ч. устекинумаб, секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб) продемонстрировали более высокий профиль безопасности по сравнению с ингибиторами ФНО- α , как правило, не вызывая развития серьезных инфекций и онкологии. Однако все же они имеют общие побочные эффекты: умеренно выраженные инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и головную боль [117]. Характерным побочным эффектом для ингибиторов ИЛ-17 является кандидоз. При этом необходимо отметить, что в отличие от ингибиторов ФНО- α пока не было опубликовано ни одного сообщения о развитии серьезных инфекций, реактивации латентного туберкулеза или гепатита В, лимфомы и других онкологических заболеваний даже при длительном использовании ингибиторов ИЛ-17 [118].

Помимо развития побочных эффектов основными причинами досрочного прекращения лечения являются недостаточный клинический ответ и низкая выживаемость препаратов, которые зачастую обусловлены иммуногенностью ГИБП. Иммуногенность — это свойство ГИБП, воспринимаемых организмом человека как чужеродный антиген, вызывать формирование специфических антител, что приводит к ускоренному вымыванию препарата из организма и к последующему «ускользанию» эффекта при снижении концентрации ГИБП ниже терапевтической. Статистические данные по корреляции между степенью выраженности иммуногенности и группой ГИБП противоречивы. Так, сообщается о появлении АТ к адалимумабу у 0—51% пациентов [47—56], цертолизумаб пэголу — у 4—25% [67—69], этанерцепту — у 1,1—18,3% [59—61], гуселькумабу — у 5,5% [80—83], иксекизумабу — у 9—17% [93—98], инфликсимабу — у 19,5—51,5% [39—44], устекинумабу — 4,0—8,6% пациентов [71—75]. Такая вариабельность связана с тем, что помимо молекулярной структуры препарата, схемы, дозы и способа его введения большое влияние на развитие иммуногенности оказывают индивидуальные особенности пациента. Интересно, что E. Adisen и соавт. опубликовали результаты успешного преодоления иммуногенности инфликсимаба и достижения необходимого клинического ответа при добавлении к терапии МТХ [119].

Важным показателем является выживаемость препарата. Этот параметр измеряет длительность терапии и зависит от таких факторов, как переносимость, развитие побочных явлений, профиль безопасности и эффективность. По данным регистра биологических препаратов, одобренных ассоциацией британских дерматологов (BADBIR), выживаемость ГИБП на первом году составляет 77%, а к третьему году снижается

до 53% [120]. Обнаружено, что неэффективность ГИБП может быть обусловлена не только их иммуногенностью, но и особенностями самих пациентов (в т. ч. женский пол, высокий индекс массы тела, курение). На данный момент наибольшее количество исследований по выживаемости ГИБП посвящено препаратам, появившимся на фармакологическом рынке одними из первых (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и устекинумаб).

L. Mercieca и соавт. проанализировали 560 пациентов, получавших ГИБП (инфликсимаб: $n = 17$; этанерцепт: $n = 38$; адалимумаб: $n = 239$; устекинумаб: $n = 266$). Из них у 68 человек (12%) наблюдалось подержание клинического ответа при применении только одного препарата в течение как минимум 8 лет. Так, средний PASI в начале терапии и через 8 лет составил $19,9 \pm 8,5$ и $2,1 \pm 2,1$ для инфликсимаба, $20,7 \pm 12,4$ и $3,1 \pm 4,1$ — для этанерцепта, $20,4 \pm 9,9$ и $1,8 \pm 1,7$ — для адалимумаба, $19,4 \pm 7,4$ и $1,7 \pm 1,6$ — для устекинумаба. Средний показатель ДИКЖ в начале терапии и через 8 лет составил $17,0 \pm 4,5$ и $4,2 \pm 5,0$ для инфликсимаба, $21,7 \pm 5,4$ и $2,9 \pm 6,1$ — для этанерцепта, $17,0 \pm 7,2$ и $1,4 \pm 2,6$ — для адалимумаба, $21,4 \pm 6,5$ и $2,8 \pm 5,0$ — для устекинумаба [121].

По результатам испанских дерматологов, сравнивших выживаемость адалимумаба, устекинумаба, этанерцепта и инфликсимаба, наиболее высокие показатели были отмечены у устекинумаба — более 48 месяцев (30,5 месяца — адалимумаб, 24,8 месяца — этанерцепт, 30 месяцев — инфликсимаб). Ученые отмечают, что показатель выживаемости был достоверно выше у тех пациентов, у которых PASI 75 или PASI 90 были достигнуты на 16-й неделе терапии [122].

Словенские ученые также сообщают о лучшей выживаемости устекинумаба (более 90%) по сравнению с ингибиторами ФНО- α на основании проведенного исследования с участием 1048 пациентов, суммарно получивших 1258 курсов ГИБП (адалимумаб: $n = 685$; этанерцепт: $n = 101$; инфликсимаб: $n = 109$; устекинумаб: $n = 353$) в течение 10 лет. За этот период выживаемость при применении в качестве первой и второй линии терапии составила для адалимумаба 82,5 и 75,8%, для этанерцепта — 63,2 и 72,4%, для инфликсимаба — 76,3 и 67,9% соответственно [123].

Опубликованы результаты исследования французских дерматологов, в котором были проанализированы данные 269 пациентов, суммарно получивших 545 курсов ГИБП (адалимумаб: $n = 211$; этанерцепт: $n = 135$; инфликсимаб: $n = 77$; устекинумаб: $n = 122$). В среднем длительность терапии устекинумабом составила $28,6 \pm 24,7$ месяца, инфликсимабом — $21,1 \pm 26,7$, $23,4 \pm 24,1$ — адалимумабом и $19 \pm 21,9$ — этанерцептом. Как и в предыдущих исследованиях, авторы пришли к выводу, что наибольшим показателем выживаемости обладает устекинумаб. При этом основной причиной прекращения терапии была потеря эффективности (адалимумаб — 49,6% случаев, этанерцепт — 49,5%, устекинумаб — 39,1%, инфликсимаб — 32,3%). Наибольшее количество пациентов, вынужденных завершить лечение вследствие развития побочных эффектов (в основном инфекций), наблюдалось при приеме инфликсимаба (32,3%), наименьшее — при приеме этанерцепта (7,8%) [124].

По мнению P. Kozub и соавт., МТХ способен про-длить выживаемость ГИБП при их сочетанном приме-

нении. Благодаря своему цитостатическому действию МТХ блокирует В-лимфоциты и уменьшает продукцию антител, способных заметно снизить эффект ингибиторов ФНО- α . Так, в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании SEAM-PsA сравнивали эффективность монотерапии МТХ (20 мг/нед перорально) и этанерцепта (50 мг/нед подкожно) с их комбинированным применением у 851 МТХ и ГИБП-наивного больного с псориазическим артритом. На 24-й неделе показатели ACR20 и MDA были почти идентичны в группе, получавшей монотерапию этанерцептом, и в группе пациентов, прошедших терапию его комбинации с МТХ (ACR20: 60,9 vs 65,0%, MDA: 35,9 vs 35,7%) [125]. Fagerli и соавт. сравнивали эффективность монотерапии ингибиторами ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб) ($n = 170$) и ингибиторами ФНО- α в сочетании с МТХ ($n = 270$). Исследователями сообщается об отсутствии значимых различий в обеих группах по PGA и DAS28 на 3-м и 6-м месяцах лечения. В группе комбинированной терапии наблюдался заметный тренд к улучшению выживаемости ингибитора ФНО- α и меньшему развитию побочных эффектов в отличие от группы монотерапии, в которой был зафиксирован более высокий процент отказа от лечения в связи с его неэффективностью [126]. Интересно, что при комбинации МТХ с ГИБП других групп такого выраженного клинического ответа не происходит. Так, объединенный анализ 2049 пациентов из 4 трехфазных исследований FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4 и FUTURE 5 по секукинумабу у пациентов с PsA показал отсутствие разницы в эффективности монотерапии секукинумабом и при его сочетании с МТХ [127]. Ретроспективный анализ 487 случаев лечения PsA устекинумабом в Венгрии показал, что одновременный его прием с МТХ не оказывает значимого влияния на выживаемость терапии [128].

При первичной неэффективности ГИБП, появлении антител, развитии нежелательных явлений или других веских причинах прибегают к так называемому «переключению» с одного биологического препарата на другой. Это может быть как переход из одной группы ГИБП в другую, так и внутри группы. Регулярное появление все более эффективных и менее затратных биологических препаратов, высокие ожидания пациентов от лечения привели к широкому распространению этого метода в повседневной практике дерматологов. Ранее многие полагали, что перед назначением нового препарата необходимо выждать, пока не завершится «вымывание» предыдущего, что по времени должно было в 4 раза превышать период полувыведения препарата [129]. Однако в настоящее время представления на этот счет изменились и считается, что если к переключению ГИБП привела неэффективность предыдущего препарата, то дожидаться окончания периода его вымывания из организма нет необходимости. Вместе с тем в случае, если причиной смены препарата послужили развившиеся побочные эффекты, выжидательную тактику все же следует соблюдать [130]. Эффективность переключения между препаратами внутри группы обусловлена тем, что, несмотря на принадлежность к одному семейству, они имеют совершенно разное молекулярное строение, механизм действия, фармакодинамику и фармакокинетику. Тем не менее, если предыдущее лечение было прекращено из-за развития побочных эффектов, рекомендуется переключаться на препараты другой группы.

Наиболее подробно внутрикласовое переключение было рассмотрено при применении ингибиторов ФНО- α . В. Strober и соавт. сообщают о достижении PGA 0/1 к 16-й неделе терапии адалимумабом, назначенным вместо этанерцепта, при применении которого в течение более чем 3 месяцев PGA составил > 2 ($n = 82$) [131]. Обратный переход также оказался эффективным: PGA 0/1 был достигнут к 24-й неделе приема этанерцепта у 20% пациентов (16/81) [132]. Переключение с этанерцепта на инфликсимаб было изучено в исследовании PSUNRISE ($n = 215$): PGA 0/1 отмечался у 65 и 61% пациентов на 10-й и 16-й неделе соответственно; PASI 75 к 12-й неделе был достигнут у 55% пациентов [133]. При смене инфликсимаба на этанерцепт PGA 0/1 отмечался в 36% случаев к 12-й неделе [132]. Переключение с адалимумаба на инфликсимаб ($n = 38$) позволило достичь PASI 75 у 40% к 24-й неделе терапии. При этом переход 18 пациентов с инфликсимаба на адалимумаб привел к PASI 75 на 24-й неделе терапии у 58% пациентов [134]. Более эффективным оказалось переключение ГИБП внутри группы ИЛ-17: на 12-й неделе терапии иксекизумабом 88,2% из ранее бывших неответчиками на секукинумаб пациентов достигли PASI 75 и PGA 0/1 [135].

Интересные данные получены и при межгрупповом переключении ГИБП. В рассмотренном нами выше PNOENIX-2 PASI 75 чаще достигался при применении устекинумаба у частичных ответчиков на ингибиторы ФНО- α (21,5%), чем у неответчиков (12,1%). Самым эффективным препаратом для переключения, доступным в нашей стране, является иксекизумаб. На 12-й неделе его применения в дозе 80 мг каждые 2 недели PASI 75 и PASI 90 были достигнуты у 91,5 и 76,1% пациентов, ранее получавших другие ГИБП с недостаточным клиническим ответом, соответственно (при ежемесячных инъекциях в той же дозе: 76,2 и 55,2%) [93].

Современные биологические препараты доказали свою эффективность и безопасность в многочисленных исследованиях. Вместе с тем нельзя утверждать, что эти данные абсолютны, потому как не все пациенты оказываются ответчиками на биологическую терапию. Кроме того, неоправданно высокая стоимость и необходимость инъекционного введения неизбежно влияют на комплаентность пациентов к терапии, что существенно ограничивает широкое применение биологических препаратов. Эти факты способствовали созданию новейших небологических препаратов, так называемых малых молекул, способных ингибировать определенные внутриклеточные белки (ферменты и факторы транскрипции), участвующие в иммунном ответе при псориазе. Свое название они получили за их низкую молекулярную массу и простую химическую структуру, что позволяет применять их перорально.

Малые молекулы для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза

Ингибитор янус-киназ (JAK)

Для понимания принципа действия этого класса препаратов необходимо рассмотреть современную модель иммунопатогенеза псориаза. В ответ на известный триггерный фактор макрофаги, НК-клетки и плазмациитоидные дендритные клетки секретируют ФНО- α , ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Эти цитокины активируют миелоидные дендритные клетки, которые продуцируют ИЛ-20 (активирует пролиферацию

кератиноцитов), ИЛ-12 (отвечает за дифференцировку Th1-клеток), ФНО- α и ИЛ-23 (отвечает за дифференцировку Th17-клеток). Th17, так же как и тучные клетки, нейтрофилы и НК-клетки, секретирует ИЛ-17A. В свою очередь, ИЛ-17A активирует ядерный фактор транскрипции кВ, что приводит к экспрессии провоспалительного гена и продукции цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 и др.) [136]. Цитокины осуществляют свое действие через активацию янус-киназ/трансдукторов сигналов и активаторов транскрипции (JAK-STAT) и циклического АМФ. JAK активируют присоединяющиеся к ним STAT-белки, являющиеся факторами транскрипции. После отсоединения от JAK и транслокации в ядро STAT-белки активируют гены, ответственные за продукцию провоспалительных цитокинов и фактора роста [137]. Среди янус-киназ различают JAK1, JAK2, JAK3, Тук2. Их парные комбинации активируют различные STAT-белки [138]. В ряде исследований была продемонстрирована более значительная экспрессия STAT1 и STAT3 в псориазической коже по сравнению со здоровой [139—143]. STAT1 отвечает за передачу сигнала от ИФН первого и второго типа через JAK1/JAK2-зависимый механизм, что приводит к продукции большого количества провоспалительных медиаторов и активации дендритных клеток с последующей стимуляцией Th1, Th17-клеток. STAT3 играет важную роль в ключевых этапах патогенеза псориаза. Индуцированная ИЛ-23 пара JAK2/Тук2 активирует STAT3, который затем участвует в активации и дифференцировке Th17-клеток. Кроме того, под влиянием JAK1/2 и JAK1/Тук2, активированных ИЛ-6, он влияет на пролиферацию кератиноцитов. Таким образом, сигнальный путь JAK/STAT регулирует сразу несколько этапов патогенеза псориаза.

Тофацитиниб — ингибитор JAK1, JAK3 и, в меньшей степени, JAK2, Тук2, зарегистрированный Минздравом РФ для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза в 2015 г. По своей структуре этот препарат похож на АТФ. Принцип действия тофацитиниба заключается в том, что он связывается с JAK-белками в месте, предназначенном специально для присоединения АТФ. Таким мимикрическим способом препарат предотвращает фосфорилирование JAK и ее последующую активацию. В неактивном состоянии JAK не способна активировать STAT-белки и, соответственно, невозможны их транслокация в ядро, последующая транскрипция провоспалительных генов и экспрессия провоспалительных цитокинов [144].

Группа ученых во главе с К. Рарр опубликовала данные двух исследований третьей фазы OPT Pivotal 1 ($n = 901$) и OPT Pivotal 2 ($n = 960$), где все участники были рандомизированы в соотношении 2:2:1 на группы тофацитиниб 5 мг ($n = 745$) или 10 мг ($n = 741$) 2 раза в день и плацебо ($n = 373$). К 16-й неделе PGA 0/1 в OPT Pivotal 1 составил 41,9, 59,2, 9,0% и в OPT Pivotal 2 — 46,0, 59,1, 10,9% в трех группах соответственно; PASI 75 в OPT Pivotal 1 был достигнут у 39,9, 59,2, 6,2% пациентов и в OPT Pivotal 2 у 46,0, 59,6, 11,4% пациентов соответственно. Наиболее частым побочным эффектом тофацитиниба было развитие назофарингита. Герпетические высыпания отмечались у 20 человек. У 12 пациентов развился опоясывающий лишай, в 3 случаях явившийся причиной их досрочного выбывания из исследования [145].

В международном исследовании, проводившемся на базе 122 научных дерматологических центров,

в том числе ГНЦДК Минздрава РФ, изучалась эффективность тофацитиниба в сравнении с этанерцептом и плацебо [146]. 1101 пациент был разделен на 4 группы, где участники получали: тофацитиниб 5 мг ($n = 329$), 10 мг ($n = 330$) 2 раза в день, этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю ($n = 335$) и плацебо ($n = 107$). На 12-й неделе PASI 75 был достигнут у 39,5% (130/329) пациентов в первой группе, 63,6% (210/330) — во второй, 58,8% (197/335) получавших этанерцепт, 5,6% (6/107) в группе плацебо; PASI 90 — у 21, 36,1, 32,2 и 0,9% пациентов соответственно. PGA 0/1 был получен у 47,1% (155/329) получавших тофацитиниб в дозе 5 мг, 68,2% (225/330) — 10 мг, 66,3% (225/335) — этанерцепт, 15,0% (16/107) — плацебо. Досрочно прекратили лечение из-за развившихся побочных эффектов 3 пациента из 329 получавших тофацитиниб в дозе 5 мг, 10 из 330 — 10 мг, 11 из 335 получавших этанерцепт. Наиболее частым нежелательным явлением был назофарингит. Реакции в месте инъекции были больше характерны для этанерцепта, а повышение уровня холестерина и креатинфосфокиназы — для тофацитиниба. Опоясывающий лишай развился у 5 пациентов, получавших тофацитиниб, и у двоих из группы этанерцепта.

Эффективность тофацитиниба при псориатическом артрите была изучена в двух исследованиях третьей фазы. В OPAL Broaden пациенты получали тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг, адалимумаб в дозе 40 мг и плацебо. Через 3 месяца лечения показатели ACR были выше в группе тофацитиниба. Так, ACR20 был достигнут у 50% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг, 61% — в дозе 10 мг, 52% — адалимумаб и 33% — плацебо; ACR50 — у 28, 40, 33 и 10% соответственно; ACR70 — у 17, 14, 19, 5% соответственно [147]. Во втором исследовании, OPAL Beyond, 132 человека получали тофацитиниб в дозе 5 мг, 132 — 10 мг, 131 — плацебо. Спустя 12 недель ACR20 достигли 50% пациентов из первой группы, 47% — из второй и 24% — из третьей; ACR50 — 30, 28, 15% соответственно; ACR70 — 17, 14, 10% соответственно [148].

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4)

Фосфодиэстеразы — группа ферментов, которые регулируют в воспалительных клетках, клетках эндотелия и в кератиноцитах концентрацию внутриклеточного вторичного мессенджера цАМФ, участвующего в воспалительном ответе организма и поддерживающего иммунный гомеостаз. В иммунных клетках преобладают фосфодиэстеразы 4-го типа [149].

Одним из представителей ингибиторов ФДЭ-4 является препарат, зарегистрированный в РФ для лечения псориаза и псориатического артрита, — *апремилласт*. Он способен подавлять продукцию ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-12, ИЛ-23 и хемокинов CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL3 [150]; ингибировать продукцию ФНО- α НК-клетками и кератиноцитами. Препарат также снижает экспрессию ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17, ФНО- α и ИФН- γ стимулированными Т-клетками и ИФН- α дендритными клетками [151].

Результаты наиболее крупных исследований, в которых изучалась эффективность апремилласта, были опубликованы в 2015 г. В двух идентичных по дизайну многоцентровых рандомизированных исследованиях третьей фазы ESTEEM 1 [152] и ESTEEM 2 [153] в общей сложности приняли участие 1255 пациентов со средне-тяжелым и тяжелым псориазом. Пациенты были рандо-

мированы на 2 группы: в первой (ESTEEM 1: $n = 562$; ESTEEM 2: $n = 274$) назначался апремилласт в стандартной дозе 30 мг 2 раза в день, во второй (ESTEEM 1: $n = 282$; ESTEEM 2: $n = 137$) — плацебо. На 16-й неделе в ESTEEM 1 PASI 75 был достигнут у 33,1% в группе апремилласта и у 5,3% в группе плацебо, в ESTEEM 2 PASI 75 был получен у 28,8 и 5,8%, sPGA — у 20,4 и 4,4% соответственно. Наиболее частыми (более чем у 70% пациентов) побочными явлениями были диарея и тошнота, проявляющиеся в первые 2 недели терапии и самостоятельно регрессировавшие в течение месяца, а также назофарингит и головная боль.

К. Reich и соавт. сравнили действие апремилласта и этанерцепта в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании LIBERATE [154]. До 16-й недели участники получали апремилласт в дозе 30 мг 2 раза в день ($n = 83$), этанерцепт 50 мг ($n = 83$) и плацебо ($n = 84$). На 16-й неделе PASI 75 был достигнут у 39,8% пациентов из группы апремилласта, 48,2% из группы этанерцепта и у 11,9% в группе плацебо; PASI 90 — 14,5, 20,5, 3,6% соответственно. С 16-й недели все участники получали апремилласт. На 52-й неделе исследования редукция PASI на 75% отмечалась у 52,7% получавших апремилласт на протяжении всего исследования, 57% — из группы этанерцепт/апремилласт и у 53,4% из группы плацебо/апремилласт; PASI 90 — в 17,6, 27,8 и 26% случаев соответственно.

Эффективность апремилласта в лечении псориатического артрита была изучена в международных рандомизированных исследованиях третьей фазы PALACE-1 [155], PALACE-2 [156], PALACE-3 [157], PALACE-4 [158] и ACTIVE [159]. В зависимости от итогов рандомизации пациенты получали 20 мг ($n = 495$) или 30 мг ($n = 490$) апремилласта 2 раза в день или плацебо ($n = 493$). На 16-й неделе у ранее получавших базовые противоревматические препараты (БПП) пациентов ACR20 был достигнут в среднем в 32% случаев при терапии апремилластом в дозе 20 мг и в 38% — при дозе 30 мг, 56,3% — плацебо (PALACE1-3). В PALACE-4, где принимали участие БПП-наивные пациенты, ACR20 был достигнут у 28% пациентов, получавших 20 мг апремилласта, у 30,7% — 30 мг и 15,9% — плацебо. В исследовании ACTIVE участвовало 219 ГИБП-наивных пациентов, которые в течение 16 недель исследования получали 30 мг апремилласта 2 раза в день или плацебо. При этом ACR20 был достигнут у 38,2% пациентов из первой группы и у 20,2% принимавших плацебо.

В отличие от других генно-инженерных препаратов апремилласт в большей степени обладает не иммуносупрессивным, а противовоспалительным действием, а также обуславливает отсутствие органотоксичности, а также повышает риск развития серьезных оппортунистических инфекций. Это позволяет назначать его даже пациентам с латентным туберкулезом или вирусным гепатитом. Важно отметить, что апремилласт может выступать как эффективная и безопасная альтернатива для пациентов с сахарным диабетом, циррозом печени, хронической обструктивной болезнью легких, а также для тех, кто проходит лечение от онкологических заболеваний [160].

Согласно многоцентровому канадскому исследованию, апремилласт может успешно и безопасно применяться не только в качестве монотерапии средне-тяжелого и тяжелого псориаза и ПсА, но и в комбинации с метотрексатом, этанерцептом, устекинума-

бом, адалимумабом, инфликсимабом, секукинумабом, циклоспорином, ацитретином и фототерапией [161]. В качестве фототерапии преимущественно назначается УФБ-311 нм. Так, по данным J. Vagel и соавт., сочетание апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день и сеансов УФБ-311 нм 3 раза в неделю позволило достичь PASI 75 на 12-й неделе у 73% пациентов, а средние показатели PGA улучшились на 67% [162].

Таким образом, малые молекулы тофацитиниб и апреиласт значительно уступают почти всем биологическим препаратам, кроме этанерцепта, по эффективности в лечении как псориаза, так и ПсА [111]. Однако возможность перорального применения, а также высокий профиль безопасности делают их препара-

ми выбора в случаях, когда назначение других видов системной терапии не представляется возможным.

С изобретением генно-инженерных биологических препаратов и малых молекул, бесспорно, началась новая эпоха в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза: стало возможным более безопасно добиваться полного очищения кожных покровов от высыпаний с сохранением длительной ремиссии. Вместе с тем ввиду неясной этиологии псориаза все еще не существует универсального средства, которое бы позволило излечить каждого больного, что обуславливает непрерывающееся проведение учеными всего мира многочисленных клинических испытаний в поиске новых, еще более эффективных и безопасных препаратов. ■

Литература/References

1. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31 (2): 205—212. doi:10.1111/jdv.13854.
2. World Health Organization. Global Report on Psoriasis: World Health Organization, 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>
3. World Health Assembly, 67. (2014). Psoriasis. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162768>.
4. Strober B., Ryan C., van de Kerkhof P. et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82 (1): 117—22.
5. Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D. et al. 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 Venereol.* 2015; 29 (12): 2277—2294.
6. Menter A., Strober B., Kaplan D. et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (4): 1029—1072.
7. Armstrong A.W., Koning J.W., Rowse S., Tan H., Mamolo C., Kaur M. Initiation, Switching, and Cessation of Psoriasis Treatments Among Patients with Moderate to Severe Psoriasis in the United States *Clin Drug Investig.* 2017 May; 37 (5): 493—501. doi: 10.1007/s40261-017-0508-1.
8. Armstrong A.W., Koning J.W., Rowse S., Tan H., Mamolo C., Kaur M. Initiation, switching, and cessation of psoriasis treatments among patients with moderate to severe psoriasis in the United States. *Clin Drug Investig.* 2017; 37 (5): 493—501.
9. Chan E.S., Cronstein B.N. Methotrexate — how does it really work? *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 175—8.
10. Warren R., Mrowietz U., Kiedrowski R., Niesmann J., Wilsmann-Theis D., Ghoreschi K. et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Feb 4; 389(10068): 528—537. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32127-4.
11. Coates L., Helliwell P. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol.* 2016 Feb; 43 (2): 356—61. doi: 10.3899/jrheum.150614.
12. Yan K., Zhang Y., Han L., Huang Q., Zhang Z., Fang H. et al. Safety and Efficacy of Methotrexate for Chinese Adults With Psoriasis With and Without Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol.* 2019 Mar 1; 155 (3): 327—334. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5194.
13. Camila Cabello Zurita, Mercè Grau Pérez, Carlos Pelayo Hernández Fernández, Alicia González Quesada, Pedro Valerón Almazán, Jaime Vilar Alejo & Gregorio Carretero Hernández (2017). Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients, *Journal of Dermatological Treatment.* 28; 5: 401—405, DOI: 10.1080/09546634.2016.1273469.
14. Attwa E., Elkot R., Abdelshafey A., Hafez A. Subcutaneous methotrexate versus oral form for the treatment and prophylaxis of chronic plaque psoriasis. *Dermatol Ther.* 2019 Sep; 32 (5): e13051. doi: 10.1111/dth.13051.
15. Whiting-O'Keefe Q.E., Fye K.H., Sack K.D. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med.* 1991; 90: 711—16.
16. Howard S.C., McCormick J., Pui C.H., Buddington R.K., Harvey R.D. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist.* 2016 Dec; 21 (12): 1471—1482.
17. Yan K.X., Zhang Y.J., Han L. et al. TT genotype of rs10036748 in TNIP1 shows better response to methotrexate in a Chinese population: a prospective cohort study. *Br J Dermatol* 2019; <https://doi.org/10.1111/bjd.17704>
18. Amor K.T., Ryan C., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Dec; 63 (6): 925—46. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.063.
19. Круглова Л.С., Пониц Е.С., Осина А.В., Грязева Н.В. Оценка эффективности применения циклоспорина при псориазе (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017; 13 (3): 673—678.
20. Berry W., Daniel B., Baker C., Foley P. Real world experience using Cyclosporin in psoriasis: Efficacy and toxicity in the Australasian Psoriasis Registry Australas *J Dermatol.* 2020 May 4. doi: 10.1111/ajd.13314.
21. Magnasco A., Rossi A., Catarsi P. et al. Cyclosporin and organ specific toxicity: Clinical aspects, pharmacogenetics and perspectives. *Curr Clin Pharmacol.* 2008; 3 (3): 166—73.
22. Ho V.C., Griffiths C.E., Berth-Jones J., Papp K.A., Vanaclocha F., Dauden E. et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 643—51.
23. Faerber L., Braeutigam M., Weidinger G., Mrowietz U., Christophers E., Schulze H. et al. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2 (1): 41—7. doi: 10.2165/00128071-200102010-00007.
24. Marsili F., Travagliani M., Stinco G., Manzoni R., Tiberio R., Prignano F. et al. Effectiveness of cyclosporine A in patients with moderate to severe plaque psoriasis in a real-life clinical setting in Italy: the TRANSITION study *J Dermatolog Treat.* 2020 Apr 30; 1—7. doi: 10.1080/09546634.2020.1757017.
25. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I., Marchesoni A., Cutolo M., Ferraccioli G. et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and

symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 2001; 28 (10): 2274—82.

26. Raffayova H., Rovensky J., Malis F. Treatment with cyclosporin in patients with psoriatic arthritis: results of clinical assessment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 2000; 20 (1—2): 1—11.

27. Heydendael V.M., Spuls P.I., Opmeer B.C. et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658—665.

28. Flytstrom I., Stenberg B., Svensson A. et al. Methotrexate vs. cyclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 116—121.

29. Gümüsel M., Özdemir M., Mevlitoğlu I., Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Sep; 25 (9): 1080—4. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03927.x.

30. Qin X., C. Chen, Y. Zhang et al. Acitretin modulates HaCaT cells proliferation through STAT1- and STAT3-dependent signaling. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society.* 2017 May; 25: 620—4.

31. Niu X., W. Cao, H. Ma et al. Acitretin exerted a greater influence on T-helper (Th)1 and Th17 than on Th2 cells in treatment of psoriasis vulgaris. *The Journal of dermatology.* 2012 Nov; 39: 916—21.

32. Muchenberger S., Schopf E., Simon J.C. The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 587—9.

33. Spuls P.I., Rozenblit M., Lebwohl M. Retrospective study of the efficacy of narrowband UVB and acitretin. *J Dermatol Treat* 2003; 14 (2): 17—20.

34. Dogra S., Jain A., Kanwar A. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Mar; 27 (3): e305-11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04644.x.

35. Ozawa A., Ohkido M., Haruki Y., Koboyashi H., Ohkawara A., Ohno Y. et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol.* 1999 Mar; 26 (3): 141—9. doi: 10.1111/j.1346-8138.1999.tb03444.x.

36. Tosti A., Ricotti C., Romanelli P., Cameli N., Piraccini B. Evaluation of the Efficacy of Acitretin Therapy for Nail Psoriasis *Arch Dermatol.* 2009; 145 (3): 269—271.

37. Kaushik S.B., Lebwohl M.G. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol.* 2018; 58 (6): 649—58.

38. Tracey D., Klareskog L., Sasso E., Salfeld J., Tak P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008 Feb; 117 (2): 244—79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001.

39. Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005; 366 (9494): 1367—1374. doi:10.1016/S0140-6736(05)67566-6.

40. Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D. et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 31.e1-e15.

41. Кубанов А.А., Матушевская Ю.И. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных тяжелыми формами псориаза. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008; (6): 75—80.

42. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B., Tutuncu Z., Burmester G.R., Schneider U. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis & Rheumatism.* 2005; 52 (4): 1227—1236. doi:10.1002/art.20967.

43. Bissonnette R., Poulin Y., Guenther L., Lynde C., Bolduc C., Nigen S. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec; 25 (12): 1402—8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03984.x.

44. Barker J., Hoffmann M., Wozel G., Ortonne J.-P., Zheng H., van Hoogstraten H., & Reich K. (2011). Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *British Journal of Dermatology,* 165 (5), 1109—1117. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10615.x

45. Hendriks A.G., van der Velden H.M., Wolberink E.A. et al. The effect of adalimumab on key drivers in the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014; 170 (3): 571—80.

46. Soegaard-Madsen L., Johansen C., Iversen L. et al. Adalimumab therapy rapidly inhibits p38 mitogen-activated protein kinase activity in lesional psoriatic skin preceding clinical improvement. *Br J Dermatol.* 2010; 162 (6): 1216—23.

47. Asahina A., Nakagawa H., Etoh T., Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010 Apr; 37 (4): 299—310. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00748.x.

48. Cai L., Gu J., Zheng J., Zheng M., Wang G., Xi L. et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jan; 31 (1): 89—95. doi: 10.1111/jdv.13746.

49. Gordon K., Langley R., Leonardi C., Toth D., Menter M., Kang S. et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study *J Am Acad Dermatol.* 2006 Oct; 55 (4): 598—606. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.027.

50. Menter A., Tyring S., Gordon K., Kimball A., Leonardi K., Langley R. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan; 58 (1): 106—15. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.010.

51. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br Dermatol* 2008; 158: 558—566.

52. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279—89

53. Gladman D., Mease P., Ritchlin C.T. et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 476—88.

54. Van der Bosch F., Manger B., Goupille P., McHugh N., Rodevand E., Holck P. et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb; 69 (2): 394—9. doi: 10.1136/ard.2009.111856.

55. Elewski B., Okun M., Papp K., Baker C., Crowley J., Guillet G. et al. Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jan; 78 (1): 90-99.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.029.

56. Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011 Apr; 10 (4): 366—71.

57. Понич Е.С., Соколовский Е.В., Круглова Л.С. Применение фотодинамической терапии при недостаточном эффекте блокаторов фактора некроза опухоли при псориазе. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2016; 15 (4): 188—190. DOI 10.18821/1681-3456-2016-15-4-188-190.

58. Scallon B., Cai A., Solowski N. et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002, 301, 418—26.

59. Leonardi C., Powers J., Matheson R., Goffe B., Zitnik R., Wang A. et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *N Engl J Med.* 2003 Nov 20; 349 (21): 2014-22. doi: 10.1056/NEJMoa030409.

60. Papp K., Tyring S., Lahfa M., Prinz J., Griffiths C., Nakanishi A. et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005 Jun; 152 (6): 1304—12. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06688.x.

61. Van de Kerkhof P., Segaert S., Lahfa M., Luger T., Karolyi Z., Kaszuba A. et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008 Nov; 159 (5): 1177—85. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08771.x.
62. Lynde C., Gupta A., Guenther L., Poulin Y., Levesque A., Bissonnette R. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat*. 2012 Aug; 23 (4): 261—7. doi: 10.3109/09546634.2011.607795.
63. De Simone C., D'Agostino M., Capizzi R., Capponi A., Venier A., Caldarola G. Combined treatment with etanercept 50 mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (4): 568—72 doi:10.1684/ejcd.2011.1330.
64. Chimenti M., Saraceno R., Chiricozzi A., Giunta A., Chimenti S., Perricone R. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Apr 15; 7: 339—48. doi: 10.2147/DDDT.S31658.
65. Goel N., Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs*. 2010; 2 (2): 137—147. Mariette X., Förger F., Abraham B. et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 228—233.
66. Nesbitt A., Fossati G., Bergin M E TAL. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumour necrosis factor α agents. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 1323—32.
67. Gottlieb A.B., Blauvelt A., Thaçi D. et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79 (2): 302—314.
68. Lebwohl M., Blauvelt A., Paul C. et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79 (2): 266—276.e5.
69. Van der Heijde D., Deodhar A., FitzGerald O. et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4:e000582.
70. Quatresoz P., Hermanns-Le T., Pierard G., Humbert P., Delvenne P., Pierard-Franchimont C. Ustekinumab in Psoriasis Immunopathology with Emphasis on the Th17-IL23 Axis: A Primer *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:147413. doi: 10.1155/2012/147413.
71. Leonardi C., Kimball A., Papp K., Yelding N., Guzzo C., Wang Y. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) *Lancet*. 2008 May 17; 371 (9625): 1665—74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.
72. Papp K., Langley R., Lebwohl M., Krueger G., Szapary P., Yeilding N. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) *Lancet*. 2008 May 17; 371 (9625): 1675—84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
73. Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G. et al. Longterm efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2015; 172 (5): 1371—83.
74. Griffiths C., Strober B., Van de Kerkhof P., Ho Vincent, Fidelus-Gort R., Yeilding N. et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis *N Engl J Med* . 2010 Jan 14; 362 (2): 118—28. doi: 10.1056/NEJMoa0810652.
75. McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B. et al. PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicenter, double blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013; 382: 780—789.
76. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumor necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 990—999.
77. Круглова Л.С., Понич Е.С., Бабушкин А.М. Комбинированное применение устекинумаба и узкополосной фототерапии в лечении тяжелых форм псориаза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015; 11 (3): 385—389.
78. Wolf P., Legat F., Posch-Fabian T., Gruber-Wackernagel A., Inzinger M., Salmhofer W. et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol*. 2012 Jan; 166 (1): 147—53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10616.x.
79. Chan T.C., Hawkes J.E., Krueger J.G. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018; 9 (5): 111—9.
80. Blauvelt A., Papp K., Griffiths C., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y-K. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparatorecontrolled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar; 76 (3): 405—417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041.
81. Reich K., Armstrong A., Foley P., Song M., Wasfi Y., Randazzo B. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparatorecontrolled VOYAGE 2 trial *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar; 76 (3): 418—431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042.
82. Ferris I., Ott E., Jiang J., Chih-Ho-Hong H., li S., Han C., Baran W. et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study *J Dermatolog Treat*. 2020 Mar; 31 (2): 152—159. doi: 10.1080/09546634.2019.1587145.
83. Ohtsuki M., Kubo H., Morishima H., Goto R., Zheng R., Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2018 Sep; 45 (9): 1053—1062. doi: 10.1111/1346-8138.14504.
84. Deodhar A., Gottlieb A., Boehncke W., Dong B., Wang Y., Zhuang Y. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study *Lancet* . 2018 Jun 2; 391 (10136): 2213—2224. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8.
85. Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 227—55.
86. Langley R., Elewski B., Lebwohl M., Reich K., Griffiths K., Papp K. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials *N Engl J Med*. 2014 Jul 24; 371 (4): 326—38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
87. Bagel J., Nia J., Hashim P., Patekar M., Vera A., Hugot S. et al. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results) *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Dec; 8 (4): 571—579. doi: 10.1007/s13555-018-0265-y.
88. Олисова О.Ю., Никурадзе В.О. Эффективность секукинумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (9): 6—10. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-9-6-10.
89. Reich K., Sullivan J., Arenberger P. et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol* 2019; <https://doi.org/10.1111/bjd.17351>.
90. Bissonnette R., Luger T., Thaci D. et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018.
91. Stebut E., Reich K., Thaci D., Koenig W., Pinter A., Korber A. et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular

- Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol*. 2019 May; 139 (5): 1054—1062. doi:10.1016/j.jid.2018.10.042.
92. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс (TALZ®). http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cab501b4-3d29-4ba3-bee8-9060cfd19cd&t=.
93. Gordon K., Blauvelt A., Papp K., Langley R., Luger T., Ohtsuki M. et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28; 375 (4): 345—56. doi: 10.1056/NEJMoa1512711.
94. Chiricozzi A., Burlando M., Caldarola G., Conti A., Damiani G., De Simone C. et al. Ixekizumab Effectiveness and Safety in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Multicenter, Retrospective Observational Study. *Am J Clin Dermatol* 2020 Jun; 21 (3): 441—447. doi: 10.1007/s40257-019-00490-2.
95. Reich K., Pinter A., Lacour J.P. et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. 2017.
96. Blauvelt A., Papp K., Gottlieb A., Jarell A., Reich K., Maari C. et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2020 Jun; 182 (6): 1348—1358. doi: 10.1111/bjd.18851.
97. Herrera-Acosta E., Garriga-Martina G.G., Suárez-Pérez J.A., Martínez-García E.A., Herrera-Ceballos E. Comparative study of the efficacy and safety of secukinumab vs ixekizumab in moderate-to-severe psoriasis after 1 year of treatment: Real-world practice. *Dermatol Ther*. 2020 May; 33 (3): e13313. doi: 10.1111/dth.13313.
98. Warren R.B., Brnabic A., Saure D., Langley R.G., See K. et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with ixekizumab vs. secukinumab. *Brit. J Dermatol*. 2018; 178 (5): 1064—1071.
99. Mease P.J., van der Heijde D., Ritchlin C.T., Okada M., Cuchacovich R.S., Shuler C.L., SPIRIT-P1 Study Group, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 79—87.
100. Nash P., Kirkham B., Okada M., Rahman P., Combe B., Burmester G.R., SPIRIT-P2 study group, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389 (10086): 2317—27.
101. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Бакулев А.Л., Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артемьева А.В. и соавт. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 — оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017; (5): 52—63. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63
102. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Артемьева А.В. и соавт. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (3): 54—64. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64
103. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М. и соавт. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (2): 15—28. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28
104. Sampogna F., Abeni D., Gieler U. et al. Impairment of sexual life in 3,485 dermatological outpatients from a multicentre study in 13 European countries. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97 (4): 478—82. <https://doi.org/10.2340/00015555-2561>.
105. Lynde C.W., Poulin Y., Guenther L., Jackson C. The burden of psoriasis in Canada: insights from the pSoriasis knowledge IN canada (SKIN) survey. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 235—252.
106. Gupta M.A., Gupta A.K. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 833—842.
107. Frangos J.E., Kimball A.B. Divorce / marriage ratio in patients with psoriasis compared to patients with other chronic medical conditions. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (Suppl. 1): S87.
108. Mattei P., Corey K., Kimball A. et al. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar; 28 (3): 333—7. doi:10.1111/jdv.12106.
109. Gorelick J., Shrom D., Sikand K., Renda L., Burge R., Dworkin C. et al. Understanding Treatment Preferences in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis in the USA: Results from a Cross-Sectional Patient Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Dec; 9 (4): 785—797. doi:10.1007/s13555-019-00334-1.
110. Papp K.A., Lebwohl M.G. Onset of action of biologics in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2017; 17 (3): 247—50.
111. Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Младов В.В. Эффективность и безопасность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019; (4): 76—86. doi:10.31556/2219-0678.2019.38.4.076-086.
112. Li X., Andersen K., Chang H., Curtis J., Alexander G. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb; 79 (2): 285—291. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102.
113. Lee J., Jung K., Kim T., Lee M., Oh J., Jee S. et al. Risk of malignancy in patients with psoriasis: a 15-year nationwide population-based prospective cohort study in Korea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Dec; 33 (12): 2296—2304. doi: 10.1111/jdv.15783.
114. Snast I., Bercovici E., Solomon-Cohen E., Avni T., Shitenberg D., Hodak E. et al. Active Tuberculosis in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapy: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Aug; 20 (4): 483—491. doi: 10.1007/s40257-019-00432-y.
115. Garcia-Doval I., Cohen A.D., Cazzaniga S. et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: prospective metaanalysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (2): 299—308.e16.
116. Kamata M., Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol* 2018; 45 (3): 279—86.
117. Dong J., Goldenberg G. New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors. *Cutis* 2017; 99 (2): 123—7.
118. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15 (10): 1413—20.
119. Adisen E., Aral A., Aybay C., Gurer M.A. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study. *J Dermatol* 2010; 37: 708—713.
120. Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z.N. et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2632—40.
121. Mercieca L., Lavery D., Warren R., Griffiths C. Long-term, real-world efficacy of biologics for psoriasis: a single centre's experience. *Br J Dermatol*. 2019 Sep; 181 (3): 599—601. doi:10.1111/bjd.17756.
122. Vilarrasa E., Notario J., Bordas X., Lopez-Ferrer A., Gich I., Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Pso-

- riasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun; 74 (6): 1066—72. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.037.
123. Lunder T., Marko P., Koser Kolar N. et al. Drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: results of Slovenian national registry. *Biologics* 2018; 54: 44—9.
124. Roche H., Bouiller K., Puzenat E. et al. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat* 2019; DOI: 10.1080/09546634.2018.1480746.
125. Kozub P., Simaljakova M. Systemic therapy of psoriasis: methotrexate. *Bratisl Lek Listy* 2011; 112 (7): 390—394.
126. Fagerli K.M., Lie E., van der Heijde D. et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 132—7.
127. Kirkham B., Mease P., Nash P. et al. AB0945 Secukinumab efficacy in patients with active psoriatic arthritis: pooled analysis of four phase 3 trials by prior anti-tnf therapy and concomitant methotrexate use. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1597—8.
128. Pogá L., Borsi A., Taká P. et al. Long-term drug survival and predictor analysis of the whole psoriatic patient population on biological therapy in Hungary. *J Dermatolog Treat* 2017; 28 (7): 635—41.
129. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161: 987—1019.
130. Mrowietz U., de Jong E.M., Kragballe K. et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 438—453.
131. Strober B.E., Poulin Y., Kerdel F.A. et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 64 (4), 671—681 (2011).
132. Bissonnette R., Maari C., Barber K., Lynde C.W., Vender R. Etanercept for patients with psoriasis who did not respond or who lost their response to adalimumab or infliximab. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 29 (8), 1576—1581 (2015).
133. Gottlieb A.B., Kalb R.E., Blauvelt A. et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: results of a prospective, multicenter, open-label study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67 (4), 642—650 (2012).
134. Piaserico S., Cazzaniga S., Chimenti S. et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70 (2), 257.e3—262.e3 (2014).
135. Georgakopoulos J.R., Phung M., Ighani A., Yeung J. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponders with plaque psoriasis: a multicenter retrospective study of interleukin 17A antagonist therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 79 (1), 155—157 (2018).
136. Kim J., Krueger J. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015 Jan; 33 (1): 13—23. doi: 10.1016/j.det.2014.09.002.
137. O'Shea J.J., Schwartz D.M., Villarino A.V., Gadina M., McInnes I.B., Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015; 66: 311—28.
138. Ghoreschi K., Gadina M. Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases. *Exp Dermatol.* 2014; 23 (1): 7—11.
139. Andres R.M., Hald A., Johansen C., Kragballe K., Iversen L. Studies of Jak/STAT3 expression and signalling in psoriasis identifies STAT3-Ser727 phosphorylation as a modulator of transcriptional activity. *Exp Dermatol.* 2013; 22 (5): 323—8.
140. Hald A., Andres R.M., Salskov-Iversen M.L., Kjellerup R.B., Iversen L., Johansen C. STAT1 expression and activation is increased in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol.* 2013; 168 (2): 302—10.
141. Sano S., Chan K.S., Carbajal S., Clifford J., Peavey M., Kiguchi K. et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med.* 2005; 11 (1): 43—9.
142. Zhou X., Krueger J.G., Kao M.C., Lee E., Du F., Menter A. et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics.* 2003; 13 (1): 69—78.
143. Yang X.P., Ghoreschi K., Steward-Tharp S.M., Rodriguez-Canales J., Zhu J., Grainger J.R. et al. Opposing regulation of the locus encoding IL-17 through direct, reciprocal actions of STAT3 and STAT5. *Nat Immunol.* 2011; 12 (3): 247—54.
144. Dowty M.E.L.J., Ryder T.F., Wang W., Walker G.S., Vaz A., Chan G.L., Krishnaswami S., Prakash C. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2014; 42 (4): 759—73.
145. Papp K., Menter M., Abe M., Elewski B., Feldman S., Gottlieb A. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015 Oct; 173 (4): 949—61. doi: 10.1111/bjd.14018.
146. Bachelez H., Van de Kerkhof P., Strohal R., Kubanov A., Valenzuela F., Lee J. et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015 Aug 8; 386 (9993): 552—61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9.
147. Mease P., Hall S., FitzGerald O., van der Heijde D., Mero-la J.F., Avila-Zapata F., Cieslak D., Graham D., Wang C., Menon S., Hendriks T., Kanik K.S. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine.* 2017; 377: 1537—50. Epub 2017/10/19.
148. Gladman D., Rigby W., Azevedo V.F., Behrens F., Blanco R., Kaszuba A., Kudlacz E., Wang C., Menon S., Hendriks T., Kanik K.S. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *The New England journal of medicine.* 2017; 377: 1525—36.
149. Schafer P.H., Truzzi F., Parton A. et al. Phosphodiesterase 4 in inflammatory diseases: effects of apremilast in psoriatic blood and in dermal myofibroblasts through the PDE4/CD271 complex. *Cell Signal.* 2016; 28 (7): 753—63.
150. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis *Biochem Pharmacol.* 2012 Jun 15; 83 (12): 1583—90. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.001.
151. Schafer P.H., Parton A., Capone L. et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014; 26 (9): 2016—29.
152. Papp K., Reich K., Leonardi C.L. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73 (1): 37—49.
153. Paul C., Cather J., Gooderham M. et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* 2015; 173 (6): 1387—99.
154. Reich K., Gooderham M., Green L., Bewley A., Zhang Z., Khanskaya I. et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Mar; 31 (3): 507—517. doi: 10.1111/jdv.14015.
155. Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J. et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (6): 1020—6.
156. Cutolo M., Myerson G.E., Fleischmann R.M. et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol.* 2016; 43 (9): 1724—34.

157. Edwards C.J., Blanco F.J., Crowley J. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (6): 1065—73.

158. Wells A., Adebajo A.O., Aelion J.A. et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvement in the signs and symptoms of psoriatic arthritis in DMARD-naive patients: results from a phase 3, randomized, controlled trial [abstract no. 1543]. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (Suppl 10): S680.

159. Nash P., Ohson K., Walsh J. et al. Early onset of efficacy with apremilast monotherapy in biologic-naive patients with active psoriatic ar-

thritis: a phase IIIb, randomized, controlled trial [abstract no. 1703]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (Suppl 10).

160. Torres T., Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Feb; 19 (1): 23—32. doi: 10.1007/s40257-017-0302-0.

161. Ighani A., Georgakopoulos J., Walsh S., Shear N., Yeung J. A comparison of apremilast monotherapy and combination therapy for plaque psoriasis in clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar; 78 (3): 623—626. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.060.

162. Bagel J., Nelson E., Keegan B. et al. Apremilast and Narrowband Ultraviolet-B Combination Therapy for Treating Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2017 Oct 1; 16 (10): 957—962.

Информация об авторах

Ольга Юрьевна Олисова — д.м.н., профессор, тел.: 8 (495) 609-14-00; ORCID: 0000-0003-2482-1754; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Екатерина Михайловна Анпилогова — аспирант; e-mail: truelass@hotmail.com; ORCID: 0000-0001-9478-5838; eLibrary SPIN: 8499-0506

Information about the authors

Olga Yu. Olsiva — MD, PhD, Professor; tel.: 8 (495) 609-14-00; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Ekaterina M. Anpilogova — MD, PhD student; e-mail: truelass@hotmail.com

<https://doi.org/10.25208/vdv1145>

Новый индекс для оценки тяжести течения плоского лишая в клинической практике

Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В., Минченко А.А., Мамунов М.В.

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

Цель исследования. Разработка и валидация индекса тяжести течения плоского лишая (ПЛ).

Материал и методы. На первом этапе путем теоретического обоснования были выделены основные параметры и признаки, влияющие на тяжесть течения заболевания и качество жизни пациентов, что завершилось выведением итоговой формулы индекса распространенности и тяжести плоского лишая (ИРТПЛ), или lichen planus area and severity index (LPASI). На втором этапе проводилась валидация ИРТПЛ в ходе обследования 45 больных ПЛ, которые проходили лечение в клинике кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии в 2018—2019 гг. Определение ИРТПЛ проводили пять врачей-дерматовенерологов независимо друг от друга двукратно с интервалом в одну неделю. Анализ полученных результатов проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 и SPSS Statistics 17.0. Для оценки внутриэкспертной и межэкспертной надежности индекса применяли коэффициенты корреляции Спирмена — Брауна и Пирсона, для оценки внутренней согласованности шкалы рассчитывали коэффициент альфа Кронбаха.

Результаты. Итоговая формула для расчета ИРТПЛ (LPASI) имеет вид: $0,2 \times A + 2 \times B + 5 \times C + D$, где A — площадь поражения кожи в процентах, B — выраженность клинических проявлений на коже, C — выраженность клинических проявлений на слизистой оболочке полости рта и D — выраженность субъективных ощущений. Индекс может принимать значения от 0 до 82.

Значения ИРТПЛ за всю группу ($n = 45$) характеризовались нормальным распределением признака ($p > 0,05$), минимальные и максимальные значения варьировали от 7,2 до 42 баллов, медиана составила 22 балла, интерквартильный размах — от 14 до 27 баллов. Значения коэффициентов Спирмена — Брауна и Пирсона оказались равными 0,91 (95% ДИ — 0,89—0,99) и 0,87 (95% ДИ — 0,86—0,93), что свидетельствует о воспроизводимости результатов и надежности индекса. При этом установлена высокая согласованность между выбранными признаками внутри шкалы (критерий альфа Кронбаха — 0,93).

Выводы. Объективизация степени тяжести течения заболевания с использованием ИРТПЛ должна стать неотъемлемой частью клинического обследования пациентов. Применение ИРТПЛ позволит контролировать эффективность назначаемой терапии, а также сравнивать результаты научных исследований.

Ключевые слова: плоский лишай, красный плоский лишай, индекс распространенности и тяжести течения, ИРТПЛ, валидация, надежность, качество жизни.

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

Для цитирования: Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В., Минченко А.А., Мамунов М.В. Новый индекс для оценки тяжести течения плоского лишая в клинической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (3): 27–33. <https://doi.org/10.25208/vdv1145>

A new index to assess the severity of Lichen planus in clinical practice

Alexander V. Patrushev, Alexey V. Samtsov, Alexey V. Soukharev, Alexander A. Minchenko, Maxim V. Mamunov

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., 6, Saint Petersburg, 194044, Russia

Purpose. Development and validation of the severity index of lichen planus (LP).

Materials and methods. At the first stage, by means of theoretical substantiation, the main parameters and signs were identified that affect the severity of the disease and the quality of life of patients, which culminated in the derivation of the final index formula, which was called the lichen area and severity index (LPASI). At the second stage, LPASI was validated during the examination of 45 LP patients who were treated in the clinic of skin and venereal diseases of the Military Medical Academy in 2018—2019. Determination of LPASI was carried out by five dermatovenerologists independently of each other twice with an interval of one week.

The analysis of the results was carried out using STATISTICA 10.0 programs and SPSS Statistics 17.0. The Spearman — Brown and Pearson correlation coefficients were used to evaluate the intra-expert and inter-expert reliability of the index, and the Cronbach's alpha coefficient was calculated to assess the internal consistency of the scale.

Results. The final formula for calculating LPASI is as follows: $0.2 \times A + 2 \times B + 5 \times C + D$, where A is the area of skin lesions in percentage, B is the severity of clinical manifestations on the skin, C is the severity of clinical manifestations on the oral mucosa and D is the severity of subjective sensations. The index can range from 0 to 82.

The LPASI values for the whole group ($n = 45$) were characterized by a normal distribution of the trait ($p > 0.05$), the minimum and maximum values varied from 7.2 to 42 points, the median was 22 points, the interquartile span from 14 to 27 points. The values of the Spearman — Brown and Pearson coefficients were equal to 0.91 (95% CI — 0.89—0.99) and 0.87 (95% CI — 0.86—0.93), which indicates the reproducibility of the results and the reliability of the index. In this case, a high consistency between the selected features within the scale (Cronbach's alpha criterion — 0.93) was established.

Conclusion. Objectification of the severity of the disease using LPASI should become an integral part of the clinical examination of patients. The use of LPASI will allow to control the effectiveness of prescribed therapy, as well as to compare the results of scientific research.

Keywords: lichen planus, prevalence and severity index, lichen planus area and severity index, LPASI, validation, reliability, quality of life.

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

For citation: Alexander V. Patrushev, Alexey V. Samtsov, Alexey V. Soukharev, Alexander A. Minchenko, Maxim V. Mamunov. A new index to assess the severity of lichen planus in clinical practice. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (3): 27–33. <https://doi.org/10.25208/vdv1145>

■ Плоский лишай (ПЛ, lichen planus, красный плоский лишай) — неконтагиозное заболевание с подострым или хроническим течением, поражающее кожу и слизистые оболочки, клинически характеризующееся высыпанием мноморфных зудящих папулезных элементов [1].

Классические эффоресценции на коже больных представлены плоскими, фиолетовыми, полигональными, зудящими папулами и бляшками (правило шести **P: planar, purple, polygonal, pruritic, papules, plaques**) [2]. Некоторые элементы в центре имеют пупкообразное вдавление. На поверхности многих сформировавшихся папул определяются тонкие белесоватые кружевные и сетчатые линии, известные как симптом Уикхема (сетка Уикхема). Помимо типичной (классической) клинической картины ПЛ возможно развитие множества других клинических форм заболевания: гипертрофическая, атрофическая, пигментная, фолликулярная, буллезная, актиническая, эрозивно-язвенная [3].

Заболеваемость ПЛ в Российской Федерации среди лиц в возрасте 18 лет и старше в 2014 г. составила 12,7 случая на 100 000 соответствующего населения. Наиболее часто ПЛ встречается у людей в возрасте от 30 до 60 лет. На долю женщин приходится 60—75% больных ПЛ с поражением слизистой оболочки полости рта и около 50% больных ПЛ с поражением кожи [4].

Этиология заболевания неизвестна. Согласно последним данным, ПЛ представляет собой опосредованное Т-клетками аутоиммунное заболевание. Основная теория патогенеза заключается в том, что воздействие экзогенного агента, такого, как вирус, лекарство или контактный аллерген, вызывает изменение эпидермальных антигенов и активацию цитотоксических CD8⁺Т-клеток. Мигрирующие в кожу Т-лимфоциты повреждают базальные кератиноциты (запускают апоптоз) и приводят к развитию воспалительной реакции [5].

Предполагалось, что в инициации патологического процесса могут участвовать различные микроорганизмы, такие как грамотрицательные бактерии, грибы (кандида), вирусы (папилломавирусы, вирус варицелла-зостер), но об объективных данных, подтверждающих эти гипотезы, получено не было. Метаанализ исследований, проводимых в разных странах, выявил статистически значимую связь между инфекцией вируса гепатита С (ВГС) и ПЛ, однако до сих пор остается дискуссионным вопрос, приводит ли ВГС к возникновению поражений ПЛ непосредственно путем репликации внутри инфицированных клеток или косвенно путем активации иммунологических механизмов [6—8].

Ряд наблюдений показывает связь развития ПЛ слизистой оболочки полости рта с различными контактными аллергенами, используемыми стоматологами в качестве пломбировочного материала и протезов, такими как ртуть, медь и золото. Описаны случаи разрешения высыпаний после удаления металла из полости рта [9].

Из лекарственных препаратов, способных спровоцировать развитие ПЛ, можно отметить следующие: противомаларийные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тиазидные диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, бета-блокаторы, ингибиторы фактора некроза опухоли, блокаторы кальциевых каналов и соли золота. Интересно, что рецидив высыпаний после повторного приема лекарственных средств встречается редко [10].

Факторами, способствующими развитию заболевания, являются стрессы, эндокринопатии, заболевания желудочно-кишечного тракта, инсоляция, а также очаги хронической инфекции. Имеются сведения о генетической предрасположенности к возникновению болезни [1, 11].

С учетом значительного удельного веса ПЛ среди всех хронических воспалительных дерматозов, а также сильного влияния на качество жизни пациентов необходима объективная оценка тяжести течения заболевания для назначения адекватной терапии. Анализ литературы показал, что в настоящее время существуют индексы для оценки тяжести течения ПЛ на слизистой оболочке полости рта и волосистой части головы, а для наиболее часто встречающихся кожных поражений — отсутствуют [12]. В связи с этим задача по созданию нового индекса, который включал бы в себя все клинические проявления дерматоза, несомненно, является актуальной.

Цель исследования. Разработка и валидация индекса тяжести течения плоского лишая.

Материал и методы. На первом этапе путем теоретического обоснования были выделены основные параметры и признаки, влияющие на тяжесть течения заболевания и качество жизни пациентов, что завершилось выведением итоговой формулы индекса распространенности и тяжести плоского лишая (ИРТПЛ), или lichen planus area and severity index (LPASI).

На втором этапе проводилась валидация разработанного индекса в ходе обследования 45 больных плоским лишаем, которые проходили лечение в клинике кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии в 2018—2019 гг. Диагноз устанавливался на основании характерной клинической картины, выполнялась цифровая фотофиксация поражений. Определение ИРТПЛ проводили пять врачей-дерматовенерологов независимо друг от друга двукратно с интервалом в 7 дней. Повторная оценка выполнялась по первичным изображениям, так как клиническая картина заболевания изменялась со временем.

Статистический анализ. Оценка внутриэкспертной и межэкспертной надежности индекса, оценка внутренней согласованности шкалы с расчетом коэффициента альфа Кронбаха. Анализ полученных результатов проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 и SPSS Statistics 17.0.

Результаты. Были выделены наиболее часто встречающиеся клинические признаки заболевания (эритема, пигментация, атрофия, папулы, инфильтрация, эксфолиация, пигментация, корки, эрозии, язвы и пузыри), а также показатели, влияющие на тяжесть течения и качество жизни пациентов (распространенность, поражение слизистых оболочек, субъективные ощущения). Для удобства оценки клинические признаки поражений кожи были разделены на 4 группы: эритема/пигментация для оценки выраженности перифолликулярной эритемы и пигментации при фолликулярной и пигментной формах дерматоза; папулы/инфильтрация для оценки классической и гипертрофической форм заболевания; эксфолиации/корки — дополнительные признаки, отражающие выраженность кожного зуда/эволюцию полостных элементов; эрозии/язвы/пузыри — для оценки буллезной и эрозивно-язвенной форм.

Для того чтобы сбалансировать диапазон значений индекса, введены поправочные коэффициенты:

для распространенности высыпаний — 0,2; для пораженной кожи — 2; для эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта — 5 (с учетом значительного влияния на качество жизни); для субъективных ощущений — 1.

Итоговая формула для расчета ИРТПЛ (LPASI) имеет вид:

$$\text{ИРТПЛ (LPASI)} = 0,2 \times A + 2 \times B + 5 \times C + D,$$

где A — площадь поражения кожи в процентах (вычисляется согласно правилу — площадь ладони пациента равна 1% от площади всей поверхности тела); B — выраженность клинических проявлений на коже (оценивается в баллах от 0 до 4 для каждой из 4 групп клинических признаков); C — выраженность клинических проявлений на слизистой оболочке полости рта (оценивается в баллах от 0 до 4, учитываются только высыпания в виде эрозий/язв, наличие типичных папул не регистрируется, так как их присутствие не влияет на качество жизни) и D — выраженность субъективных ощущений (оценивается самим пациентом в баллах, при этом 0 — отсутствие симптомов боли/зуда, 10 — максимальная выраженность симптомов в виде нестерпимой боли или мучительного зуда).

Индекс может принимать значения от 0 до 82. Чем выше значение, тем тяжелее протекает дерматоз и тем сильнее он влияет на качество жизни пациента (табл. 1).

Нами были определены диапазоны значений ИРТПЛ, соответствующие степени тяжести течения дерматоза. Так, значения от 0 до 10 баллов соответствуют легкой степени тяжести, от 10 до 20 баллов — средней степени и от 20 до 82 баллов — тяжелому течению заболевания. Ниже приведены примеры расчета ИРТПЛ (LPASI) у обследованных пациентов (рис. 1—3).

Второй этап исследования заключался в проведении валидации разработанного индекса, то есть способности шкалы оценивать именно то свойство, для изучения которого она была создана. Определялась надежность (устойчивость инструмента к ошибкам изменения) и внутренняя согласованность (степень взаимной корреляции пунктов опросника) ИРТПЛ. Пять



Рис. 1. Пациентка М., 46 лет, распространенные высыпания по всему телу за исключением лица, волосистой части головы (30% поверхности тела), единичные эрозии в полости рта (1 балл), сильный зуд (7 баллов по субъективной оценке), выраженность высыпаний (папулы — 2 балла, эксфолиации — 1 балл). Расчет индекса LPASI = 30/5 + 2 × 3 + 5 × 1 + 7 = 24 (балла) — тяжелая степень тяжести

Fig. 1. Patient M., aged 46, extended rash throughout the body except for the face, scalp (30% of the body surface), single erosion in the oral cavity (1 point), severe itching (7 points according to subjective assessment), the severity of rashes (papules — 2 points, excoriation — 1 point). Calculation of index LPASI = 30/5 + 2 × 3 + 5 × 1 + 7 = 24 (points) — heavy severity

опытных дерматологов после подробного изучения методики расчета индекса оценивали поступивших в клинику больных двукратно с интервалом в одну неделю. Повторная оценка через определенный промежуток времени необходима для определения воспроизводимости результатов при оценке одним исследователем (внутриэкспертная надежность). Интервал в 7 суток выбран с учетом следующих соображений: во-первых, должно пройти достаточно времени для того, чтобы оценщик «забыл» результаты первого расчета; во-вторых, срок не должен быть слишком большим в связи с возможностью изменения как внешних условий (социальная среда), так и уровня подготовки специалиста.

Таблица 1. Алгоритм расчета индекса распространенности и тяжести плоского лишая
Table 1. Algorithm for calculating the lichen planus area and severity index

A	Распространенность (от 0 до 100%)	Площадь поражения
B	Поражение кожи (выраженность) (от 0 до 4 баллов)	Эритема/пигментация
		Папулы/инфильтрация
		Экскориации/корки
		Эрозии/язвы/пузыри
C	Поражение слизистых оболочек (выраженность) (от 0 до 4 баллов)	Эрозии/язвы
D	Субъективные ощущения (от 0 до 10)	Зуд/боль

ИРТПЛ (LPASI) = 0,2 × A + 2 × B + 5 × C + D



Рис. 2. Пациент Ф., 35 лет, распространенные высыпания в области спины, груди, боковых поверхностей туловища (5% поверхности тела), умеренный зуд (5 баллов по субъективной оценке), выраженность высыпаний (папулы — 3 балла, эксфолиации — 1 балл). Расчет индекса LPASI = 5/5 + 2 × 4 + 5 × 0 + 5 = 14 (баллов) — средняя степень тяжести

Fig. 2. Patient F., aged 35, extended rash in the back, chest, and lateral surfaces of the trunk (5% of the body surface), moderate itching (5 points according to subjective assessment), the severity of rashes (papules — 3 points, excoriation — 1 point). Calculation of index LPASI = 5/5 + 2 × 4 + 5 × 0 + 5 = 14 (points) — moderate severity



Рис. 3. Пациент П., 31 год, ограниченные высыпания в области запястий (0,2% поверхности тела), слабый зуд (3 балла по субъективной оценке пациента), выраженность высыпаний (папулы — 2 балла). Расчет индекса LPASI = 0,2/5 + 2 × 2 + 5 × 0 + 3 = 7,04 — легкая степень тяжести

Fig. 3. Patient P., aged 31, limited rash in the wrist area (0.2% of the body surface), mild itching (3 points according to the patient's subjective assessment), the severity of rashes (papules — 2 points). Calculation of index LPASI = 0.2/5 + 2 × 2 + 5 × 0 + 3 = 7.04 — mild severity

Подробная характеристика обследованного контингента представлена в табл. 2.

Значения ИРТПЛ за всю группу ($n = 45$) характеризовались нормальным распределением признака ($p > 0,05$), минимальные и максимальные значения варьировали от 7,2 до 42 баллов из 82 возможных, медиана составила 22 балла, интерквартильный размах — от 14 до 27 баллов.

Оценка внутриэкспертной надежности (ретестовая надежность) проводилась с помощью определения коэффициента Спирмена — Брауна, который отражает устойчивость значений показателя во времени. Результат по общему баллу ИРТПЛ оказался равным 0,91 (максимально возможное значение — 1). Полученные

Таблица 2. Распределение пациентов по полу и возрасту с расчетом индекса тяжести течения заболевания
Table 2. Distribution of patients by sex and age with the calculation of the disease severity index

Пол	Возраст	Число пациентов	Всего, n (%)	ИРТПЛ (Ме, 25%; 75%)
м	18—30	12	35 (78%)	21 (7,2; 42,0)
	31—44	12		
	45—59	10		
	60—74	1		
	Старше 75	-		
ж	18—30	-	10 (22%)	27 (10,3; 36,5)
	31—44	2		
	45—59	6		
	60—74	1		
	Старше 75	1		

Таблица 3. Значения коэффициентов, характеризующие внутриэкспертную и межэкспертную надежность индекса
Table 3. Coefficient values characterizing the intra-rater and interrater reliability of the index

Название параметра	Коэффициент Спирмена — Брауна (95% ДИ)	Коэффициент корреляции Пирсона (95% ДИ)
Распространенность	0,83 (0,72—0,91)	0,75 (0,66—0,83)
Поражение кожи	0,90 (0,81—0,96)	0,85 (0,81—0,92)
Поражение слизистых оболочек	0,88 (0,80—0,94)	0,89 (0,84—0,91)
Субъективные ощущения	0,92 (0,88—0,95)	0,91 (0,89—0,92)
Общий балл	0,91 (0,89—0,99)	0,87 (0,86—0,93)

данные говорят об очень сильной связи между переменными и характеризуют минимальное изменение оценок врачами-дерматологами за заданный период (табл. 3). Таким образом, разработанный индекс показал хорошую воспроизводимость результатов.

Для оценки межэкспертной надежности использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Данный показатель отражает степень надежности теста при выполнении одного и того же исследования разными экспертами у одного и того же пациента. Значения r более 0,7 свидетельствуют о приемлемой межэкспертной надежности. В нашей работе коэффициент корреляции Пирсона составил 0,87, что свидетельствует о высокой степени согласия между экспертами (см. табл. 3).

Как видно из представленных результатов, самые низкие значения коэффициентов корреляции получены при оценке такого параметра, как «распространенность». Это объясняется значительной субъективностью в расчете точной площади поражения кожи по «правилу ладони».

Результат оценки внутренней согласованности шкалы (взаимной корреляции пунктов изучаемого индекса), полученный по методу альфа Кронбаха, оказался выше необходимого порога (больше 0,8) и был равен 0,93.

Данный факт говорит о значимом и сбалансированном влиянии каждого из параметров шкалы на значение итоговой оценки. Сделанное заключение подтверждается также тем, что при удалении из системы оценки любого из показателей значение коэффициента альфа Кронбаха уменьшается, снижая надежность внутренней согласованности шкалы.

Выводы

1. Разработанный индекс для оценки тяжести течения плоского лишая продемонстрировал высокие значения внутриэкспертной и межэкспертной надежности, а также внутренней согласованности. В связи с этим данный показатель может с успехом применяться при определении степени тяжести течения заболевания.

2. Определение ИРТПЛ позволит индивидуализировать подходы к лечению пациентов, оценивать динамику проводимой терапии, оказать помощь при определении временной нетрудоспособности и фармакоэкономических расчетах.

3. Использование валидированной шкалы в случае проведения научных исследований будет способствовать повышению качества выполняемых работ и позволит корректно сравнивать разные исследования с похожим дизайном. ■

Литература/References

1. Самцов А.В., Барбинов В.В. Дерматовенерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Samcov A.V., Barbinov V.V. Dermatovenerology. M.: GEOTAR-Media, 2016 (Russia).]
2. Usatine R.P. Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. Am Fam Physician. 2011; 1 (84): 53—60.
3. Питтелков М.Р., Дауд М.С. Красный плоский лишай. В кн.: Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / Пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. Т. 1: С. 264—277. [Pittelkov M.R., Daoud M.S. Lichen ruber planus. V: Dermatologiya Fitzpatricka v klinicheskoi praktike: 3 v. Trans. with English; Ed. Acad. A.A. Kubanova. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratorija znaniy, 2012. V. I: P. 264—277 (Russia).]
4. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Олисова О.О., Чикин В.В., Минеева А.А. Красный плоский лишай. В кн.: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016: 212—225. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Olisova O.O., Chikin V.V., Mineeva A.A. Lichen ruber planus. In: Federal Clinical Recommendations. Dermatovenerology, 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., rev. and add. Moscow: Delovoy Ekspres, 2016: 212—225 (Russia).]

5. Weston G., Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. Int J Womens Dermatol. 2015; 1 (3): 140—149.
6. Shengyuan L., Songpo Y., Wen W. et al. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. Arch Dermatol. 2009; 145 (9): 1040—1047.
7. Usatine R.P., Tinitigan M. Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. Am Fam Physician. 2011; 1 (84): 53—60.
8. Georgescu S.R., Tampa M., Mitran M.I. et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. Exp Ther Med. 2019; 17 (2): 1045—1051.
9. Giannetti L., Dello Diago A.M., Spinass E. Oral Lichen planus. J Biol Regul Homeost Agents. 2018; 32 (2): 391—395.
10. Halevy S., Shai A. Lichenoid drug eruptions J Am Acad Dermatol. 1993; 29 (1): 249—255.

11. Патрушев А.В., Самцов А.В., Никитин В.Ю. и др. Клинико-лабораторные особенности при хронических дерматозах у военнослужащих. *Воен.-мед. журн.* 2019; 360 (1): 25—33. [Patrushev A.V., Samcov A.V., Nikitin V.YU. i dr. Clinical and laboratory features in chronic dermatoses in servicemen. *Voen.-med. zhurn.* 2019; 360 (1): 25—33 (Russia).]

12. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. [Adaskevich V.P. Diagnostic indices in dermatology. М.: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy, 2014 (Russia).]

Информация об авторах

Александр Владимирович Патрушев — старший преподаватель кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, кандидат медицинских наук; тел. 8 (911) 998-22-64; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: avsamstov@mail.ru

Алексей Владимирович Сухарев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: asoukharev@mail.ru

Александр Александрович Минченко — заведующий микологическим кабинетом клиники кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: minchenkoaleksandr@yandex.ru

Максим Валерьевич Мамунов — слушатель 5-го курса факультета подготовки врачей для Ракетных, Сухопутных и Воздушно-десантных войск по специальности «лечебное дело» ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: 23vf@mail.ru

Information about the authors

Aleksandr V. Patrushev — Senior Lecturer at the Department of Skin and Venereal Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Education of the Russian Federation, Candidate of Medical sciences; tel. 8 (911) 998-22-64; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Aleksei V. Samstov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Education of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru

Aleksei V. Sukharev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Skin and Venereal Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Education of the Russian Federation; e-mail: asoukharev@mail.ru

Aleksandr A. Minchenko — Head of the Mycological Office at the Clinic of Skin and Venereal Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Education of the Russian Federation; e-mail: minchenkoaleksandr@yandex.ru

Maxim V. Mamunov — 5th year student of the Faculty of Training Doctors for the Rocket, Ground and Airborne Forces, majoring in "general medicine" at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Education of the Russian Federation; e-mail: 23vf@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/vdv1142>

Оценка знаний студентов Новосибирска в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции и других ИППП

Хрянин А.А.^{1,2}, Шпикс Т.А.¹, Русских М.В.¹, Бочарова В.К.¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52

² РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»
630004, Россия, г. Новосибирск, ул. Ленина, д. 55

В статье представлены данные опроса 394 студентов как медицинского вуза, так и непрофильных учреждений г. Новосибирска с целью оценки уровня информированности по вопросам профилактики и рискованного полового поведения в отношении ВИЧ-инфекции и ИППП. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной информированности молодых людей в отношении ВИЧ/ИППП. Студенты показали низкую настороженность в отношении своей собственной безопасности. Выявлена высокая степень коммуникативной толерантности у студентов. Установлены терпимость студентов к дискомфортным состояниям партнера по общению, недостаток в умении скрывать или сглаживать свои отрицательные эмоции, возникающие при столкновении с некоммуникабельными качествами у партнера.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ИППП, профилактика, студенты, информированность, коммуникативная толерантность, рискованное половое поведение.

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

Для цитирования: Хрянин А.А., Шпикс Т.А., Русских М.В., Бочарова В.К. Оценка знаний студентов Новосибирска в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции и других ИППП. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (3): 34–42. <https://doi.org/10.25208/vdv1142>

Assessment of knowledge of Novosibirsk students in the prevention of HIV infection and other STIs

Aleksey A. Khryanin^{1,2}, Tatyana A. Shpiks¹, Maria V. Russkih¹, Valentina K. Bocharova¹

¹ Novosibirsk State Medical University
Krasny pr., 52, Novosibirsk, 630091, Russia

² Association Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists
Lenina str., 55, Novosibirsk, 630004, Russia

The article presents information about a survey of 394 students from medical university and non-specialized institutions in Novosibirsk, in order to analyze the level of awareness about risky sexual behavior and prevention of HIV infection and STIs. The obtained information indicates a lack of awareness among young people about HIV/STIs. Students showed low alertness about their own safety. There was revealed a high degree of communicative tolerance among students. It was established, that students have a sense of tolerance for the uncomfortable feelings of the partner during communication, and the lack of ability to hide their negative emotions about non-communicative qualities of the partner.

Keywords: HIV infection, STIs, prevention, students, awareness, communication tolerance, risky sexual behavior.

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

For citation: Aleksey A. Khryanin, Tatyana A. Shpiks, Maria V. Russkih, Valentina K. Bocharova. A new assessment of knowledge of Novosibirsk students in the prevention of HIV infection and other STIs. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (3): 34–42. <https://doi.org/10.25208/vdv1142>

Введение. С 1987 г. идет неуклонный рост числа людей, инфицированных ВИЧ. В России число инфицированных уже давно преодолело отметку в миллион человек. Основным путем передачи ВИЧ-инфекции на данный момент является гетеросексуальный половой контакт. Особенно важными в сложившейся ситуации являются массовая пропаганда и обучение населения, в частности молодых людей, будущего нашей страны. Студенты являются социально активной частью населения, соответственно находятся в группе риска по заболеваемости ИППП/ВИЧ. Поэтому оценка информированности молодых людей о ВИЧ-инфекции и ИППП крайне необходима.

Материалы и методы. С целью изучения информированности о ВИЧ/ИППП был проведен социологический опрос среди 1-го курса НГМУ, 1-го курса НКПИ (Новосибирский колледж парикмахерского искусства) и студентов 1-го курса НАК (Новосибирский аграрный колледж) в виде анонимного анкетирования с закрытыми вопросами (с подписанием добровольного информированного согласия). Для опроса была использована анкета, состоящая из 23 вопросов, разработанная сотрудниками кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Центра социологии девиантности и социального контроля Института социологии РАН, адаптированная авторами. Для выявления психологических особенностей студентов, которые могут оказывать влияние на поведение, склонность к риску, отношение к болезни, была применена методика оценки уровня коммуникативной толерантности В.В. Бойко. Опросник В.В. Бойко состоит из 45 вопросов-утверждений, сгруппированных в 9 шкал. Респонденты должны были оценить, насколько данные утверждения верны по отношению к ним, используя баллы от 0 до 3. Чем больше набрано баллов, тем ниже степень толерантности. Максимальное количество баллов, которое можно набрать, ответив на все вопросы анкеты, — 135; максимальное количество баллов за каждую из шкал — 15 (табл. 1).

Шкала 1. Неприятие или непонимание индивидуальности человека.

Шкала 2. Использование себя в качестве эталона при оценках других.

Шкала 3. Категоричность или консерватизм в оценках людей.

Шкала 4. Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства.

Шкала 5. Стремление переделать, перевоспитать партнера по общению.

Шкала 6. Стремление подогнать других под себя.

Шкала 7. Неумение прощать другому человеку его ошибки.

Шкала 8. Нетерпимость к дискомфортным (болезнь, усталость, отсутствие настроения) состояниям партнера по общению.

Шкала 9. Неумение приспосабливаться к другим участникам общения.

Статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Excel и SPSS. Использованы критерии хи-квадрат, стандартные статистические методы.

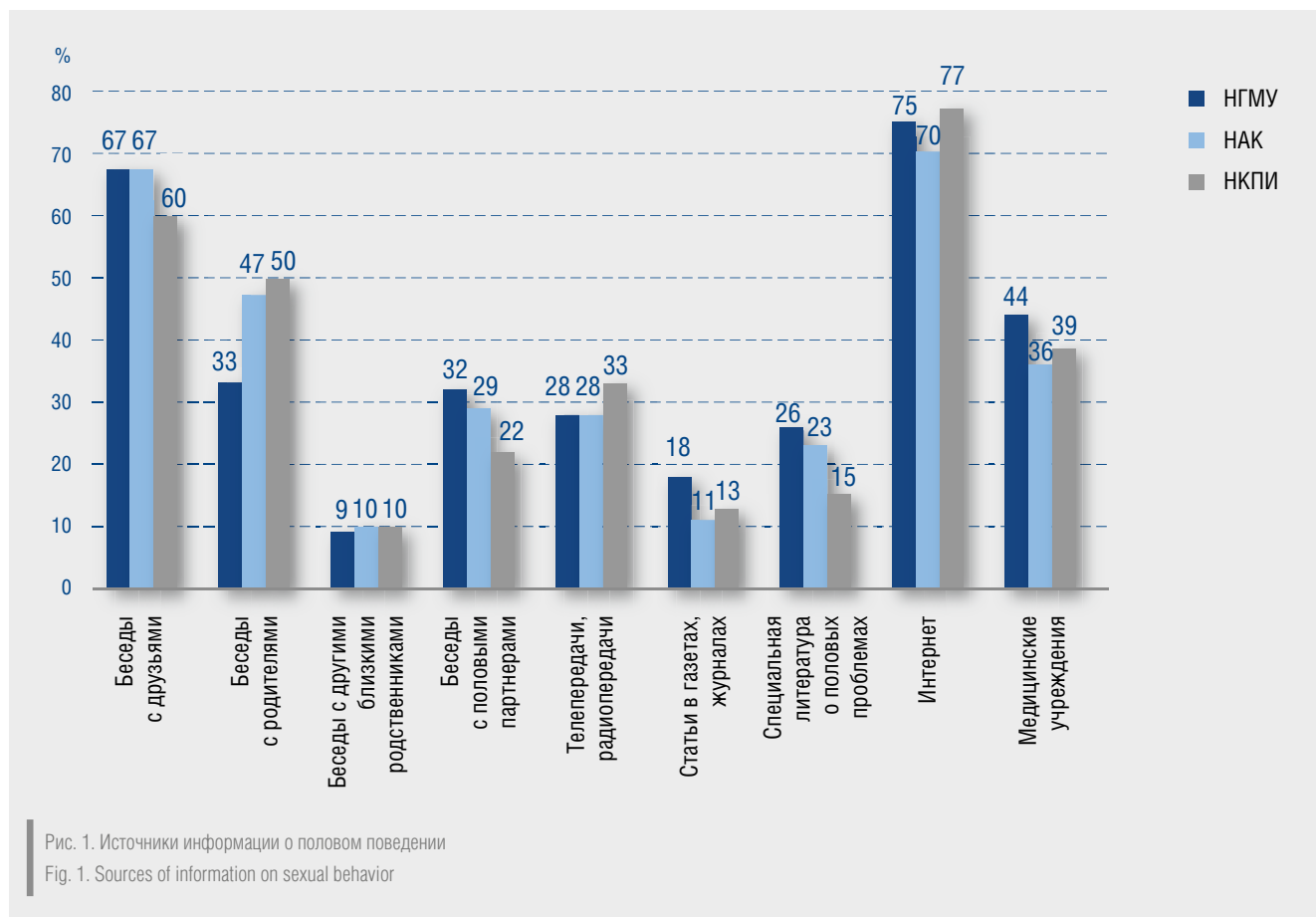
Результаты. В анкетировании приняли участие 394 студента: из них 202 человека — 1-го курса НГМУ (юноши — 33,5%, девушки — 66,5%), 103 человека — 1-го курса колледжа парикмахерского искусства и 89 человек из аграрного колледжа (юноши — 17,1% и девушки — 82,9%). Средний возраст респондентов из НГМУ составил 18,5 года, средний возраст респондентов из НКПИ и НАК составил 16,5 года.

Анкета, посвященная информированности о ВИЧ/ИППП, состояла из двух частей. Первая часть анкеты содержала вопросы, характеризующие знания студентов о путях передачи ВИЧ-инфекции и методах профилактики. Большинство учащихся (70—77%) всех образовательных учреждений предпочитают получать информацию о половой жизни из сети Интернет, а также в ходе обсуждения волнующих вопросов с друзьями (60—67%) (рис. 1). Довольно популярными среди учащихся колледжей оказались беседы с родителями (47—50%), а также беседы с врачом (36—39%), в то время как студенты-медики, наоборот, предпочитают обсуждать эти вопросы в первую очередь с врачом (44%), нежели с родителями (33%). Обсуждать вопросы половой жизни со своими половыми партнерами предпочитают 22—29% студентов колледжей и 32% студентов НГМУ.

Студенты непрофильных образовательных учреждений достаточно хорошо осведомлены о путях переда-

Таблица 1. Осведомленность студентов о путях передачи ВИЧ-инфекции
Table 1. Student awareness of HIV transmission routes

	Вариант передачи	Верный ответ	% правильных ответов		
			НКПИ	НАК	НГМУ
1	Через поцелуй	Нет	91	88	85
2	Делая татуировку	Да	91	79	84
3	Через рукопожатия	Нет	99	97	99
4	Через сиденье унитаза	Нет	89	88	93
5	Через укусы комаров	Нет	76	44	78
6	Через половой контакт	Да	99	99	98
7	Использование общего шприца при введении наркотиков	Да	94	92	96
8	При кормлении грудью	Да	52	47	46
9	При орально-генитальных контактах	Да	60	53	58



чи ВИЧ-инфекции, за исключением двух утверждений, касающихся передачи вируса при грудном вскармливании и при орально-генитальных контактах. Однако настораживает тот факт, что больше половины студентов НАК считают, что вирус ВИЧ может передаваться через укусы насекомых. Осведомленность о путях передачи ВИЧ-инфекции у студентов-медиков также хорошая, но смущает, что только половина студентов знают о том, что ВИЧ может передаваться с грудным молоком (46%) и при орально-генитальных контактах (58%) (табл. 2).

Достаточную информированность показали большинство учащихся всех образовательных учреждений в вопросе, касающемся выбора контрацептива, который может защитить от половых инфекций, в том числе ВИЧ

(табл. 3). Так, правильный ответ «презерватив» выбрали 87—95%, что действительно является доступным и эффективным способом профилактики ВИЧ и ИППП. Однако обращает на себя внимание низкий уровень информированности студентов, в том числе медицинского университета, в вопросах профилактики венерических заболеваний. Так, многие считают, что комбинированные оральные контрацептивы, внутриматочная спираль, прерванный половой акт, гормональное кольцо могут являться средством защиты от инфицирования.

Только 73—83% студентов знают, что презерватив защищает от ВИЧ/СПИДа, и 22—31% уверены в том, что заражение возможно у людей, которые имеют большое количество половых партнеров (табл. 4). Кроме того, 10—17% респондентов имеют ложное представле-

Таблица 2. Осведомленность студентов о защите от половых инфекций (ИППП), в том числе ВИЧ
Table 2. Student awareness about protection against sexually transmitted infections (STIs), including HIV

Варианты ответа	НГМУ, %	НКПИ, %	НАК, %
1. Презервативы	95	94	87
2. Комбинированные оральные контрацептивы (таблетки)	8	10	12
3. Внутриматочная спираль	8,5	2	8
4. Гормональное кольцо	4	2	2
5. Прерванный половой акт	4	3	6

Таблица 3. Осведомленность студентов о ВИЧ/СПИДе в целом (процент правильных ответов)
Table 3. Student awareness about HIV/AIDS in general (percentage of correct answers)

	НГМУ, %	НКПИ, %	НАК, %
1. ВИЧ/СПИДом заражаются только гомосексуалисты и наркоманы	90	83	92
2. Чтобы заразиться ВИЧ/СПИДом, нужно иметь много половых партнеров	69	70	78
3. По внешнему виду человека можно определить, болен человек ВИЧ/СПИДом или нет	89	84	91
4. Существует анализ крови, по которому можно определить, болен человек ВИЧ/СПИДом или нет	97	98	99
5. Использование презервативов может предотвратить заражение ВИЧ/СПИДом	83	85	73
6. Заболевшего ВИЧ/СПИДом можно вылечить современными лекарствами	74	64	53
7. Прерванный половой акт может защитить от заражения ВИЧ/СПИДом	84	87	87

Таблица 4. Распределение ответов респондентов на вопрос, связанный с использованием презерватива (в процентах)
Table 4. Distribution of respondents' answers to the question related to condom use (percentage)

Как часто вы используете презерватив?	НКПИ, %	НАК, %	НГМУ, %
1 Всегда	34	34	42
2 В большинстве случаев	27	37	33
3 Иногда	13	18	11
4 Редко	18	8	11
5 Никогда	2	3	4

ние о том, что ВИЧ/СПИДом заражаются только определенные социальные группы населения (гомосексуалисты, наркоманы).

В среднем 53% респондентов всех образовательных учреждений считают недостаточно освещенной проблему ВИЧ/СПИДа в г. Новосибирске.

Вторая часть анкеты посвящена вопросам рискованного сексуального поведения студентов. Примерно половина всех студентов уже живет половой жизнью (42% студентов аграрного колледжа и колледжа парикмахерского искусства и 51% учащихся медицинского университета), средний возраст начала половой жизни 15,5 года среди студентов колледжей и 16,5 года среди студентов НГМУ. Основным мотивом у молодых людей к вступлению в сексуальные отношения является любовь (66% НАК, 73% НКПИ и 70% студентов НГМУ), на втором месте оказалось половое влечение — его выбрали 9% НКПИ, 30% НАК и 32% студентов НГМУ. Третье место среди причин начала половой жизни заняло любопытство (НАК — 13%, НКПИ — 4%, НГМУ — 13,6%),

а также алкогольное/наркотическое опьянение (НАК — 11%, НКПИ — 4%, НГМУ — 4%). Очень важно обратить внимание на то, что 2,3% студентов НКПИ признались, что для них причиной вступления в половую связь явилось насилие, в то время как обучающиеся аграрного колледжа не указывали данную причину вовсе, а студенты НГМУ лишь в 0,5%.

Большинство учащихся колледжей (НАК — 60%, НКПИ — 67%) указали, что у них имеется постоянный половой партнер, среди студентов НГМУ постоянный половой партнер имеется у 52% опрошенных. Среднее число половых партнеров у учащихся колледжа парикмахерского искусства на момент опроса составило 5 человек, у аграрного — 2,5 человека, а у студентов НГМУ — 3,2 человека. Тревожным является факт, что половые контакты с лицами одного пола имели 8 и 18% студентов НАК и НКПИ соответственно и 5% студентов медицинского университета. Кроме того, в половой контакт с малознакомыми людьми вступали как учащиеся колледжей (НАК — 16%, НКПИ — 12%),

так и студенты медицинского университета (15%). При этом студенты аграрного колледжа указали, что вступали в интимные отношения с малознакомыми людьми во всех случаях под действием алкогольного/наркотического опьянения. Обучающиеся парикмахерского колледжа и медицинского университета имели половую связь под воздействием алкогольного/наркотического опьянения в 2,5 и 3% соответственно.

Немаловажным был анализ ответов студентов на вопрос использования презервативов во время полового акта. В целом практически половина студентов колледжей (НКПИ — 30%, НАК — 50%) призналась в том, что им не нравится использовать презерватив. Хотя часть студентов считают, что использование презерватива может усилить приятные ощущения (НКПИ — 44%, НАК — 68%), среди основных причин отказа от него студенты колледжей указали тот факт, что использование презерватива нарушает ход сексуальных отношений (НКПИ — 14%, НАК — 16%) и мешает полностью насладиться сексом (НКПИ — 35%, НАК — 68%). При этом учащиеся колледжа парикмахерского искусства в 76% ответов считают презерватив надежным методом защиты от ИППП и ВИЧ, в то время как респонденты аграрного колледжа — в 32% ответов. Одна треть студентов-медиков (34%) также заявила о том, что им не нравится использовать презерватив, и половина студентов (47%) считает, что с презервативом нельзя полностью насладиться сексом. Почти 20% студентов-медиков уверены, если партнер предлагает использовать презерватив, значит, он болен. Удивительно, что 20% студентов-медиков считают, что презерватив не является надежным средством защиты от ВИЧ и ИППП.

Поразителен тот факт, что при каждом занятии сексом используют презерватив только 34% студентов колледжей и 42% студентов-медиков. Учащиеся колледжей (НКПИ — 2%, НАК — 3%) и 4% студентов медицинского университета никогда не используют презерватив (табл. 5). При этом практически все студенты образовательных учреждений подтвердили, что у них не было ИППП в анамнезе (97,5% учащихся колледжей и 99% студентов НГМУ). Чаще всего студенты используют презерватив при вагинальном сексе (НКПИ — 46%, НАК — 42% и НГМУ — 53%), при анальном прибегают к его использованию 26% учащихся НАК, 13% — НКПИ и 11% учащихся НГМУ, а при оральном — НКПИ — 5%, НАК — 16% и НГМУ — 10%.

Для оценки коммуникативной толерантности студентов колледжей была использована методика В.В. Бойко.

Половина студентов как аграрного, так и парикмахерского колледжей продемонстрировала высокий уровень толерантности (рис. 2) по отношению к окружающим, в том числе и к ВИЧ-инфицированным больным. Это важный показатель развития общества и того, насколько оно готово принять таких больных и сосуществовать с ними, не прибегая к дискриминации. В одном из наших исследований, посвященных изучению коммуникативной толерантности у будущих врачей, мы также оценивали данный показатель среди студентов 4-го курса НГМУ, где опрошенные также показали высокий уровень коммуникативной толерантности [1].

Набранные баллы по отдельным шкалам опросника Бойко студентами аграрного и парикмахерского колледжей оказались также в целом на среднем уров-

Таблица 5. Степень коммуникативной толерантности по В.В. Бойко
Table 5. The degree of communicative tolerance according to V.V. Boiko

Высокая степень толерантности	Средняя степень	Низкая степень	Полное неприятие
1—45 баллов	45—85 баллов	85—125 баллов	125—135 баллов

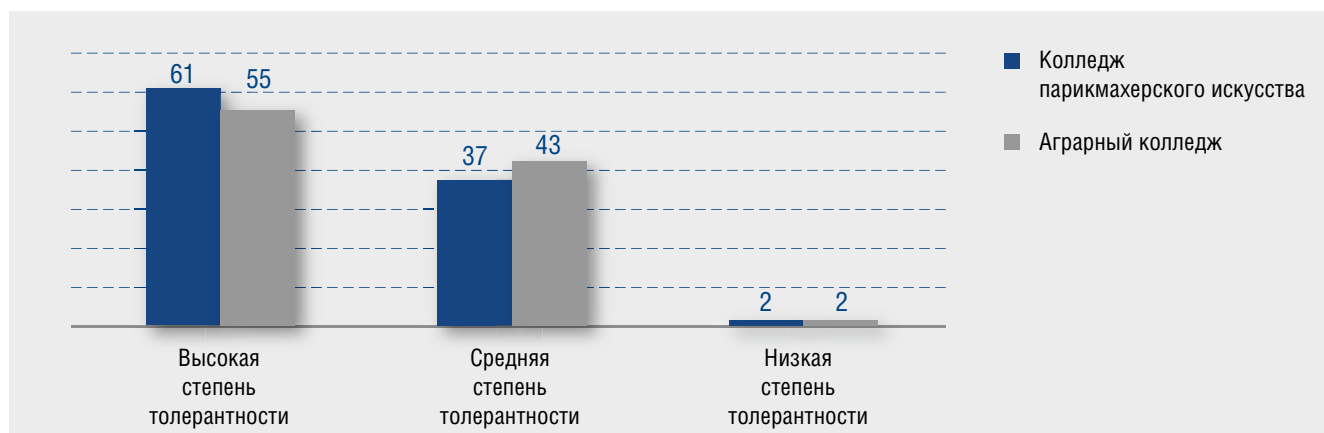


Рис. 2. Степень коммуникативной толерантности среди студентов НКПИ и НАК, %
Fig. 2. The degree of communicative tolerance among students of the NKPI and NAK, %

не (табл. 6), что говорит о хорошей коммуникативной толерантности по всем показателям. Однако мы обратили внимание на шкалы, где респонденты набрали больше баллов, и те, где баллов было меньше, и получили следующее: наиболее низкие баллы студенты набрали по восьмой и второй шкалам, что указывает на их терпимость к дискомфортным состояниям партнера по общению (болезнь, усталость, плохое настроение), у студентов нет тенденции при оценке поведения, образа мыслей партнера по общению рассматривать себя в качестве эталона; с другой стороны, более высокие баллы по четвертой и шестой шкалам говорят о таких качествах, как неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства, возникающие при столкновении с некоммуникабельными качествами у партнеров, и стремление подогнать других участников коммуникации под себя: к своим привычкам и притязаниям.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной информированности молодых людей в отношении ВИЧ/ИППП. Опрошенные показали свои заблуждения в отношении передачи ВИЧ с грудным молоком и при орально-генитальных контактах, чего не ожидалось от студентов медицинского университета, но это, видимо, связано с началом их пути в медицине и отсутствием некоторых знаний на первых этапах обучения.

В своей будущей работе мы планируем остановиться на психологической части исследования более детально. Это связано с тем, что за фасадом недостаточной осведомленности студентов в отношении отдельных вопросов, касающихся ВИЧ/ИППП, а также за проявлениями рискованного поведения могут скрываться психологические причины, например отрицание опасности или нежелание задумываться над неприятными вопросами, что может быть, в свою очередь, связано с присутствием у студентов психологических

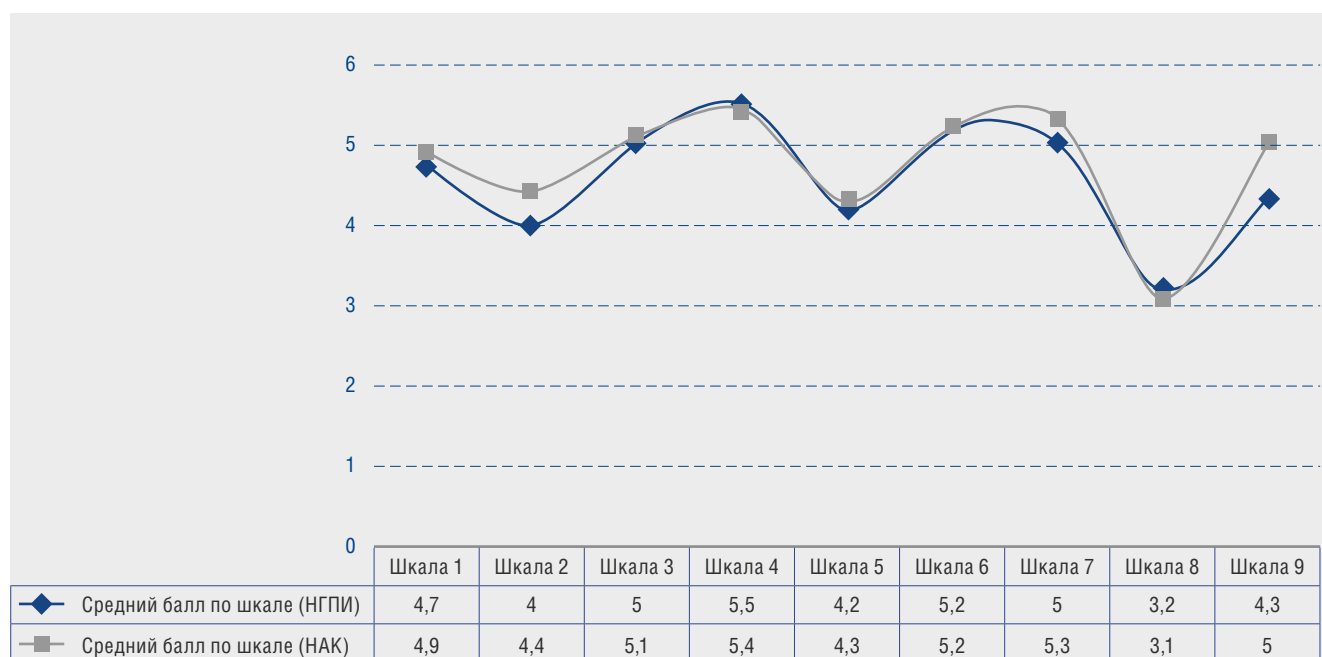
механизмов защиты (вытеснение, проекция, идентификация и др.), снимающих состояние глубинной подсознательной тревоги, которая не распознается на уровне сознания. Современный быстро меняющийся мир создает условия хронического стресса с возникновением у людей эмоциональных нарушений в форме общего психологического дискомфорта, депрессии, свободно плавающей тревоги. Игнорирование реальной опасности, избегающее или рискованное поведение на этом фоне становятся «методом выбора» в форме психологической защиты, позволяющей временно отвлечься от психотравмирующей реальности. Знание психологических причин рискованного поведения молодежи может быть использовано в создании эффективных методов профилактики.

В подобном исследовании, проводившемся в г. Новосибирске в 2018 г., было опрошено более 1000 студентов, обучающихся как в медицинском, так и в других университетах. Данные, полученные в результате опроса студентов, практически не отличаются от тех, что получены в настоящем исследовании, что в очередной раз доказывает необходимость работы с молодежью в целях увеличения уровня их осведомленности о ВИЧ и других ИППП [2].

В исследовании, проведенном в Шотландии, установлено, что расширение знаний об ИППП необходимо, но недостаточно для изменения поведения, так как надо учитывать и другие факторы, способствующие здоровьесберегающему поведению (например, анализ собственных рисков, социальное давление и определенные социальные нормы и правила, принятые в обществе) [3].

Поэтому для уменьшения количества молодых людей, склонных к рискованному половому поведению, а также их приверженности к тестированию на ИППП, необходимо не только обеспечивать насе-

Таблица 6. Степень коммуникативной толерантности среди студентов НКПИ и НАК (средний балл по каждой шкале)
Table 6. The degree of communicative tolerance among students of the NKPI and NAK (average score on each scale)



ление доступной информацией, но и создавать социально-этические нормы верного поведения.

В то время как уровень знаний о ВИЧ-инфекции постепенно улучшается, о других ИППП все так же не принято говорить, что создает определенный пробел в осведомленности молодого населения.

Примером может послужить кампания, проводимая в колледжах Соединенных Штатов Америки под названием GYT (get yourself tested). Кампания GYT предоставляла колледжам и университетам США возможность достичь целей «здорового кампуса 2020», уделяя приоритетное внимание осведомленности об ИППП и тестированию студентов в своих кампусах, снижая стигматизацию вокруг тестирования на ИППП и предоставляя колледжам и университетам информационные и рекламные материалы [4]. Благодаря данной кампании больше половины студентов обратилось за тестированием на ИППП впервые в жизни.

Таким образом, возникает необходимость совершенствования методов первичной профилактики ИППП среди молодых людей. Данные методы должны соответствовать последним тенденциям технического прогресса и иметь максимальный охват целевой аудитории. Источники получения знаний о сохранении своего здоровья должны быть доступны и учитывать интересы современных подростков. В этом случае достаточный уровень информированности среди молодежи приведет к снижению рисков заражения ИППП и ВИЧ-инфекции.

Выводы. Студенты показали низкую настороженность в отношении своей собственной безопасности. Возможно, это связано с их юным возрастом и, как многие из них указали, недостаточным освещением данной проблемы, из-за чего принято считать, что эта проблема никогда не коснется непосредственно каждого из них. Раннее начало половой жизни, неразборчивость при выборе полового партнера, вступление в интимные отношения под действием алкогольного опьянения,

однополюе контакты — все это как проявление рискованного сексуального поведения указывает на высокий риск заражения ИППП, в том числе ВИЧ-инфекцией.

Психологическое исследование обнаружило достаточно высокую толерантность респондентов, проявляемую ими в общении. Особенно ярко выступает терпимость студентов к дискомфортным состояниям партнера по общению (болезнь, усталость, плохое настроение). Это качество может явиться хорошей основой для дальнейшей работы с молодежью с целью формирования здорового образа жизни. Однако обращает на себя внимание выявленный недостаток в умении респондентов скрывать или сглаживать свои неприятные чувства, возникающие при столкновении с некоммуникабельными качествами у партнеров, что может приводить к конфликтным ситуациям, поэтому эта психологическая черта в определенных случаях требует коррекции. Психологические особенности человека, несомненно, влияют на его поведение в целом, на склонность к рискованному или осторожному, разумному поведению; внимательное отношение к своему здоровью и здоровью окружающих или игнорирование информации, которая могла бы предотвратить опасные болезни. Поэтому мы планируем более детальное исследование индивидуальных психологических особенностей студентов в контексте рискованного полового поведения молодежи.

Авторы выражают искреннюю признательность и благодарность за помощь в организации проведения социологического опроса студентов: ректору НГМУ профессору И.О. Маринкину, главному внештатному специалисту Министерства здравоохранения Новосибирской области по гигиене детей и подростков и школьной медицине к.м.н. А.С. Фунтикову, клиническим ординаторам кафедры дерматовенерологии и косметологии НГМУ М.А. Литохиной и Ф.А. Сухареву. ■

Литература/References

1. Хрянин А.А., Решетников О.В., Шпикс Т.А., Бочарова В.К., Русских М.В., Маринкин И.О. Отношение студентов-медиков к ВИЧ-инфицированным: страх или помощь? Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (4): 40—47. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-40-47>. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Shpiks T.A., Bocharova V.K., Russkikh M.V., Marinkin I.O. The attitude of medical students towards HIV-infected people: fear or help? Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019; 95 (4): 40—47. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-40-47> (Russia).]

2. Хрянин А.А., Решетников О.В., Шпикс Т.А., Русских М.В., Коваленко Г.А., Маринкин И.О. Знания и информированность молодых людей о ВИЧ/СПИД и особенности их полового поведения. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (5): 59—65. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65>.

doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Shpiks T.A., Russkikh M.V., Kovalenko G.A., Marinkin I.O. HIV/AIDS awareness among young people and their sexual behavior. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018; 94 (5): 59—65. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65> (Russia).]

3. Martin-Smith H.A., Okpo E.A., Bull E.R. Exploring psychosocial predictors of STI testing in University students-BMC Public Health. 2018; 18: 664.

4. Habel M.A., Haderxhanaj L., Hogben M., Eastman-Mueller H., Chesson H., Roberts C.M. Does your college campus GYT? Evaluating the effect of a social marketing campaign designed to raise STI awareness and encourage testing. Cases Public Health Commun Mark. 2015 winter; 8: 51—70.

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Хрянин — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»; e-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-9248-8303

Татьяна Александровна Шпикс — к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Мария Викторовна Русских — аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Валентина Константиновна Бочарова — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Information about the authors

Aleksey A. Khryanin — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Novosibirsk State Medical University under the Ministry of Health of Russian Federation, Vice President of the Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists; e-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-9248-8303

Tatyana A. Shpiks — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Novosibirsk State Medical University under Ministry of Health of Russian Federation

Maria V. Russkikh — Postgraduate student of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University under Ministry of Health of Russian Federation

Valentina K. Bocharova — Student of the sixth year of the Medical Department of the FSBEI of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" under the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/vdv1133>

Лечение врожденных меланоцитарных невусов у детей двухволновым излучением лазера на парах меди

Пономарев И.В.¹, Топчий С.Б.¹, Пушкарева А.Е.², Андрусенко Ю.Н.³, Шакина Л.Д.⁴

¹ Физический институт имени П. Н. Лебедева Российской академии наук
119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 53

² Национальный исследовательский Университет ИТМО
197101, Россия, г. Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д. 49

³ Медицинский центр «Институт Здоровья»
61000, Украина, г. Харьков, площадь Конституции, д. 26

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей
119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2

Абстракт. Врожденные меланоцитарные невусы (ВМН) выявляются при рождении или вскоре после рождения у 1% новорожденных. Локализация ВМН в эстетически значимых зонах становится причиной снижения самооценки ребенка и вызывает беспокойство его родителей. Хирургическое иссечение участков кожи с ВМН связано с повышенным риском косметических побочных эффектов и нередко приводит к развитию длительных стрессовых состояний у детей после оперативного лечения.

Цель исследования. Оценить эффективность лечения ВМН у детей и подростков двухволновым излучением лазера на парах меди (ЛПМ).

Методы. Лечение ВМН среднего размера (до 9 см) было проведено у девяти светлокотных пациентов: у семи девочек и двух мальчиков, в возрасте от 2 месяцев до 16 лет. Процедуры проводили при средней мощности ЛПМ 0,6—1,0 Вт, при соотношении мощностей излучений 3:2 на длинах волн 511 нм и 578 нм, экспозиции — 0,2—0,3 с. Диаметр светового пятна — 1 мм. Лечение проводилось за 2—10 сеансов с интервалом 1—2 месяца между сеансами.

Результаты. У детей и подростков лечение ВМН двухволновым излучением ЛПМ позволило добиться существенного осветления в области патологического очага, без формирования гипертрофических рубцов. Пролонгированность заживления кожи в области лазерного воздействия составила 2—3 недели. Побочные эффекты были выражены малозаметной атрофией кожи.

Вывод. Высокая эффективность лазерного лечения малых ВМН в эстетически значимых зонах у детей с помощью двухволнового излучения лазера на парах меди при отсутствии выраженных побочных эффектов в виде рубцов или поствоспалительной гиперпигментации позволяет использовать этот метод в клинической практике детских дерматологов и косметологов.

Ключевые слова: лазер на парах меди, лечение пигментных дефектов кожи, врожденные меланоцитарные невусы.

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

Для цитирования: Пономарев И.В., Топчий С.Б., Пушкарева А.Е., Андрусенко Ю.Н., Шакина Л.Д. Лечение врожденных меланоцитарных невусов у детей двухволновым излучением лазера на парах меди. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (3): 43–52. <https://doi.org/10.25208/vdv1133>

Treatment of congenital melanocytic nevus in infants and children by a dual-wavelengths copper vapor laser

Igor V. Ponomarev¹, Sergei B. Topchy¹, Alexandra E. Pushkareva², Yury N. Andrusenko³, Ludmila D. Shakina⁴

¹ P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences
Leninskiy pr., 53, Moscow, 119991, Russia

² ITMO University
Kronverkskiy pr., 49, St. Petersburg, 197101, Russia

³ Medical Center "Health Institute"
Constitution sq., 26, Kharkiv, 61000, Ukraine

⁴ National Medical Research Center of Children's Health
Lomonosovskiy pr., 2, Moscow, 119991, Russia

Introduction. Congenital melanocytic nevus (CMN) is detected at birth or shortly after birth in 1% of infants. The localization of CMN in aesthetically significant areas causes a decline in child self-esteem and causes concern for his parents. Surgical excision of skin areas with CMN is associated with an increased risk of cosmetic side effects and is often followed by long-term stress conditions after the invasive intervention.

Aim of the study. To evaluate the efficacy of the CMN removal in infants, children and adolescents with the dual-wavelengths copper vapor laser (CVL) radiation.

Patients and Methods. Medium-sized (up to 9 cm) single CMN was treated in nine fair-skinned patients: seven girls and two boys, aged from 2 months to 16 years. The procedures were carried out at an average CVL power of 0.6–1.0 W, with a power ratio of 3:2 at 511 nm and 578 nm wavelengths, and an exposure time of 0.2–0.3 s. Light spot diameter — 1 mm. The treatment was carried out during 2–10 sessions with an interval of 1–2 months between sessions.

Results. In children and adolescents, the treatment of CMN with CVL dual-wavelengths radiation made it possible to achieve significant clarification of the involved area without hypertrophic scars. The duration of the healing of the irradiated area lasted 2–3 weeks. Side effects were manifested with subtle skin atrophy.

Conclusion. The high efficacy of CVL removal of medium-sized CMN in infants and children using the dual-wavelengths CVL radiation without pronounced side effects allows introducing such an approach in the clinical practice of pediatric dermatologists and cosmetologists.

Keywords: copper vapor laser, pigmented skin defects, congenital melanocytic nevi.

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

For citation: Igor V. Ponomarev, Sergei B. Topchy, Alexandra E. Pushkareva, Yury N. Andrusenko, Ludmila D. Shakina. Treatment of congenital melanocytic nevus in infants and children by a dual-wavelengths copper vapor laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (3): 43–52. <https://doi.org/10.25208/vdv1133>

Введение

Врожденные меланоцитарные невусы (ВМН) — гамартомы кожи, отличающиеся избыточным количеством гиперпигментированных меланоцитов в эпидермисе и/или в дерме. Наличие ВМН в эстетически значимых зонах может быть связано с косметическим дефектом, что может привести к снижению самооценки и качества жизни ребенка. До последнего времени при выборе лечения ВМН предпочтение отдавалось хирургическим методам коррекции, таким как местная пластика, экспандерная дермотензия и пересадка свободных кожных трансплантатов, иссечение с применением кожной пластики, дермабразия, лазерная абляция, отбеливающие средства [1—3].

Впервые изображение ВМН как заболевания кожи было опубликовано в 1817 г. британским дерматологом Томасом Батеманом (Bateman T. 1778—1821) [4]. Первое клиническое описание ВМН было приведено в 1835 г. французским врачом Жан-Луи-Марком Алибером (1768—1837) [5].

Частота выявления ВМН у новорожденных достигает 1% [6]. Окраска и форма ВМН определяют их патоморфологическими особенностями — локализацией невусных (опухолевых) меланоцитов в эпидермисе и/или

дерме. Более темная окраска кожи в области ВМН свидетельствует о локализации невусных меланоцитов в эпидермисе (эпидермальные ВМН) или на границе между эпидермисом и дермой (пограничные ВМН). Чем светлее окраска ВМН, тем ближе к проксимальной границе дермы расположены невусные клетки и тем меньше пигмента они содержат [7, 8].

Пограничные ВМН представлены плоскими образованиями с четко очерченными контурами и темно-коричневой окраской, диаметром до 5 мм; невусные меланоциты обнаруживаются на границе между эпидермисом и дермой. Для сочетанных ВМН характерно наличие папул с коричневой окраской диаметром до 10 мм. В них невусные меланоциты присутствуют и в эпидермисе, и в дерме. Светло-коричневые ВМН куполообразной формы, иногда с волосистой поверхностью, на ножке или расширенном основании, которые связаны с избыточным содержанием невусных клеток только в дерме, классифицируются как дермальные невусы [9, 10]. Наличие многочисленных мелких невусов вблизи одного большого может быть связано с локализацией меланоцитов не только в дерме, но и в подкожной клетчатке и нижележащих тканях.

Классификация ВМН представлена в табл. 1 [11].

Таблица 1. Классификация ВМН для их стандартизированного описания
Table 1. Classification of Congenital Melanocytic Nevi for their standardized description

Признак	Обозначение	Описание	
Предполагаемый размер (см) в зрелом возрасте	Малый ВМН	размер < 1,5	
	Средний ВМН	M1	1,5 < размер < 10
		M2	10 < размер < 20
	Большой ВМН	L1	20 < размер < 30
		L2	30 < размер < 40
	Гигантский ВМН	G1	40 < размер < 60
		G2	60 < размер
		Средние множественные ВМН	≥ 3 ВМН среднего размера при отсутствии доминирующего ВМН
	Локализация		
	Голова	Лицо, череп	
Туловище	Шея, плечо, верхняя часть спины, нижняя часть спины, грудные железы/грудь, живот, бок, ягодицы, гениталии		
Конечности	Плечо, предплечье, кисть, бедро, голень, стопа		
Количество сателлитов	S0	Нет	
	S1	< 20	
	S2	20—50	
	S3	> 50	
Дополнительные морфологические характеристики	C0, C1, C2	Окраска: равномерная окраска, умеренно неравномерная, выраженная гетерогенность окраски	
	R0, R1, R2	Гладкая, неровная, шероховатая	
	N0, N1, N2	Узлов нет, единичные, выраженные узлы в дерме и подкожной клетчатке	
	H0, H1, H2	Волос нет, различные волосы, выраженный гипертрихоз, волосатость	

Для вычисления предполагаемого окончательного размера ВМН у взрослых по размеру в младенческом возрасте (до 3 лет) следует использовать коэффициенты роста: при локализации на голове — 1,7; на ногах — 3,3; при иной локализации — 2,8.

Частота перерождения в меланому ВМН мелкого и среднего размера не превышает 1%, для крупных и гигантских ВМН она достигает 5% [12]. У младенцев невусы подразделяют на малые (менее 0,5 см в диаметре), средние (0,5—0,7 см), крупные (>7 см в диаметре в области позвоночника, ягодиц или конечностей или >12 см в области головы) и гигантские (>14 см) [13]. К гигантским ВМН относятся также локализованные на лице невусы, площадь которых превышает 1% от площади поверхности тела, или локализованные на других участках тела невусы, площадь которых превышает 2% площади поверхности тела. Частота малигнизации гигантских ВМН достигает 31% [14].

При наличии изолированного ВМН небольшого размера риск его трансформации в меланому невелик. Трансформация ВМН в меланому в половине случаев происходит в первые пять лет жизни, в 10% этот процесс инициируется в пубертатном периоде [15—17]. Полное и своевременное удаление ВМН признано эффективным методом профилактики развития меланомы [17].

Патоморфология и патогенез ВМН

В отличие от врожденных дермальных меланоцитов, а также невусов Оты и Ито, ВМН состоят из гнездовых скоплений невомеланоцитов. По степени зрелости выделяют три типа невомеланоцитов. Невусные клетки типа А сходны со зрелыми меланоцитами в эпидермисе, локализуются в эпидермисе и верхних слоях дермы, содержат большое количество пигмента и образуют крупные гнезда. Менее зрелые меланоциты типа В образуют гнезда небольших размеров в средней части дермы. Незрелые меланоциты типа С не образуют четко выраженных гнезд, отличаются веретенообразной формой и малым содержанием пигмента [18]. Появление невусных клеток, как и клеток меланомы, инициируется онкогенной мутацией митоген-активирующей протеинкиназы, чаще всего мутацией, активирующей ген BRAF V600E [19]. Как и меланомные клетки, невомеланоциты экспрессируют плюрипотентные гены Oct4, Nestin and Sox10 [20]. В гигантских и больших ВМН, связанных с повышенным риском трансформации в меланому, количество невусных клеток, экспрессирующих плюрипотентные гены, значительно больше, чем в ВМН среднего размера [21].

Лечение ВМН

Лечение ВМН хирургическими методами может оказаться затруднительным из-за локализации невуса на открытых частях тела, особенно в периорбитальной области, а также из-за больших размеров области пигментации.

Основным преимуществом лазерной терапии по сравнению с традиционными методами лечения ВМН является возможность использования селективного фототермолиза для селективной фотодеструкции меланосом без выраженного термического повреждения окружающих клеток и коллагеновых структур. С помощью лазеров может быть достигнут отличный косметический результат при минимальном риске образования рубцов.

Пациенты, как правило, хорошо переносят лечение лазером. Для селективной лазерной обработки ВМН применяются различные лазерные аппараты видимого диапазона спектра (импульсный лазер на красителе, вторая гармоника Nd:YAG-лазера с длиной волны 532 нм) и лазерные системы ближнего инфракрасного спектра (рубиновый, александритовый и Nd:YAG-лазеры как с модуляцией добротности, так и в длинноимпульсном режиме). Однако существует риск образования рубцов, осложнений и репигментации, поэтому требуется тщательный подбор режима лазерного воздействия в зависимости от типа и окраски ВМН.

Нами впервые приводится описание опыта лечения ВМН излучением двухволнового ЛПМ у детей.

Материал и методы

Лечение проводилось у девяти светлокотных пациентов с ВМН, тип I, в том числе у двух мальчиков и семи девочек в возрасте от 2 месяцев до 16 лет (см. табл. 2). Критерии включения пациентов в исследование были следующими: диагноз одиночного ВМН был поставлен с раннего детства и подтвержден дерматоскопически и гистологическими данными; отсутствие меланомы в анамнезе пациента и у его родственников. До процедуры выполнялась дерматоскопия, которая показала наличие симметричной типичной пигментной сетки коричневого цвета с интенсивной окраской в центре и затуханием к периферии, относительно однородную структуру, одиночные черные точки на перегородках, отсутствие бело-голубых элементов.

Гистологическое исследование показало: лимфоидный инфильтрат верхних отделов дермы. Клиновидные пучки меланоцитов.

Характерно присутствие меланоцитов в придатках кожи, вокруг сосудов, незначительно в сальных железах.

Заключение — врожденный меланокитарный невус.

Описание лазерной процедуры

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкским протоколом. Во всех случаях было получено информированное согласие родителей пациентов на участие в исследовании. Для лечения ВМН использовался аппарат лазерный медицинский на парах меди Яхрома-Мед (Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН), работающий на длинах волн 511 и 578 нм с длительностью импульсов генерации 20 нс и с частотой следования импульсов 16,6 кГц. При проведении процедуры были выбраны следующие параметры ЛПМ: средняя мощность 0,6—1,0 Вт при соотношении мощностей излучения на зеленой (511 нм) и желтой (578 нм) длинах волн 3:2. Длительность экспозиции 0,2—0,3 с. Диаметр светового пятна на поверхности кожи — 1 мм, расстояние между центрами световых пятен — 1 мм.

Критерием выбора энергии импульса было установлено максимальное посерение пигмента без его повреждения. Чем светлее окраска ВМН, тем больше выбиралась мощность и экспозиция.

Сразу после процедуры окраска обработанной области приобретала сероватый оттенок, сохранявшийся несколько дней. На вторые-третьи сутки формировалась безболезненная сплошная коричневая сухая корочка по всей площади лазерного воздействия. После

Таблица 2. Описание пациентов
Table 2. Patient description

№	Фототип кожи по Фитцпатрику	Возраст	Пол	Локализация	Гистологический тип невуса, классификация ВМН	Размеры, мм	Число процедур ЛПМ	Время заживления, недели	Результат лечения по 10-балльной шкале
1	1	2 мес.	Д	Щека	Пограничный M1S0C1R0N0H0	17 × 26	9	2	9
2	2	5	М	Левая лобно-височная область	Пограничный M1S0C1R2N0H2	90 × 50	10	2	8
3	2	14	Д	Периорбитальная область слева	Пограничный M1S0C1R2N0H1	26 × 19	2	3	8
4	2	5	М	Крыло, область носа	Пограничный M1S1C1R1N0H1	30 × 14	7	3	8
5	2	12	Д	Левая щека	Пограничный M1S0C1R0N0H1	12 × 15	6	3	8
6	2	12	Д	Периорбитальная область справа	Пограничный M1S0C2R1N1H1	19 × 16	7	2	8
7	2	17	Д	Переносица и частично лобная область	Пограничный M1S0C2R2N1H2	18 × 30	5	2	8
8	2	4	Д	Передняя поверхность верхней трети левого бедра	Пограничный M1S0C0R0N0H0	7 × 9	6	3	8
9	2	16	Д	Передняя латеральная поверхность нижней трети правой голени	Пограничный M1S0C1R0N0H1	90 × 35	5	3	9

лазерного воздействия кожу дезинфицировали 0,05% раствором хлоргексидина с последующим нанесением крема Бепантен дважды в сутки с соблюдением особой осторожности, чтобы не повредить корочку. Период заживления длился 10—12 суток.

Через 10—12 суток корочки отторгались с формированием розового эпидермиса без коричневой пигментации. Через 3—4 недели после проведения лазерной процедуры окраска участка кожи в основном восстанавливалась до нормальной без формирования рубцов или с незначительной атрофией кожи.

Клинический случай 1.

Из анамнеза. ВМН размером 18 × 25 мм на щеке у девочки (возраст — 2 месяца) существует с рождения: ВМН I типа, M1S0C1R0N0H0, локализация — лицевая область справа (рис. 1).

Лечение начали в возрасте 2 месяцев без применения анестезии. Было проведено 9 сеансов с интервалом 1—2 месяца. Повторное изображение получено в возрасте 1,5 и 5 лет.

Лазерное лечение позволило добиться существенного осветления кожи в области патологического очага.



Рис. 1. Врожденный меланоцитарный невус I типа у девочки (возраст — 2 месяца) на коже щеки размером 18 × 25 мм, M1S0C1R0N0H0: (а) до лечения, (б) после 9 сеансов лазеротерапии в возрасте 1,5 года и (в) в отдаленном периоде после лечения (5 лет) (пациент № 1, табл. 2)

Fig. 1. Congenital melanocytic nevus type I in a girl (age-2 months) on the skin of the cheek sized of 18 × 25 mm, M1S0C1R0N0H0: (a) before treatment, (b) after 9 sessions of the laser treatment at the age of 1.5 years, and (v) following the long-term period after treatment (5 years) (patient # 1, table 2)

Клинический случай 2.

Из анамнеза. На рис. 2 представлено изображение лобно-височной области с ВМН среднего размера до, в процессе и после лечения ВМН I типа, M1S0C1R2N0H2 размером 90 × 50 мм в лобно-височной области слева, у мальчика 5 лет.

Фото были сделаны до лечения, после проведения тестовой пробы и через три года после 10 процедур лечения.

Клинический случай 3.

Из анамнеза. На рис. 3 представлено изображение области носа с ВМН среднего размера до и после лечения ВМН, M1S0C1R2N0H2 размером 30 × 14 мм в лобно-височной области слева, у мальчика 5 лет.

Клинический случай 4.

Из анамнеза. На рис. 4 представлено изображение области передней латеральной поверхности нижней трети правой голени с ВМН среднего размера до и после лечения ВМН, M1S0C1R2N0H2 размером 90 × 35 мм, у девочки 16 лет.

Клинический случай 5.

Из анамнеза. На рис. 5 представлено изображение области передней латеральной поверхности нижней трети правой голени с ВМН среднего размера до и после лечения ВМН, M1S0C1R2N0H2 размером 7 × 9 мм, у девочки 4 лет.

Оценка результатов лечения

Оценка результатов лечения была сделана независимым врачом-дерматологом путем сравнения фотографий каждого пациента при каждом последующем наблюдении. Численное значение оценки 0—10 (0 — отсутствие улучшения/10 — полное излечение) присваивалось каждой последующей фотографии после сравнения результатов после лечения с фотографиями до лечения. Значения оценки результатов приведены в табл. 2.

У пациентов не было отмечено выраженных побочных эффектов после лечения.

Обсуждение

В нашей работе впервые описано лечение ВМН двухволновым излучением ЛПМ у детей, которое по-



а



б



в



г

Рис. 2. ВМН I типа размером 90 × 50 мм в лобно-височной области слева, M1S0C1R2N0H2 у мальчика 5 лет: (а) до лечения, (б) после тестовой пробы и (в, г) через три года после лечения (проведено 10 процедур с интервалом 2—4 месяца) (пациент № 2, табл. 2)

Fig. 2. CMN Type I sized of 90 × 50 mm in the left frontotemporal area, M1S0C1R2N0H2 in a 5-year-old boy: (a) before treatment, (b) after a test sample, and (c, d) three years after the treatment (10 procedures were performed at 2—4 month intervals) (patient # 2, table 2)



а



б

Рис. 3. ВМН I типа размером 30 × 14 мм в области носа слева, M1S1C1R1N0H1 у мальчика 5 лет: (а) — до лечения, через 1,5 года после лечения (проведено 7 процедур с интервалом 2 месяца) (б) (пациент № 4, табл. 2)

Fig. 3. CMN Type I sized of 30 × 14 mm in the left nasal area, M1S1C1R1N0H1 in a 5-year-old boy: (a) before treatment, (b) after 1,5 years after the treatment (7 procedures were performed at 2 months intervals) (patient # 4, table 2)



а



б

Рис. 4. ВМН размером 90 × 35 мм в области передней латеральной поверхности нижней трети правой голени, M1SOC1R0N0H1 у девочки 16 лет: (а) — до лечения и через год после лечения (проведено 5 процедур с интервалом 2 месяца) (б) (пациент № 9, табл. 2)

Fig. 4. CMN Type I sized of 90 × 35 mm in the Anterior lateral surface of the lower third of the right shin, M1SOC1R0N0H1 in a 16-year-old girl: (a) before treatment, (b) after 1 year after the treatment (5 procedures were performed at 2 months intervals) (patient # 9, table 2)



а



б

Рис. 5. ВМН размером 7 × 9 мм в области передней поверхности верхней трети левого бедра, M1SOCOR0N0H0 у девочки 4 лет до лечения (а) и через год после лечения (проведено 6 процедур с интервалом 2 месяца) (б) (пациент № 8, табл. 2)

Fig. 5. CMN Type I sized of 7 × 9 mm in the anterior surface of the upper third of the left thigh, M1SOCOR0N0H0 in a 4-year-old: (a) before treatment, (b) after 1 year after the treatment (6 procedures were performed at 2 months intervals) (patient # 8, table 2)

звонило добиться заметного осветления ВМН среднего размера без отдаленных побочных эффектов (рубцевания или повторной пигментации). Побочные эффекты были выражены малозаметной атрофией кожи.

Для лечения ВМН были опробованы различные лазерные системы и их комбинации с переменным успехом. С абляционными лазерами (CO₂ и Er:YAG) получены успешные результаты лечения, однако отмечался высокий риск образования рубцов [22]. В настоящее время для лечения ВМН CO₂ и Er:YAG лазеры применяются в сочетании с неабляционными системами.

Внедрение в клиническую практику лазеров с модуляцией добротности (рубиновый, алесандритовый, неодимовый), которые могут селективно воздействовать на пигмент согласно принципу селективного фототермолиза, позволило лечить ВМН с более низкой частотой осложнений. Однако при применении этих лазерных систем отмечался высокий риск рецидивов. После лечения ВМН с использованием рубинового лазера у всех пациентов происходило частичное осветление пигментированной области, но через несколько месяцев наблюдалась повторная пигментация, и результат в итоге оказывался неудовлетворительным [23]. Для достижения лучшего осветления ВМН и уменьшения частоты рецидивов использовалась комбинация абляционного лазера для испарения эпидермиса с последующей обработкой селективным лазером с модуляцией добротности или IPL [24, 25]. Тем не менее через год после обработки Er:YAG-лазером в комбинации с IPL была получена частота рецидивов ВМН до 82% [24]. Важно отметить, что приведенные выше методики не приводили к полному осветлению невуса за одну обработку лазером. Требовалось как минимум 4 процедуры с интервалом 4 месяца между ними.

Гистологические исследования после лечения ВМН рубиновым и неодимовым лазерами с модуляцией добротности показали, что рецидив связан с неполным разрушением всех невомеланоцитов [26].

В недавней работе [27] для осветления ВМН у детей использовались последовательно три лазера: лазер на красителе (595 нм), рубиновый лазер (694 нм) и фракционный CO₂ лазер (10,6 мкм), причем чем раньше было начато лечение лазером, тем лучше получался результат. Особенно этот эффект отмечался на новорожденных с тонкой кожей, что объясняется миграцией меланоцитов с возрастом в более глубокие слои кожи [1].

В табл. 3 приведены значения поглощения меланином (<https://omlc.org/spectra/melanin/mua.html>) для различных длин волн, соответствующих применяемым для лечения ВМН лазерам. Можно отметить более чем десятикратное изменение величины поглощения меланином от зеленой длины волны к ближнему ИК-диапазону.

Таким образом, выбор лазера с зеленой и желтой длинами волн обеспечивает максимальную селективность воздействия на пигмент для лечения ВМН и двухволновое излучение ЛПМ, которое соответствует высокому поглощению меланина (длина волны 511 нм) и совпадает с локальным максимумом поглощения оксигемоглобина (длина волны 578 нм), может быть эффективно использовано для лечения ВМН.

Гистологические данные после обработки импульсным лазером на красителе с различными длинами волн (504, 590, 694, 720, 750 нм) продемонстрировали максимальную селективность и наиболее специфичное повреждение меланосом на зеленой длине волны 504 нм, что близко к длине волны генерации ЛПМ 511 нм [28]. Излучение ЛПМ с длиной волны 511 нм успешно было использовано для лечения эпидермальных пигментированных дефектов кожи [29, 30]. Применение излучения ЛПМ с длинами волн 578 и 511 нм позволило добиться высокой эффективности осветления гиперпигментированного эпидермиса при лечении мелазмы и поствоспалительной гиперпигментации в работе [31].

Существенным условием селективности лазерного воздействия является выбор оптимальной длительности лазерного импульса. Согласно принципу селективного фототермолиза, использование лазерного излучения с длительностью импульса, не превышающей время тепловой релаксации (ВТР) целевого хромофора ткани-мишени, минимизирует термическое повреждение окружающей ткани. ВТР определяется размером ткани-мишени. В ВМН представлены как изолированные пигментированные меланосомные клетки (размер около 7 мкм и ВТР не более 1 мкс), так и кластеры (гнезда, конгломераты), состоящие из пигментных клеток (размер кластера составляет около 100 мкм и ВТР около 10—100 мс) [10]. Следовательно, идеальный лазер для обработки ВМН должен обеспечивать селективное воздействие на ВМН как короткими наносекундными импульсами, так и длинными миллисекундными импульсами.

Такой комбинированный режим воздействия обеспечивает излучение ЛПМ. Каждый импульс ЛПМ имеет длительность 20 нс и пиковую мощность до нескольких кВт. При воздействии на кожу электромеханическим затвором формируется серия импульсов ЛПМ с длительностью 100—200 мс.

Данные оптической когерентной томографии свидетельствуют о двукратном увеличении васкуляризации в области ВМН [32]. Для предотвращения рецидива ВМН целесообразно обеспечить ремоделирование сосудистого русла, связанного с гиперпигментацией [33]. Для этой цели эффективно используется излучение ЛПМ на желтой длине волны 578 нм,

Таблица 3. Значения поглощения меланина для длин волн различных лазеров
Table 3. Melanin absorption values for different laser wavelengths

Тип лазера	ЛПМ	ЛПМ	Рубиновый	Алесандритовый	Неодимовый
Длина волны, нм	511	578	694	755	1060
Поглощение меланином, см ⁻¹	638,47	415,85	220,04	164,13	50,39

которое обеспечивает селективный нагрев диспластических сосудов в области ВМН [30, 34].

Благодаря высокому поглощению меланина и оксигемоглобина излучение ЛПМ, в отличие от лазеров ближнего ИК-диапазона, не проходит в ретикулярный слой дермы, не перегревает дермальные стволовые клетки, что обеспечивает быстрое заживление без побочных эффектов после лазерной процедуры [30, 34].

Авторы связывают полученные клинические результаты лечения ВМН излучением ЛПМ с высокой селективностью нагрева пигмента и ремоделированием связанного с пигментацией сосудистого русла.

Заключение

Высокая эффективность лечения и отсутствие отдаленных побочных эффектов в описанных случаях

лечения ВМН с применением двухволнового лазерного воздействия свидетельствуют об эффективной элиминации дермального меланоцитоза и полноценном ремоделировании сосудистого русла в сосочковом слое дермы в области лазерного воздействия на патологический очаг ВМН. Применение двухволнового излучения ЛПМ для лечения ВМН у детей демонстрирует отличные косметические результаты и представляет собой альтернативу хирургическим методам. Предпочтительно проводить лечение ВМН в детском возрасте, так как с возрастом глубина расположения невусных клеток увеличивается, что усложняет лечение. Выбор оптимальных параметров ЛПМ для лечения различных типов ВМН будет предметом отдельного исследования с большим количеством пациентов и продолжительным периодом наблюдения. ■

Литература/References

- Sandsmark M., Eskeland G., Ogaard A.R., Abyholm F., Clausen O.P. Treatment of large congenital naevi. A review and report of six cases. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1993; 27 (3): 223—232. doi:10.3109/02844319309078115.
- Reyes-Mugica M., Alvarez-Franco M., Bauer B.S., Vicari F.A. Nevus cells and special nevomelanocytic lesions in children. *Pediatr Pathol.* 1994; 14 (6): 1029—1041. doi:10.3109/15513819409037699.
- Bray F.N., Shah V., Nouri K. Laser treatment of congenital melanocytic nevi: a review of the literature. *Lasers Med Sci.* 2016; 31 (1): 197—204. doi:10.1007/s10103-015-1833-3.
- Bateman T., Willan R. Delineations of cutaneous diseases: exhibiting the characteristic appearances of the principal genera and species comprised in the classification of the late Dr. Willan and completing the series of engravings begun by that author. Longman, Hurst, Rees, Orme, and Brown, 1817.
- Alibert J.L.M. Monographie des dermatoses ou précis théorique et pratique des maladies de la peau, vol II: Naeve—Naevus // Daynac, Paris. 1832. С. 729—736.
- Price H.N., Schaffer J.V. Congenital melanocytic nevi—when to worry and how to treat: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28 (3): 293—302. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.04.004.
- Damsky W.E., Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene.* 2017; 36 (42): 5771—5792. doi:10.1038/ncr.2017.189.
- Sakai H., Ando Y., Ikinaga K., Tanaka M. Estimating melanin location in the pigmented skin lesions by hue-saturation-lightness color space values of dermoscopic images. *J Dermatol.* 2017; 44 (5): 490—498. doi:10.1111/1346-8138.13725.
- Молодков В.А., Махнева Н.В., Белова И.И., Сухова Т.Е. Гигантский врожденный меланоцитарный невус. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 2: 4—7. [Molochkov V.A., Makhneva N.V., Belova I.I., Sukhova T.E. Giant congenital melanocytic nevus. Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney). 2005; 2: 4—7 (Russia).]
- Sardana K., Chakravarty P., Goel K. Optimal management of common acquired melanocytic nevi (moles): current perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014; 7: 89—103. Published 2014 Mar 19. doi:10.2147/CCID.S57782.
- Krengel S., Scope A., Dusza S.W., Vonthein R., Marghoob A.A. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68 (3): 441—451. doi:10.1016/j.jaad.2012.05.043.
- Magaña M., Sánchez-Romero E., Magaña P., Beck-Magaña A., Magaña-Lozano M. Congenital melanocytic nevus: two clinicopathological forms. *Am J Dermatopathol.* 2015; 37 (1): 31—37. doi:10.1097/DAD.0000000000000183.
- McLaughlin M.R., O'Connor N.R., Ham P. Newborn skin: Part II. Birthmarks. *Am Fam Physician.* 2008; 77 (1): 56—60.
- Turkmen A., Isik D., Bekerecioglu M. Comparison of classification systems for congenital melanocytic nevi. *Dermatol Surg.* 2010; 36 (10): 1554—1562. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01641.x.
- Fahradyan A., Wolfswinkel E.M., Tsuha M. et al. Cosmetically Challenging Congenital Melanocytic Nevi. *Ann Plast Surg.* 2019; 82 (5S Suppl 4): S306-S309. doi:10.1097/SAP.0000000000001766.
- Усольцева А.С., Степанова Ю.В., Красногорский И.Н. & Цыплакова М.С. Большие и гигантские меланоцитарные невусы челюстно-лицевой области у детей. Особенности морфологического строения и хирургического лечения. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста, 2015; 3 (4): 22—28. [Usoltseva A.S., Stepanova Y.V., Krasnogorskiy I.N., Tsyplakova M.S. Large and Giant Melanocytic Nevi of the Maxillofacial Area in Children: Features of the Morphological Structure and Surgical Treatment (Russia).]
- Zaal L.H., Mooi W.J., Sillevius Smitt J.H., van der Horst C.M. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature. *Br J Plast Surg.* 2004; 57 (8): 707—719. doi:10.1016/j.bjps.2004.04.022.
- Damsky W.E., Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene.* 2017; 36 (42): 5771—5792. doi:10.1038/ncr.2017.189.
- Basu D., Salgado C.M., Patel J.R. et al. Pluripotency markers are differentially induced by IGF1 and bFGF in cells from patients' lesions of large/giant congenital melanocytic nevi. *Biomark Res.* 2019; 7: 2. Published 2019 Jan 14. doi:10.1186/s40364-018-0152-9.
- Charbel C., Fontaine R.H., Kadlub N. et al. Clonogenic cell subpopulations maintain congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (3): 824—833. doi:10.1038/jid.2014.437.
- Guégan S., Kadlub N., Picard A. et al. Varying proliferative and clonogenic potential in NRAS-mutated congenital melanocytic nevi according to size. *Exp Dermatol.* 2016; 25 (10): 789—796. doi:10.1111/exd.13073.

22. Bray F.N., Shah V., Nouri K. Laser treatment of congenital melanocytic nevi: a review of the literature. *Lasers Med Sci.* 2016; 31 (1): 197—204. doi:10.1007/s10103-015-1833-3.
23. Helsing P., Mørk G., Sveen B. Ruby laser treatment of congenital melanocytic naevi—a pessimistic view. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86 (3): 235—237. doi:10.2340/00015555-0041.
24. Lee M.S., Jun H.J., Cho S.H., Lee J.D., Kim H.S. Intense Pulsed Light Alone and in Combination with Erbium Yttrium-Aluminum-Garnet Laser on Small-to-Medium Sized Congenital Melanocytic Nevi: Single Center Experience Based on Retrospective Chart Review. *Ann Dermatol.* 2017; 29 (1): 39—47. doi:10.5021/ad.2017.29.1.39.
25. Al-Hadithy N., Al-Nakib K., Quaba A. Outcomes of 52 patients with congenital melanocytic naevi treated with UltraPulse Carbon Dioxide and Frequency Doubled Q-Switched Nd-Yag laser. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012; 65 (8): 1019—1028. doi:10.1016/j.bjps.2012.03.003.
26. Grevelink J.M., van Leeuwen R.L., Anderson R.R., Byers H.R. Clinical and histological responses of congenital melanocytic nevi after single treatment with Q-switched lasers. *Arch Dermatol.* 1997; 133 (3): 349—353.
27. Funayama E., Yamamoto Y., Oyama A. et al. Combination laser therapy as a non-surgical method for treating congenital melanocytic nevi from cosmetically sensitive locations on the body. *Lasers Med Sci.* 2019; 34 (9): 1925—1928. doi:10.1007/s10103-019-02753-0.
28. Sherwood K.A., Murray S., Kurban A.K., Tan O.T. Effect of wavelength on cutaneous pigment using pulsed irradiation. *J Invest Dermatol.* 1989; 92 (5): 717—720. doi:10.1111/1523-1747.ep12721505.
29. Somyos K., Boonchu K., Somsak K., Panadda L., Leopairut J. Copper vapour laser treatment of café-au-lait macules. *Br J Dermatol.* 1996; 135 (6): 964—968. doi:10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1103.x.
30. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Топчий С.Б., Пушкарева А.Е., Андрусенко Ю.Н. Лечение себорейного кератоза лазером на парах меди. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019; 95 (3): 25—33. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-25-33> [Klyuchareva S.V., Ponomarev I.V., Topchiy S.B., Pushkareva A.E., Andrusenko Yu.N. Treatment of seborrheic keratosis with a copper vapour laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019; 95 (3): 25—33 (Russia).]
31. Lee H.I., Lim Y.Y., Kim B.J. et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg.* 2010; 36 (6): 885—893. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01564.x.
32. Ulrich M., Themstrup L., de Carvalho N. et al. Dynamic Optical Coherence Tomography in Dermatology. *Dermatology.* 2016; 232 (3): 298—311. doi:10.1159/000444706.
33. Regazzetti C., De Donatis G.M., Ghorbel H.H. et al. Endothelial Cells Promote Pigmentation through Endothelin Receptor B Activation. *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (12): 3096—3104. doi:10.1038/jid.2015.332.
34. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Пушкарева А.Е. Лечение сосудистых мальформаций кожи с применением лазеров на парах меди и импульсного лазера на красителе. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018; 94 (1): 65—75. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-65-75. [Klyuchareva S.V., Ponomarev I.V., Pushkareva A.E. Therapy of Skin Vascular Malformations Using Copper Vapor Laser and Pulsed Dye Laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018; 94 (1): 65—75 (Russia).]

Информация об авторах

Игорь Владимирович Пономарев — к.ф.-м.н., руководитель проекта Физического института имени П.Н.Лебедева Российской академии наук; тел.: 007-495-8510609; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Сергей Борисович Топчий — к.ф.-м.н., научный сотрудник Физического института имени П. Н. Лебедева Российской академии наук

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

Юрий Николаевич Андрусенко — врач-хирург, онкодерматолог, заведующий отделением Медицинского центра «Институт здоровья»; e-mail: ure.doc@rambler.ru

Людмила Диевна Шакина — д.м.н., главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; e-mail: shakina@nczd.ru

Information about the authors

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

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

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

Yury N. Andrusenko — Cand. Sci. (Tech.), Clinic of Aesthetic Medicine. Head of the Laser department of the Health Institute; e-mail: ure.doc@rambler.ru

Ludmila D. Shakina — MD, Ph.D., DSci, chief expert, National Medical Research Center of Children Health; e-mail: shakina@nczd.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3811-4367>

<https://doi.org/10.25208/vdv1141>

Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2

Хрянин А.А.^{1,2}, Стуров В.Г.³, Надеев А.П.¹, Бочарова В.К.¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52

² РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»
630004, Россия, г. Новосибирск, ул. Ленина, д. 55

³ ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Миннауки и ВО России,
Институт медицины и психологии В. Зельмана
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

Обзор посвящен кожным проявлениям при новой коронавирусной инфекции, информация о которых непрерывно обновляется и дополняется. Однако до сих пор имеющиеся данные не были систематизированы. Целью данного обзора является анализ дерматологических проявлений при новой коронавирусной инфекции. В среднем у 12,5—20,4% пациентов с подтвержденным COVID-19 развились кожные проявления. Вопрос о том, являются ли кожные симптомы вторичным следствием респираторной инфекции или первичной инфекцией самой кожи, на данный момент остается открытым. Обсуждаются вероятные механизмы развития поражений кожи и роли болезней системы комплемента и состояния гиперкоагуляции крови в патогенезе их развития. В обзоре также приводятся клинические примеры вовлечения кожных покровов в инфекционный процесс при COVID-19. Поскольку COVID-19 имеет тенденцию к бессимптомному течению на протяжении 14 дней после заражения, кожные проявления могут служить индикатором инфекции, способствуя своевременной диагностике. Кроме того, осведомленность врачей о кожных симптомах, связанных с инфекцией COVID-19, имеет решающее значение для предотвращения неправильного диагноза заболевания. Авторы приводят собственное клиническое наблюдение пациентки с COVID-19 и ассоциированным ангиитом кожи.

Ключевые слова: COVID-19, кожные проявления, система комплемента, инфекционный ДВС-синдром.

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

Для цитирования: Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П., Бочарова В.К. Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (3): 53–62. <https://doi.org/10.25208/vdv1141>

Skin manifestations of a new coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2

Aleksey A. Khryanin^{1,2}, Viktor G. Sturov³, Alexander P. Nadeev¹, Valentina K. Bocharova¹

¹ Novosibirsk State Medical University
Krasny pr., 52, Novosibirsk, 630091, Russia

² Association Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists
Lenina str., 55, Novosibirsk, 630004, Russia

³ V. Zelman Institute of medicine and psychology, Novosibirsk National Research State University
Pirogova str., 1, Novosibirsk, 630090, Russia

The review is devoted to the skin manifestations of new coronavirus infection (SARS-CoV-2), information about which is constantly updated. However, this information has not been systematized yet. The purpose of this review is to analyze the dermatological manifestations of a new coronavirus infection. On average, 12.5—20.4% of patients with confirmed COVID-19 have developed skin manifestations. The question of whether the skin symptoms are a secondary consequence of a respiratory infection or a primary infection of the skin itself remains open at the moment. The possible mechanisms of development of skin lesions and the role of diseases of complement system and blood hypercoagulation in the pathogenesis of the disease are discussed in the article. The review also provides descriptive and clinical examples of skin manifestations in COVID-19. Since COVID-19 tends to be asymptomatic within 14 days, skin manifestations can be an indicator of infection, which leads to the timely diagnosis. In addition, doctors' awareness about skin symptoms associated with COVID-19 infection plays a big role in preventing misdiagnosis of the disease. The authors cite their own clinical case of a patient with COVID-19 and associated skin angitis.

Keywords: COVID-19, skin manifestation, complement system, infectious DIC-syndrome.

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

For citation: Aleksey A. Khryanin, Viktor G. Sturov, Alexander P. Nadeev, Valentina K. Bocharova. Skin manifestations of a new coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (3): 53–62. <https://doi.org/10.25208/vdv1141>

■ Первые сведения о новой коронавирусной инфекции появились в декабре 2019 г., когда заболевание было диагностировано у населения КНР (г. Ухань, провинция Хубэй). В начале 2020 г. (11.02.2020) ВОЗ определила название новой коронавирусной инфекции — COVID-19 (“Coronavirus disease 2019”), а Международный комитет по таксономии назвал возбудителя инфекции SARS-CoV-2.

На момент написания статьи (23.07.2020) SARS-CoV-2 был диагностирован у более чем 15,5 млн человек в мире. Высокий уровень контагиозности и бессимптомная передача инфекции привели к ее быстрому распространению по всему миру и пандемии [1]. SARS-CoV-2 — это вирус, состоящий из одноцепочечной РНК и относящийся к семейству коронавирусов. Вирус проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), находящийся на поверхности клеток [2]. Легкие являются основным органом-мишенью для COVID-19, причем у пациентов наблюдаются симптомы от легких гриппоподобных до фульминантной пневмонии и потенциально смертельного респираторного дистресс-синдрома [3].

За время пандемии был зафиксирован ряд случаев COVID-19, сообщавших о кожных проявлениях инфекции. Целью данной статьи является обзор литературы по различным кожным проявлениям при COVID-19. Ознакомление с ними представляется важным не только для врачей-дерматологов, но и для более широкого круга докторов общей семейной/врачебной практики (ОВП) поликлинического/амбулаторного звена оказания медицинской помощи, ведь именно они чаще контактируют с пациентами, в т.ч. с инфекцией COVID-19.

Дерматологические проявления COVID-19, наряду с общими клиническими признаками, включая лихорадку, сухой кашель, одышку, миалгию и усталость, наблюдаемые в относительно крупномасштабных клинических исследованиях пациентов с COVID-пневмонией, встречались довольно редко [4–6]. Наиболее известное исследование, посвященное кожным проявлениям COVID-19, опубликовано Recalcati S. и соавторами (2020) из Италии, включает 88 пациентов [7]. В этом исследовании у 20,4% подтвержденных пациентов COVID-19 (18/88) развились кожные проявления. Было установлено, что большинство кожных проявлений представляли собой эритематозную сыпь (77,8%, или 14/18) с редкими случаями крапивницы (16,7%, или 3/18) и образованием везикул (5,6%, или 1/18).

Аналогичное распределение кожных проявлений было отмечено в другом обзоре: в исследовании, проведенном группой ученых из Израиля, Канады и Италии, в котором было проанализировано 72 случая COVID-19 с дерматологическими проявлениями, описанными разными авторами за период пандемии COVID-19 (таблица) [8]. Средний возраст пациентов составил 53,6 года, причем возраст пациентов составлял от 15 дней до 84 лет. С точки зрения диагноза COVID-19 2,8% пациентов были подозреваемыми случаями, а 97,2% — подтвержденными случаями. Генерализованная пятнистая или пятнисто-папулезная экзантема (кореподобная) оказалась наиболее распространенным кожным проявлением у пациентов с COVID-19, зафиксирована у 36,1% (26/72) пациентов. Папуло-везикулезная сыпь (везикулы) была замечена у 34,7% (25/72) пациентов. Крапивница встречалась у 9,7% (7/72) пациентов с подтвержденным диагнозом, а нали-

чие болезненных акральные красно-фиолетовых папул с везикулами или без них наблюдалось у 15,3% (11/72) пациентов в целом. Наконец, у 2,8% (2/72) пациентов были обнаружены поражения в виде сетчатого ливедо, а у 1 пациента (1,4%) — петехии. Из 72 случаев локализация поражения была зарегистрирована у 67 пациентов, причем большинство поражений было обнаружено на туловище, руках и ногах. В целом у 69,4% (50/72) пациентов наблюдались кожные проявления на туловище. Кроме того, у 19,4% (14/72) пациентов наблюдались кожные проявления на кистях и стопах. Сроки развития кожного поражения варьировались у разных пациентов от развития за 3 дня до постановки диагноза COVID-19 до 13 дней после постановки диагноза. В обследованных случаях 12,5% (9/72) пациентов имели кожные проявления при постановке диагноза или появлении симптомов COVID-19, в то время как у 69,4% (50/72) пациентов кожные проявления возникли после появления респираторных симптомов или постановки диагноза COVID-19. Из 49 пациентов, у которых развились поражения после появления респираторных симптомов или диагноза COVID-19, 74,0% (37/50) обнаружили кожную патологию в течение 7 дней, а 6,0% (3/50) сообщили о высыпаниях после 7 дней. Из 50 случаев с сообщенным временем заживления 100% пациентов сообщили о заживлении кожных поражений, причем время заживления достигало 10 дней. Заживало в течение 7 дней 48,0% (24/50) кожных проявлений, 50,0% (25/50) дерматологических проявлений заживало спустя 7 дней, причем время заживления было не определено для одного случая (2,0%).

Также сообщалось о возможной связи между COVID-19 и тяжестью поражения кожи у 23 пациентов. Из них у 21 пациента (91,3%) тяжесть кожных поражений была маловероятна или не коррелировала с тяжестью COVID-19. Напротив, в 2 отдельных сообщениях Mahé A. [9] и Estébanez A. [10] COVID-19 и тяжесть поражения кожи были связаны у 2 пациентов (8,7%). Кроме того, в большинстве включенных исследований гистологические результаты не были предоставлены.

Группой ученых также было представлено три клинических случая с фотографиями, которые им удалось наблюдать самостоятельно [8]. Первым из них была 71-летняя женщина. Кожные проявления возникли у нее после клинического выздоровления и проявлялись в виде пятнисто-папулезной зудящей сыпи на туловище, напоминающей болезнь Гровера (рис. 1). Второй клинический случай был представлен 77-летней женщиной, у которой кожные проявления развились в самом начале заболевания — в первый день госпитализации кожные высыпания были представлены пятнисто-папулезной (кореподобной) экзантемой на туловище (рис. 2а), а в течение следующих дней у пациентки возникла пятнисто-геморрагическая сыпь на коже голени (рис. 2б). Третий клинический случай был представлен женщиной 72 лет. Кожные высыпания возникли у пациентки на 4-й день болезни в виде папуло-везикулезных зудящих высыпаний в области складки под грудью, на туловище и бедрах (рис. 3). У всех пациентов было подтвержденный COVID-19.

Кожные проявления играют важную роль в диагностике различных инфекционных заболеваний, таких как синдром токсического шока, менингококцемия, риккетсиоз, корь и скарлатина [11]. Поскольку COVID-19 имеет тенденцию к бессимптомному течению на про-

Таблица. Кожные проявления при подозреваемом и подтвержденном COVID-19, опубликованные в научной литературе
Table. Skin manifestations in suspected and confirmed COVID-19 published in the scientific literature

Автор	Регион	Количество пациентов	Кожные проявления	Ссылка
Gianotti	Милан, Италия	5	Экзантема (1 случай) Пурпурная пятнисто-папулезно-везикулезная сыпь (1 случай) Папулезно-эритематозная сыпь (1 случай) Диффузная пятнисто-папулезная сыпь, напоминающая болезнь Гровера (2 случая)	[14]
Recalcati	Ломбардия, Италия	18	Эритематозная сыпь (14 случаев), крапивница (3 случая), везикулезная сыпь (1 случай)	[7]
Present, Case	Милан, Италия	1	Пятнисто-папулезная зудящая сыпь, напоминающая болезнь Гровера	[8]
		1	Диффузная пятнисто-папулезная (кореподобная) сыпь, пятнистая геморрагическая сыпь	[8]
		1	Папулезно-везикулезная, зудящая сыпь	[8]
Mahé	Кальмар, Франция	1	Эритематозная сыпь	[9]
Estébanez	Испания	1	Эритематозные зудящие папулы (желтого цвета)	[10]
Joob	Таиланд	1	Петехии	[12]
Marzano	Италия	22	Ветряноподобная папуло-везикулезная экзантема	[13]
Manalo	Атланта, Джорджия	2	Транзиторное незудящее унилатеральное сетчатое ливедо (1 случай) Унилатеральное бессимптомное сетчатое ливедо (1 случай)	[16]
Zhang	Ухань, Китай	7	Акроишемия с цианозом пальцев, образованием пузырей и сухой гангрены	[23]
Zhang	Ухань, Китай	2	Крапивница	[23]
Потекаев Н.Н.	Москва, Россия	15	Папуло-некротический ангиит (4 случая) Геморрагический ангиит (1 случай) Акроангиит (акродерматит) (2 случая) Папуло-везикулезные высыпания (3 случая) Диссеминированная пятнисто-папулезная сыпь (1 случай) Пурпурозная сыпь (токсидермия) (4 случая)	[26]
Jimenez	Мадрид, Испания	1	Эритематозно-пурпурные пятна	[27]
Hunt	Нью-Йорк, США	1	Диффузная кореподобная пятнисто-папулезная незудящая сыпь	[28]
Fernandez	Мадрид, Испания	1	Крапивница	[29]
Henry	Орлеан, Франция	1	Диссеминированная эритематозная сыпь, крапивница	[30]
Kamali Aghdam	Тегеран, Иран	1	Эритематозная сыпь	[31]
Mazzotta	Италия	1	Подозреваемый случай: эритематозные округлые очаги поражения диаметром 5—15 мм, с размытыми границами, фиолетового цвета	[32]
Alramthan	Катар	2	Акральные ишемические поражения, представляющие собой красно-фиолетовые папулы	[33]
Najarian, 2020	Нью-Джерси, США	1	Кореподобная пятнисто-папулезная сыпь	[34]
Kolivras, 2020	Брюссель, Бельгия	1	Инфильтрированные бляшки на эритематозном фоне	[35]

тяжени 14 дней после заражения, кожные проявления могут служить индикатором инфекции, способствуя своевременной диагностике. В обзоре, проведенном группой ученых из Израиля, Канады и Италии, 12,5% (9/72) пациентов имели кожные проявления в начале заболевания [8]. Кроме того, осведомленность врачей о кожных симптомах, связанных с инфекцией COVID-19, имеет решающее значение для предотвращения непра-

вильного диагноза заболевания, такого как неправильный диагноз лихорадки Денге, как об этом сообщают Joob B. и соавторы [12].

В другом исследовании Marzano A.V. и соавторы сообщают о ветряноподобной папуло-везикулезной сыпи как о редком, но специфичном симптоме COVID-19, в отличие от неспецифичной эритематозной сыпи или крапивницы, описанной Recalcati S. и соав-



Рис. 1. Кожные проявления на спине при COVID-19 в виде пятнисто-папулезной сыпи [8]
 Fig. 1. The back of a patient with COVID-19 experiencing skin manifestations in the form of maculopapular rash [8]



а



б

Рис. 2. Кожные проявления при COVID-19: а — на поясничной области в виде пятнисто-папулезной сыпи [8]; б — на нижних конечностях в виде пятнисто-геморрагической сыпи [8]
 Fig. 2. Skin manifestations in COVID-19: а — maculopapular rash on the lumbar region [8]; б — maculo-hemorrhagic rash on the lower extremities [8]



Рис. 3. Кожные проявления на животе при COVID-19 в виде папуло-везикулярных высыпаний [8]
 Fig. 3. Skin manifestations on the abdomen in COVID-19 in the form of papulo-vesicular rash [8]

торами. Ученые описывают, что для ветряноподобной папуло-везикулярной сыпи типично вовлечение туловища пациента и слабый или отсутствующий зуд. Очаги поражения обычно появляются через 3 дня после появления системных симптомов и исчезают через 8 дней, не оставляя рубцов [13].

Представляем собственное клиническое наблюдение: пациентка П., 78 лет, поступила 21.05.2020 в инфекционное отделение по экстренным показаниям с респираторными симптомами и подозрением на COVID-19 средней степени тяжести. При обследовании выявлены КТ-признаки плевроапикального фиброза, обызвествления внутри грудных лимфоузлов. На момент поступления кожные покровы чистые от экзантемных элементов.

Через неделю (29.05.2020) при осмотре кожных покровов живота, внутренней поверхности бедер, в области голеностопных суставов у пациентки появилась петехиальная сыпь, имеющая распространенный интенсивный характер, без зуда и местной гипертермии (рис. 4—9).

Консультация гематолога: кожные высыпания рассматриваются как вероятные проявления при COVID-19.

Консультация дерматолога: геморрагический ангиит кожи, имеющий инфекционно-аллергическую природу, возможно ассоциированный с SARS-CoV-2. Рекомендовано системное назначение глюкокортикостероидов (преднизолон в дозировке 1,2 мг на 1 кг массы тела).

Основной диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (ПЦР-анализ). Двухсторонняя внебольничная полисегментная пневмония средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 1—2. Геморрагический ангиит кожи, распространенная форма.

На фоне системной гормональной терапии (преднизолон 90 мг в сутки) у пациентки отмечался быстрый регресс кожного патологического процесса.

Некоторые авторы предлагают выделить 7 групп кожных проявлений при COVID-19: ангииты, папуло-везикулярные высыпания, папуло-сквамозные высыпания и розовый лишай, кореподобные сыпи, токсидермии, крапивница и артифициальные поражения (трофические изменения тканей лица) [26].

Основные механизмы возникновения кожных нарушений при COVID-19 пока еще недостаточно изучены, но некоторые общепринятые теории уже широко обсуждаются. Считается, что вирусные частицы, присутствующие в кровеносных сосудах кожи у пациентов с ин-



Рис. 4. Кожные проявления на нижних конечностях при COVID-19 в виде петехиальной сыпи (геморрагический васкулит)

Fig. 4. Skin manifestations on the lower extremities in COVID-19 in the form of petechial skin rash (hemorrhagic vasculitis)



Рис. 5. Кожные проявления в области голеностопного сустава (слева) при COVID-19 в виде петехиальной сыпи (геморрагический васкулит)

Fig. 5. Skin manifestations in the area of the ankle joint (left) in COVID-19 in the form of petechial skin rash (hemorrhagic vasculitis)



Рис. 6. Кожные проявления в области голеностопного сустава (справа) при COVID-19 в виде петехиальной сыпи (геморрагический васкулит)

Fig. 6. Skin manifestations in the area of the ankle joint (right) in COVID-19 in the form of petechial skin rash (hemorrhagic vasculitis)



Рис. 7. Кожные проявления на животе при COVID-19 в виде петехиальной сыпи (геморрагический васкулит)

Fig. 7. Skin manifestations on the abdomen in COVID-19 in the form of petechial skin rash [8]



Рис. 8. Кожные проявления на внутренней поверхности бедра при COVID-19 в виде петехиальной сыпи (геморрагический васкулит)

Fig. 8. Skin manifestations on the internal surface of the thigh in COVID-19 in the form of petechial skin rash (hemorrhagic vasculitis)



Рис. 9. Кожные проявления на животе при COVID-19 в виде петехиальной сыпи (геморрагический васкулит)

Fig. 9. Skin manifestations on the abdomen in COVID-19 in the form of petechial skin rash [8]

фекцией COVID-19, могут привести к лимфоцитарному васкулиту, аналогичному тому, который наблюдается при тромбофилическом артериите, индуцированном циркулирующими иммунными комплексами и активирующими цитокины [8]. Кератиноциты могут быть вторичной мишенью после активации клеток Лангерганса, индуцируя спектр различных клинических проявлений [14, 15]. Предполагается, что вирус не нацеливается на кератиноциты, а скорее иммунный ответ на инфекцию приводит к активации клеток Лангерганса, что приводит к состоянию вазодилатации и спонгиозу [15]. Другие теории предполагают, что проявления сетчатого

ливело могут быть вызваны микротромбозом, что приводит к уменьшению притока крови к системе кожных микроциркуляторных сосудов [16]. Аналогичным образом низкая степень диссеминированного внутрисосудистого свертывания и связанное с гипоксией накопление дезоксигенированной крови в венозных сплетениях могут дополнительно объяснить такие проявления [16]. Кроме того, Magro С. и соавторы сообщили о воспалительной тромботической васкулопатии с отложением C5b-9- и C4d-компонентов комплемента как в сильно вовлеченной, так и в неизменной коже (рис. 10). Также у двух обследованных пациентов наблюдалась связь

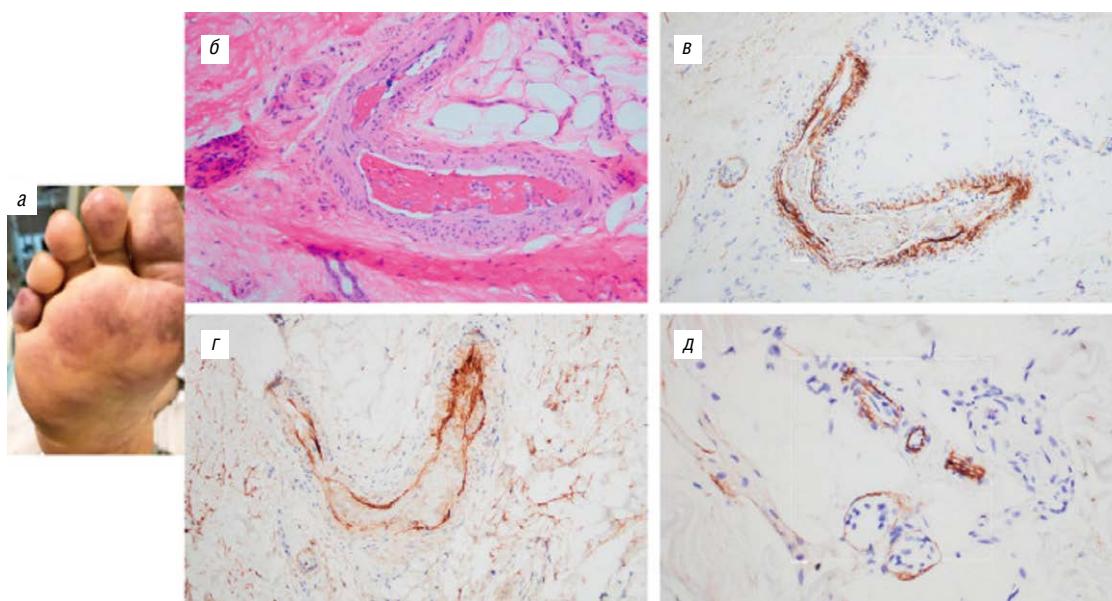


Рис. 10. Клиническая, микроскопическая и иммуногистохимическая картина случая COVID-19 [17]: а — заметные высыпания по типу сетчатого ливело на стопах; б — биоптат кожи, демонстрирующий артериальный тромбоз в глубоких слоях дермы (окраска гематоксилином и эозин, × 200); в — обширные эндотелиальные и субэндотелиальные отложения C5b-9 в пределах тромбированной артерии (диаминобензидин, × 400); г — аналогичная картина эндотелиального и субэндотелиального отложения C4d отмечается и внутри артерии (диаминобензидин, × 400); д — биоптат неизменной кожи, показывающий заметные микрососудистые отложения C5b-9 (диаминобензидин, × 400)

Fig. 10. Clinical, microscopic and immunohistochemical pattern of the COVID-19 case [17]: а — noticeable rash like livedo reticularis on the feet; б — skin biopsy showing arterial thrombosis in the deep dermis (hematoxylin and eosin staining, × 200); в — extensive endothelial and subendothelial deposits of C5b-9 within the thrombosed artery (diaminobenzidine, × 400); г — the similar pattern of endothelial and subendothelial deposits of C4d is also observed inside the artery (diaminobenzidine, × 400); е — biopsy of unchanged skin showing noticeable microvascular deposits of C5b-9 (diaminobenzidine, × 400)

гликопротеинов COVID-19 (S или спайк) с C4d- и C5b-9-компонентами комплемента в межальвеолярных перегородках легких и сосудах микроциркуляторного русла кожи (рис. 11). В заключение авторы предполагают, что катастрофическое поражение микроциркуляторного русла при COVID-19 опосредуется активацией альтернативного и лектинового путей комплемента и сопутствующей активацией каскада гемокоагуляции человека с развитием инфекционно-опосредованного ДВС-синдрома. Эти данные являются основой для дальнейшего изучения патофизиологической роли комплемента при инфекции COVID-19 и в дальнейшем могут помочь разработать протокол конкретного вмешательства для лечения COVID-19 [17].

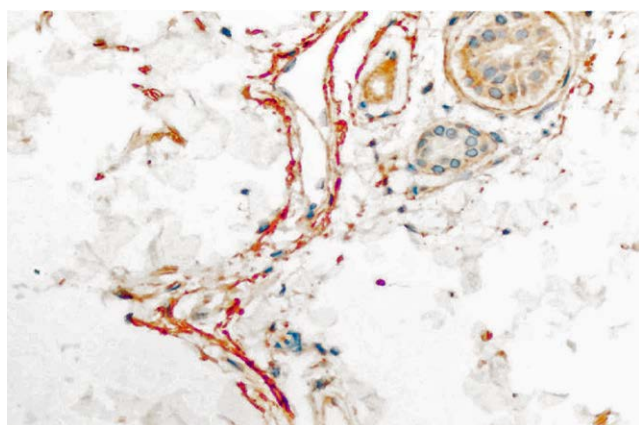
Tang N. и соавторы [18] детально исследовали состояние системы гемостаза у 283 пациентов с тяжелыми формами коронавирусной пневмонии. Общая смертность среди обследованных составила 11,5%. У умирающих пациентов обнаружены высокие показатели D-димера и продуктов деградации фибрина (ПДФ), удлинение протромбинового времени (ПВ) и активированного парциального тромбинового времени (АПТВ). Во время пребывания в стационаре 71,4% умерших и 0,6% выживших соответствовали критериям ДВС. Следует обратить внимание на то, что у умерших по сравнению с выздоровевшими чаще возникали осложнения, такие как острый респираторный дистресс-синдром (89,9% против 7,6%, $\chi = 148,105$, $P < 0,001$), острое повреждение сердца (59,6% против 0,8%, $\chi = 93,222$, $P < 0,001$), острое повреждение почек (18,3% против 0, $\chi = 23,257$, $P < 0,001$), шок (11,9% против 0, $\chi = 14,618$, $P < 0,001$) и ДВС (6,4% против 0, $\chi = 7,655$, $P = 0,006$) [19]. Не вызывает сомнений, что при всех перечисленных состояниях наблюдалась гиперкоагуляция, а во многих случаях и тромбоз, приведший к острой сердечной недостаточности и другим осложнениям.

В работе, опубликованной Tang N. и соавторами [20], ретроспективно проанализированы результаты терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) у 449 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Установлено,

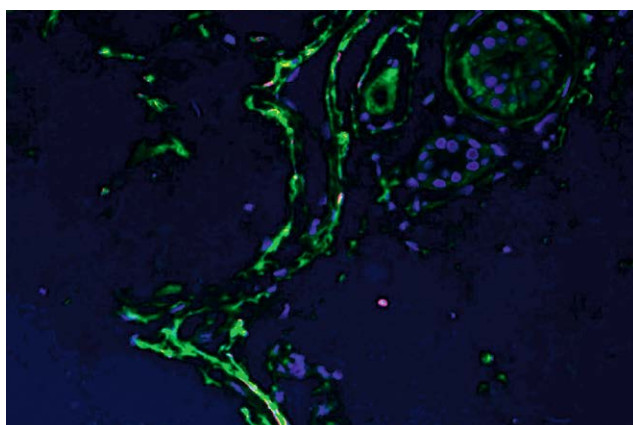
что летальность в группах пациентов с высоким уровнем D-димера (в 6 раз выше нормы) была ниже среди больных, находящихся на терапии НМГ (32,8% против 52,4%, $P = 0,017$), а также пациентов с сепсис-индуцированным ДВС (40,0% против 64,2%, $P = 0,029$) по сравнению с теми, кто не получал НМГ. Сделан вывод, что применение антикоагулянтной терапии связано с лучшим прогнозом заболевания у тяжелых пациентов COVID-19 с наличием сепсис-индуцированной коагулопатии и высоким содержанием D-димера.

Основное назначение предлагаемой терапии — не допустить развития тромбоза, полиорганной недостаточности, тромботической микроангиопатии, а также ДВС-синдрома. В случае же развития указанных осложнений необходимо немедленно вводить тканевой активатор плазминогена (t-PA) или его рекомбинантный аналог (APSAC). Доза при этом должна подбираться строго индивидуально, исходя из тяжести патологического процесса.

Исследователи из Японии Kandeel M. и Al-Nazawi M. предполагают, что вирусные субъединицы (компарменты) COVID-19 способны взаимодействовать с фибрином и, изменяя структуру последнего, приводить к развитию микротромбоваскулита в бассейне терминальных/субтерминальных легочных артерий [21]. Все это на фоне интерстициального воспаления и развития тяжелого аутоиммунного альвеолита провоцирует манифестацию быстро прогрессирующего фиброзирующего альвеолита с исходом в легочный фиброз и острую дыхательную недостаточность (ОДН). Вот почему исследователи предполагают, что раннее применение тканевого активатора плазминогена (t-PA) наряду с НМГ позволит предупредить или отсрочить наступление легочного фиброза и позитивно скажется на легочной микроциркуляции и газообмене. В то же время комбинация НМГ и t-PA способна в отдельных случаях привести к развитию геморрагического синдрома, а потому дозы лекарственных препаратов должны быть тщательно подобраны. При этом необходим постоянный лабораторный контроль за гемокоагуляцией и фибринолизом.



а



б

Рис. 11. Демонстрация связи спайкового гликопротеина SARS-CoV-2 и C4d в коже [17]. Биоптат кожи был окрашен на C4d, показывающий его выраженную сосудистую локализацию. При использовании программного обеспечения NUANCE C4d светится зеленым цветом (б). Спайковый белок COVID-19 имеет красное окрашивание; желтый цвет указывает на совместную локализацию C4d и вирусного белка в микроциркуляторном русле кожи (а). $\times 600$

Fig. 11. Demonstration of the relationship of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and C4d in the skin [17]. The skin biopsy was stained with C4d, showing its pronounced vascular localization. When using the NUANCE software, the C4d has green fluorescence (b). The COVID-19 spike protein has red staining; the yellow color indicates the combined localization of C4d and the viral protein in the microcirculatory bloodstream of the skin (a). $\times 600$

Zhou F. и соавторы [22] указывают, что основными показателями для поступления в отделение интенсивной терапии и риска смерти при COVID-19 являются возраст, сопутствующие заболевания, лимфоцитопения, повышенная аланинаминотрансфераза, D-димер, креатинкиназа, высокочувствительный сердечный тропонин I, сывороточный ферритин, IL-6, удлинение ПВ и тяжесть заболевания. При этом коагулопатия потребления диагностирована при увеличении ПВ на 3 с, а АПТВ — на 5 с, уровня D-димера на 1 мкг/мл. Авторы этого исследования также отмечают, что распространенным осложнением, которое могло быть вызвано инфекцией SARS-CoV-2, являлся сепсис.

Согласно данным, приводимым Zhang Y. и соавторами [23], применение НМГ у больных с тяжелым течением COVID-19 и высоким содержанием D-димера (что свидетельствует о наличии ДВС) приводит к более благоприятным результатам терапии.

Хавинсон В.Х. и соавторы сообщили о высокой эффективности использования комбинации НМГ с иммуномодулятором тималином при заболеваниях, сопровождаемых гиперкоагуляционным синдромом. Использование данной комбинации лекарственных средств привело к снижению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови и недопущению развития полиорганной недостаточности [24].

Известно, что особенно неблагоприятен прогноз при инфицировании SARS-CoV-2 у больных с эссен-

циальной гипертонией, диабетом, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких и дисфункцией почек. Hong-Long Ji. и соавторы [25] считают, что это связано с повышенным содержанием плазмина у пациентов с COVID-19. Плазмин и другие протеазы могут расщеплять вновь введенный участок фурина в белке S SARS-CoV-2 внеклеточно, что увеличивает его инфекционность и вирулентность. Гиперфибринолиз, связанный с плазмином, приводит у пациентов с тяжелым течением заболевания к повышенному содержанию D-димера. По мнению авторов исследования, система фибринолиза может оказаться перспективной терапевтической мишенью для лечения пациентов с COVID-19.

Вопрос о том, являются ли кожные симптомы вторичным следствием респираторной инфекции или первичной инфекцией самой кожи, на данный момент остается открытым.

Врачи-дерматовенерологи имеют уникальную возможность изучить кожные проявления COVID-19 во время этой пандемии, поэтому очень важны новые данные и иллюстративные изображения кожных поражений. Согласно общепризнанному положению, мы не можем не согласиться с известным принципом: «чем больше вы видите, тем больше вы знаете; и чем больше вы знаете, тем больше вы видите» [36], который становится теперь более чем актуальным. ■

Литература/References

- Han Y., Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): a Chinese perspective. *J. Med. Virol.* 2020; 6 (March).
- Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 13 (March (1)): 11.
- Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 28 (March): 105955.
- Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (March (3)): 105924.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (February (10223)): 507—513.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (February (10223)): 497—506.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 (March 26).
- Sachdeva M., Gianotti R., Shah M., Lucia B., Tosi D., Veraldi S., Ziv M., Leshem E., Dodiuk-Gad R. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020 (April 29).
- Mahé A., Birckel E., Krieger S., Merklen C., Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019-J. *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020 (April 15).
- Estébanez A., Pérez-Santiago L., Silva E., Guillen-Climent S., García-Vázquez A., Ramón M. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020 (April 15).
- Tsai J., Nagel M.A., Gilden D. Skin rash in meningitis and meningoencephalitis. *Neurology.* 2013; 80 (May (19)): 1808—1811.
- Joob B., Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 82 (May (5)): 177.
- Marzano A.V., Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini B, Veraldi S, Rubegni P, Cusini M, Caputo V, Rongioletti F, Berti E, Calzavara-Pinton P. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020).
- Gianotti R., Zerbi P., Dodiuk-Gad R. Histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. *J. Cosmet. Dermatol. Sci. Appl.* 2020.
- Gianotti R. COVID 19 and the skin — heuristic review. *Dermo-Sprint.* 2020; (April 06).
- Manalo I.F., Smith M.K., Cheeley J., Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; (April 10).
- Magro C., Mulvey J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. Complementary associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* 2020.

18. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, pr, 18 (4). P. 844—847.
19. Deng Y., Liu W., Liu K., Fang Y.Y. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin. Med. J. (Engl)*, 2020, no. 20, suppl. 32209890.
20. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Thromb Haemost.* 2020 (Mar 27).
21. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual Screening and Repurposing of FDA Approved Drugs Against COVID-19 Main Protease Life Sci., 2020, 3. P. 117—127.
22. Zhou F., Ting Yu, Ronghui Du, Guohui F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020 Elsevier Ltd.
23. Zhang Y., Cao W., Xiao M., Li Y.J. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Za Zhi.*, 2020, 41 (0), E006.
24. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Стуров В.Г., Гладкий П.А. Применение препарата Тималин при заболеваниях органов дыхания и инфекциях. Перспективы использования при COVID-19. *ПМЖ.* 2020; 1 (*): 1—10. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Sturov V.G., Gladkii P.A. Thymalin use for respiratory diseases and infections. Application potential in COVID-19. *RMJ.* 2020; 1 (*): 1—10 (Russia).]
25. Hong-Long J., Runzhen Z., Sadis M., Michael A., Elevated Plasmin (ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol. Rev.*, 2020, 100 (3). Pp. 1065—1075.
26. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Проценко Д.Н., Кожевникова Г.Н., Демина О.М., Голуб В.П., Рассохина О.И., Хлыстова Е.А. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020. Т. 21, март. [Potekaev N.N., Zhukova O.V., Protsenko D.N., Kozhevnikova G.N., Demina O.M., Golub V.P., Rassokhina O.I., Khlystova E.A. Clinical characteristics of skin manifestations in a new COVID-19 coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. *Clinical dermatology and venereology.* 2020. Vol. 21, March (Russia).]
27. Jimenez-Cauhe J., Ortega-Quijano D., Prieto-Barrios M., Moreno-Arrones Om, Fernandez-Nieto D. Reply to "COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue": petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020 (April 10).
28. Hunt M., Koziatek C. A case of COVID-19 pneumonia in a young male with full body rash as a presenting symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020 (March 28).
29. Fernandez-Nieto D., Ortega-Quijano D., Segurado-Miravalles G., Pindado-Ortega C., Prieto-Barrios M., Jimenez-Cauhe J. Comment on: cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020 (April 15).
30. Henry D., Ackerman M., Sancelme E., Finon A., Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020 (April 15).
31. Kamali Aghdam M., Jafari N., Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect. Dis. (Lond).* 2020; 52 (June (6)): 427—429.
32. Mazzotta F., Troccoli T. 2020. Acute Acro-Ischemia in the Child at the time of COVID-19. *Dermatologia Pediatrica, Bari.* In press.
33. Alramthan A., Aldaraji W. *Clin Exp Dermatol.* 2020. A case of COVID-19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report from the Middle East. (April 17).
34. Najarian D.J. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2020.
35. Kolivras A., Dehavay F., Delplace D., Feoli F., Meiers I., Milone L. Coronavirus (COVID-19) infection- induced chilblains: a case report with histopathological findings. *JAAD Case Rep.* 2020 (April 18).
36. Kaissi A.A., Marrakchi Z., Nassib N.M., Hofstaetter J., Grill F., Ganger R., Kircher S.G. Craniosynostosis, Scheuermann's disease, and intellectual disability resembling Shprintzen-Goldberg syndrome: a report on a family over 4 generations. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar; 96 (12): e6199.

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Хрянин — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»; e-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303; SPIN-код Elibrary: 4311-2475

Виктор Геннадьевич Стуров — д.м.н., профессор Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Миннауки и ВО России; e-mail: sturov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8243-247X; SPIN-код Elibrary: 9799-2755

Александр Петрович Надеев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: nadeevngma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>; SPIN-код Elibrary: SPIN-код: 8777-9748

Валентина Константиновна Бочарова — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: valuha-95@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4671-7288

Information about the authors

Aleksey A. Khryanin — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Novosibirsk State Medical University under the Ministry of Health of Russian Federation, Vice President of the Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists; e-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-9248-8303

Viktor G. Sturov — MD, Professor of the Institute of Medicine and Psychology Named After V. Zelman, in the Novosibirsk National Research State University under the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation; e-mail: sturov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8243-247X; eLibrary SPIN code: 9799-2755

Alexander P. Nadeev — MD, Professor, Head at the Department of Pathological Anatomy in the Novosibirsk State Medical University under the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: nadeevngma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>; Elibrary SPIN code: SPIN code: 8777-9748

Valentina K. Bocharova — 6th-year student of the Pediatric Faculty of the Novosibirsk State Medical University under the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: valuha-95@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4671-7288

<https://doi.org/10.25208/vdv1117>

Клинический случай синдрома Блоха — Сульцбергера

Краснова Н.В.¹, Чернова Т.А.², Алексеева И.В.¹, Гималиева Г.Г.¹, Сеницына Л.Г.^{1,*}, Мисякова Т.Ю.¹

¹ Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики

428015, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Пирогова, д. 6

² ГАУ ЧР ДПО «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики
428018, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

Цель. Представить клинический случай синдрома Блоха — Сульцбергера.

Материал и методы. Для диагностики заболевания были проведены осмотр кожи, цитологический анализ пузырной жидкости, общий и биохимический анализы крови, генетическое исследование.

Результаты. При осмотре кожи был проведен дифференциальный диагноз с дерматитами, буллезным эпидермолизом и линейным IgA-зависимым дерматозом у детей. Решающее значение в постановке диагноза принадлежало генетическому исследованию, после проведения которого была выявлена делеция экзонов 4—10 гена IKVKG, что подтвердило синдром Блоха — Сульцбергера.

Заключение. Новорожденные с везикуло-буллезными высыпаниями, поступающие в отделение патологии новорожденных и наблюдаемые неонатологами, требуют тщательного обследования, обязательной консультации дерматолога с целью определения дальнейшей тактики ведения.

Ключевые слова: синдром Блоха — Сульцбергера, везикуло-буллезные, веррукозные высыпания.

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

Для цитирования: Краснова Н.В., Чернова Т.А., Алексеева И.В., Гималиева Г.Г., Сеницына Л.Г., Мисякова Т.Ю. Клинический случай синдрома Блоха — Сульцбергера. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (3): 63–67. <https://doi.org/10.25208/vdv1117>

Clinical case of Bloch — Sulzberger syndrome

Nadezhda V. Krasnova¹, Tatyana A. Chernova², Irina V. Alekseeva¹, Gelia G. Gimalieva¹, Larisa G. Sinitsyna^{1,*},
Tatiana Yu. Misyakova¹

¹ BI of the Chuvash Republic “Republican Dermatovenereologic Dispensary” of the Ministry of Health of the Chuvash Republic Pirogova str., 6, Cheboksary, 428015, Russia

² State Autonomous Institution of the Chuvash Republic of Continuing Professional Education “Institute for Advanced Medical Studies” of the Ministry of Health of the Chuvash Republic Mikhail Sespel str., 27, Cheboksary, 428018, Russia

Purpose. To present a clinical case of Bloch — Sulzberger syndrome.

Material and methods. The examinations were performed to diagnose the disease: a visual examination of the skin, cytological analysis of the gallbladder fluid, general and biochemical blood tests, genetic research.

Results. During a visual examination of the skin, a differential diagnosis was made with infectious dermatitis, toxic-allergic dermatitis, epidermolysis bullosa and linear IgA-dependent dermatosis in children. Crucial in the diagnosis belonged to a genetic study, after which a deletion of exons 4—10 of the IKBKG gene was detected, which confirmed Bloch — Sulzberger syndrome.

Conclusion. Newborns with vesicle-bullous rashes entering the neonatal pathology department and observed by neonatologists require a thorough examination, a mandatory consultation of a dermatologist in order to determine further management tactics.

Keywords: Bloch — Sulzberger syndrome, vesiculo-bullous, verrucous rashes.

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

For citation: Nadezhda V. Krasnova, Tatyana A. Chernova, Irina V. Alekseeva, Gelia G. Gimalieva, Larisa G. Sinitsyna, Tatiana Yu. Misyakova. Clinical case of Bloch — Sulzberger syndrome. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (3): 63–67. <https://doi.org/10.25208/vdv1117>

Актуальность. Недержание пигмента (НП), или синдром Блоха — Сульцбергера — редкий генодерматоз (1:75 000), поражающий кожу, центральную нервную систему, глаза и костную систему [1—5]. Характерно X-сцепленное доминантное наследование, в 97% случаев болеют представители женского пола [6—8]. Необходимо знание его клинических особенностей для дифференциальной диагностики с другими дерматозами [9—11]. Приводится описание клинического случая синдрома Блоха — Сульцбергера у ребенка в возрасте 1 месяца.

Цель работы — представление клинического случая синдрома Блоха — Сульцбергера.

Материал и методы. Родители больной М. в возрасте 1 месяца обратились к дерматологу БУ «РКВД» с жалобами на высыпания на верхних и нижних конечностях у ребенка, которые беспокоят со 2-х суток жизни. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, 1-я беременность закончилась родами, ребенок женского пола, со слов родителей высыпания подобного характера не беспокоили. Беременность протекала без особенностей. Роды срочные, естественным путем. Масса ребенка при рождении 3254 г, рост — 53 см, состояние расценивалось как удовлетворительное. На 2-е сутки жизни кожа приобрела ярко-розовый цвет, на верхних и нижних конечностях появились сгруппированные везикулы диаметром от 0,5 до 1 см с серозным содержимым, расположенные преимущественно по линиям Блашко (рис. 1). Ребенок переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: внутриутробная инфекция, генерализованная форма, герпетической этиологии. Получала антибактериальные, противовирусные, антигистаминные препараты. Мама отмечала отсутствие эффекта проводимой терапии. Ребенок через 3 недели был переведен на амбулаторное лечение с подозрением на перенесенный синдром Лайелла. Родители ребенка отказались от проведения биопсии кожи и взятия материала для морфологического исследования.



Рис. 1. Правая нижняя конечность пациентки М. с синдромом Блоха — Сульцбергера, островоспалительная стадия, возраст 2 дня. Множественные везикуло-буллезные высыпания на эритематозном фоне

Fig. 1. The right lower limb of patient M. with Bloch — Sulzberger syndrome, acute inflammatory stage, age 2 days. Multiple vesicular-bullous rashes on an erythematous background

Для диагностики заболевания были проведены: осмотр кожи, цитологический анализ пузырной жидкости, общий и биохимический анализы крови, генетическое исследование.

Результаты и обсуждение

Осмотр кожи. Поражение кожи имеет распространенный характер. На коже нижних и верхних конечностей преимущественно по линиям Блашко на ярко-эритематозном фоне отмечаются множественные линейно расположенные веррукозные высыпания размером от 0,3 до 1,5 см, единичные везикулы размером от 0,3 до 0,5 см с гладкой напряженной крышкой, с серозным содержимым (рис. 2). Симптом Никольского отрицательный. Придатки кожи без аномалий. Пациентке был поставлен предварительный диагноз: синдром Блоха — Сульцбергера, веррукозная стадия.

При исследовании цитологического состава пузырной жидкости клетки Тцанка не были обнаружены, эозинофилия 0%. При биохимическом анализе крови отмечено повышение АЛТ 98,0 ЕД/л (нормальное значение 1,0—35,0), повышение АСТ 80,0 ЕД/л (15,0—60,0), билирубин прямой 3,0 мкмоль/л (0,1—5,1), билирубин общий 11,0 мкмоль/л (1,7—20,5). При проведении общего анализа крови: эритроциты $4,6 \cdot 10^{12}$ клеток/л, гемоглобин 152 г/л, лейкоциты $7,8 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы 7%, нейтрофилы палочкоядерные 2%, сегментоядерные 54%, лимфоциты 29%, моноциты 3%.



Рис. 2. Правая нижняя конечность пациентки М. с синдромом Блоха — Сульцбергера, веррукозная стадия, возраст 1 месяц. Веррукозные высыпания на эритематозном фоне, единичные везикулы

Fig. 2. The right lower limb of patient M. with Bloch — Sulzberger syndrome, acute verrucous stage, age 1 month. Verrucous eruptions on an erythematous background, single vesicles

Дифференциальный диагноз был проведен с инфекционным, токсико-аллергическим дерматитом, буллезным эпидермолизом и линейным IgA-зависимым дерматозом у детей.

Дерматиты были исключены в связи с отсутствием характерной для них клинической картины и положительной динамики от лечения антибактериальными и противовирусными препаратами. Для дифференциального диагноза с буллезным эпидермолизом и линейным IgA-зависимым дерматозом у детей было проведено генетическое исследование.

При генетическом исследовании была выявлена делеция экзонов 4—10 гена IKBKG, что подтвердило синдром Блоха — Сульцбергера.

Ребенок получал местное антибактериальное лечение с целью профилактики присоединения бактериальной инфекции. Также были назначены противовоспалительные кремы.

При повторном осмотре в возрасте 3 месяцев на месте регрессировавших веррукозных элементов развилась коричневая пигментация в виде полосок и завихрений, напоминающих «брызги грязи», что соответствовало пигментной стадии синдрома Блоха — Сульцбергера (рис. 3).

При консультации специалистов (невролога, офтальмолога, кардиолога) сопутствующей патологии не выявлено, что является благоприятным прогнозом для жизни и здоровья. В профилактических целях в случае планирования последующей беременности в данной семье необходимо проведение медико-генетического консультирования для определения степени риска рождения следующего ребенка с подобной патологией.

Заключение. Новорожденные с везикуло-буллезными высыпаниями, поступающие в отделение патологии новорожденных и наблюдаемые неонатологами, требуют тщательного обследования, обязательной консультации дерматолога с целью постановки диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. ■



Рис. 3. Правая нижняя конечность пациентки М., возраст 3 месяца, с синдромом Блоха — Сульцбергера, стадия гиперпигментации. На месте регрессировавших очагов развилась пигментация коричневого цвета в виде полосок и завихрений

Fig. 3. Patient M. — right lower limb, age 3 month, Bloch — Sulzberger syndrome, stage of hyperpigmentation. In place of the regressed lesions, brown pigmentation in the form of stripes and swirls has developed

Литература/References

1. Aradhya S. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK- γ) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet.* 2001; 10: 2171—2179.
2. Bachevalier F. Atteinte neurologique létale au cours d'une incontinentia pigmenti. *Ann Dermatol Venerol.* 2003; 130: 1139—1142.
3. Berlin A.L. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 169—187.
4. Brown K.D. The roles of the classical and alternative nuclear factor-kappa B pathways: potential implications for autoimmunity and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10: 212.
5. Chelly J. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet.* 2006; 14: 701—713.
6. Cheng L.E. Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome. *Clin Immunol.* 2009; 132: 124—131.
7. Chirazzi P. XLMR genes: update 2007. *J Eur J Hum Genet.* 2008; 16: 422—434.
8. Fiorillo L. Bilateral cerebrovascular accidents in incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol.* 2003; 29: 66—68.
9. Fusco F. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF- κ B activation. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 1763—1773.
10. Fusco F. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations. *Hum Mutat.* 2008; 29: 595—604.
11. Fusco F. Genomic architecture at the Incontinentia Pigmenti locus favours de novo pathological alleles through different mechanisms. *Hum Mol Genet.* 2012; 21: 1260—1271.

Информация об авторах

Надежда Васильевна Краснова — главный врач Бюджетного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики

Татьяна Алексеевна Чернова — к.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, заведующая курсом дерматовенерологии ГАУ ЧР ДПО «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики

Ирина Валерьевна Алексеева — заместитель главного врача по КЭР Бюджетного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики

Гелия Гарефетдиновна Гималиева — заведующая консультативно-диагностическим отделением Бюджетного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики

Лариса Геннадьевна Синицына — врач консультативно-диагностического отделения Бюджетного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, ответственный за переписку автор, e-mail: Laricasiniczyzna@yandex.ru, тел.: 89279901244

Татьяна Юрьевна Мисякова — врач консультативно-диагностического отделения Бюджетного учреждения «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики

Information about the authors

Nadezhda V. Krasnova — Chief Physician of the Budgetary Institution "Republican Dermatovenerologic Dispensary" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic

Tatyana A. Chernova — Candidate of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Dermatovenerology Course at State Autonomous Institution of the Chuvash Republic of Additional Professional Education "Institute for Advanced Medical Education" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic

Irina V. Alekseeva — Deputy Chief Physician for clinical expert work of the Budgetary Institution "Republican Dermatovenerologic Dispensary" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic

Gelia G. Gimalieva — Head of the Consultative and Diagnostic Department of the Budgetary Institution "Republican Dermatovenerologic Dispensary" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic

Larisa G. Sinitsyna — Physician of the consultative and diagnostic department of the Budgetary Institution "Republican Dermatovenerologic Dispensary" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, the author responsible for correspondence, e-mail: Laricasiniczyzna@yandex.ru, tel.: 89279901244

Tatiana Y. Misyakova — Physician of the Consultative and Diagnostic Department of the Budgetary Institution "Republican Dermatovenerologic Dispensary" of the Ministry of Health of the Chuvash Republic

<https://doi.org/10.25208/vdv1159>

Узловатая эритема как лепрозная реакция

Семенова В.Г., Макарова Л.Л., Карамова А.Э.

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

Цель. Представить клинический случай обострения лепры на фоне проводимой терапии.

Материалы и методы. Больная 52 лет, с диагнозом «лепроматозная лепра, лепра LL» (лепра многобактериальная, лепроматозная форма, активная стадия), через 3,5 года после начала лечения развилось обострение в виде узловатой эритемы. По поводу обострения лепрозного процесса проведена терапия дексаметазоном внутривенно капельно в дозе 4 мг/мл — 3,0 мл + 0,9% раствор NaCl 200,0 мл ежедневно № 10.

Результаты. Диагностировано обострение — лепрозная узловатая эритема. Назначение адекватной терапии привело к полному регрессу клинических проявлений.

Заключение. Описанный случай представлен в связи с редкостью данного дерматоза.

Ключевые слова: лепра, обострение, лепрозная узловатая эритема.

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

Для цитирования: Семенова В.Г., Макарова Л.Л., Карамова А.Э. Узловатая эритема как лепрозная реакция. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (3): 68–74. <https://doi.org/10.25208/vdv1159>

Erythema nodosum as Leprosy reaction

Viktoria G. Semenova, Ludmila L. Makarova, Arfenya E. Karamova

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

Purpose. To present a clinical case of leprosy exacerbation on the background of ongoing therapy.

Materials and methods. A 52-year-old patient with a diagnosis of "lepromatous (cutaneous) leprosy, leprosy LL" (multi-bacterial leprosy, lepromatous form, active stage), has an exacerbation in the form of nodular erythema at 3.5 years after the start of treatment. Due to the exacerbation of the leprosy process, dexamethasone therapy was performed intravenously in a dose of 4 mg/ml — 3.0 ml + 0.9% NaCl 200.0 ml daily No. 10.

Results. An exacerbation was diagnosed — leprosy nodular erythema. The prescription of adequate therapy led to a complete regression of clinical manifestations.

Conclusion. The described case is presented in connection with the rarity of this dermatosis.

Keywords: leprosy, exacerbation, leprosy nodular erythema.

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

For citation: Viktoria G. Semenova, Ludmila L. Makarova, Arfenya E. Karamova. Erythema nodosum as Leprosy reaction. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (3): 68–74. <https://doi.org/10.25208/vdv1159>

■ Лепра, или болезнь Гансена, — инфекционное заболевание, гранулематоз, вызываемый *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis*, характеризующееся длительным инкубационным периодом (от 2—4 лет до нескольких десятилетий) [1], низкой контагиозностью, преимущественным поражением кожных покровов и периферической нервной системы.

Клинические проявления заболевания зависят от иммунной реакции организма на возбудитель лепры. Также определенную роль в заражении и развитии болезни играет генетическая предрасположенность [1].

Только у 5% людей после попадания возбудителя лепры в организм развивается клиническая картина в виде единичных, слабовыраженных высыпаний или гипопигментных пятен, из них в 75% случаев происходит спонтанное излечение, а у оставшихся 25% развивается туберкулоидная, лепроматозная или пограничная форма заболевания [1]. Кроме того, именно от иммунного ответа организма зависит развитие обострений в виде лепрозных реакций [1].

Приводим клиническое наблюдение больной с лепроматозной формой лепры и обострением процесса в виде лепрозной узловатой эритемы.

Описание случая

Больная Р., 1967 г. рождения, жительница г. Астрахани, находится на лечении в отделении клинической лепрологии Сергиево-Посадского филиала ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

Считает себя больной с января 2015 г., когда впервые заметила единичные пятна розового цвета на коже в области пояса. К врачу не обращалась, самолечением не занималась.

В марте 2015 г. впервые почувствовала онемение, покалывание и ощущение «ползания мурашек» в дистальных отделах конечностей, появились новые пятна на коже живота и конечностей, изменился цвет элементов — окраска стала более насыщенной. По поводу онемения и «ползания мурашек» обратилась к неврологу, установлен диагноз «люмбалгия». К дерматовенерологу не обращалась.

В июне 2015 г. заметила отечность кистей и стоп, продолжали появляться новые высыпания, прежние увеличивались в размерах, в связи с чем обратилась к дерматологу, установлен диагноз «аллергический дерматит», назначено лечение: гипоаллергенная диета, супрастин, глюконат кальция, лактрофильтрум, наружно синаflan мазь, цинковая мазь.

В это же время обратилась к хирургу по поводу отечности и чувства онемения в конечностях. Установлен диагноз: «варикозная болезнь вен нижних конечностей. Васкулит? Полинейропатия».

Несмотря на проводимое лечение у дерматолога, состояние больной ухудшалось, в течение следующих трех месяцев появились новые высыпания на коже лица, груди, живота, ягодицах, беспокоило чувство онемения и «зябкости» в дистальных отделах конечностей. В сентябре самостоятельно обратилась в ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России (г. Астрахань), был установлен диагноз: «лепра многобактериальная, лепроматозная форма, активная стадия». С 23.09.2015 по 03.11.2017 находилась под наблюдением в ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России. Получала лечение: дапсон, лампрен (клофаземин), рифампицин.

Эпидемиологический анамнез: родители пациентки болели лепрой (мать и отец страдали погранично-лепроматозной формой с 1950 г., в 1963 г. выписаны из Терского лепрозория на амбулаторное лечение). Бабушка по материнской линии болела лепрой, умерла в 1948 г.

В сентябре 2017 г. консультирована в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, подтвержден диагноз «лепра многобактериальная, лепроматозная форма, активная стадия», пациентка госпитализирована в отделение клинической лепрологии филиала 08.11.2017.

При поступлении в 2017 г. патологический процесс носил распространенный характер и локализовался на коже лица, туловища и конечностей. Представлен множественными симметричными пятнами буровато-розового цвета неправильных очертаний, с нечеткими краями, размерами от 3,0 до 5,0 см, пятна местами сливные, образуют «гирлянды» (рис. 1). На коже спины имелись бляшки овальной формы с синюшным оттенком, размером 7,0 × 10,0 см. Отдельные бляшки в области спины в результате регресса имели просветление и легкую атрофию в центральной части, а по периферии эритематозные бордюры, гладкую и блестящую поверхность (рис. 2).

На коже лица в области лба, щек, подбородка, ушных раковин имелась поверхностная диффузная инфильтрация красно-розового цвета, переходящая



Рис. 1. Множественные пятна буровато-розового цвета на коже передней поверхности живота

Fig. 1. Multiple brownish-pink maculas on the skin of the anterior abdomen surface



Рис. 2. На коже спины бляшки имеют просветление в центре и эритематозные бордюры по периферии
 Fig. 2. On the skin of the back, the plaques have a clarification in the center and erythematous borders on the periphery



Рис. 3. Разреженность волос в области бровей с латеральной стороны
 Fig. 3. Sparse hair in the area of the eyebrows from the lateral side

на переднюю поверхность шеи, разреженность волос в области бровей с латеральной стороны (рис. 3, 4).

У пациентки были выражены изменения со стороны периферической нервной системы: при пальпации определялись болезненные, подвижные, в виде плотного «шнура» локтевой, лучевой, малоберцовый и большеберцовый нервы с обеих сторон. Сухожильные рефлексы снижены, D = S, активные движения в суставах конечностей в полном объеме.

Все виды поверхностной чувствительности (болевая, температурная, тактильная) снижены на верхних конечностях по ходу локтевого и лучевого нервов от пальцев до средней трети предплечий (по типу «перчаток»), на нижних конечностях от пальцев стопы до средней трети обеих голеней (по типу «носков»). В области некоторых пятен на коже спины, груди, правого предплечья — снижение чувствительности.

С момента поступления получает комбинированную противолепрозную терапию в соответствии со Стандартом специализированной медицинской помощи при лепре, утвержденным приказом Минздрава России № 1681н от 29.12.2012 (дапсон 100 мг/сутки ежедневно, рифампицин 600 мг/сутки 1 раз в месяц), адеметионин 400 мг по 2 таблетки в сутки 60 дней, актовегин 5 мл внутривенно ежедневно в течение двух недель.

В феврале 2019 г., через 3,5 года после начала лечения, у представленной пациентки развилось обострение лепрозного процесса по типу лепрозной узловой



Рис. 4. Диффузная инфильтрация кожи лба
 Fig. 4. Diffuse infiltration of the forehead skin

эритемы. Обострению предшествовали продромальные явления: головная боль, слабость, повышение температуры до 38,5 °С, боли в мышцах, сильные боли по ходу локтевого и лучевого нервов.

На фоне имеющихся высыпаний на коже предплечий, в области локтей, задней поверхности бедер появились ярко-красные узлы размером от 0,5 × 0,5 см до 1,5 × 1,5 см, болезненные при пальпации, горячие на ощупь (рис. 5—9).

На коже лица и передней поверхности шеи эритематозные пятна ярко-красного цвета (рис. 10, 11).

В общем анализе крови от 04.02.2019: эритроциты $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 81 г/л, ЦП 0,56, гематокрит 26%, средний объем эритроцитов 59, тромбоциты $229 \times 10^9/л$,



Рис. 7. На коже в области правого локтя единичные узлы ярко-красного цвета размером 0,5 × 0,5 см

Fig. 7. There are bright red single nodes on the skin of the right elbow, size 0,5 × 0,5 cm



Рис. 5. На коже правого предплечья единичные узлы ярко-красного цвета размером от 0,5 до 1,5 см

Fig. 5. There are bright red single nodes on the skin of the right forearm size, from 0.5 to 1.5 cm



Рис. 8. На коже передней поверхности бедер мелкие узлы ярко-красного цвета

Fig. 8. There are bright red small nodes on the skin of the anterior surface of the thigh



Рис. 6. На коже в области левого локтя единичные узлы ярко-красного цвета размером 0,5 × 0,5 см

Fig. 6. There are bright red single nodes on the skin of the left elbow, size 0,5 × 0,5 cm



Рис. 9. На коже задней поверхности бедер мелкие узлы ярко-красного цвета

Fig. 9. There are bright red small nodes on the skin of the posterior surface of the thigh



Рис. 10. Эритема кожи лица
Fig. 10. Erythema of the facial skin



Рис. 11. Эритематозные пятна на коже шеи
Fig. 11. Erythematous rash on the skin of the neck

лейкоциты $11,4 \times 10^9$ г/л, базофилы 1%, эозинофилы 4%, палочкоядерные 2%, лимфоциты 42%, моноциты 12%, СОЭ 20 мм/ч, С-реактивный белок ++++.

Для купирования лепрозной реакции проведено лечение: раствор дексаметазона 4 мг/мл 3,0 мл + 0,9% раствор NaCl 200,0 мл внутривенно капельно ежедневно № 10.

Явления лепрозной узловой эритемы полностью регрессировали в течение двух недель, в общем анализе крови от 18.02.2019: эритроциты $4,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 81 г/л, ЦП 0,52, гематокрит 26%, средний объем эритроцитов 57, тромбоциты 222×10^9 /л, лейкоциты $9,0 \times 10^9$ г/л, базофилы 1%, эозинофилы 1%, палочкоядерные 1%, лимфоциты 25%, моноциты 15%, СОЭ — 14 мм/ч, С-реактивный белок ++.

Обсуждение

Описанное наблюдение интересно с точки зрения развития у пациентки обострения лепрозного процесса — лепрозной узловой эритемы через 3,5 года после начала специфической терапии.

При длительном течении лепры могут наблюдаться острые и подострые процессы, так называемые лепрозные реакции, или реактивные фазы, которые представляют собой острые воспалительные реакции с тяжелыми иммуноопосредованными осложнениями, причины возникновения которых окончательно не известны [1]. Лепрозные реакции необходимо рассматривать как неотложное состояние, требующее немедленной медицинской помощи [1]. Триггерными факторами лепроматозных реакций могут быть беременность, роды, вакцинация и другие стимуляторы иммунной системы [1].

Различают два типа лепроматозных реакций. Лепроматозные реакции I типа (ЛР1) представляют собой иммунную реакцию замедленного типа. Она характерна для туберкулоидных форм лепры и погранично-туберкулоидной формы; в результате иммунного ответа происходит формирование инфекционных гранулем в нервных волокнах. Именно этот механизм является важным в развитии специфических невритов [1, 2]. Реакции I типа сопровождаются трансформацией болезни

в другую классификационную группу (так называемые пограничные реакции) [3, 4] — туберкулоидная лепра может трансформироваться в лепроматозную, или наоборот, наступает излечение.

Лепроматозные реакции II типа не сопровождаются трансформацией процесса. В этой группе реакций выделяют обострение в виде лепрозной узловой эритемы, полиморфную эритему и феномен Лусио [4]. Данный тип реакций сопровождается активацией Th2 системы и накоплением иммунных комплексов в циркуляторном русле и в тканях [2, 3], что наблюдается у пациентов с лепроматозными формами лепры (лепроматозная и погранично-лепроматозная). Встречается примерно у 50% больных лепроматозной и 10% — туберкулоидной и погранично-туберкулоидной формами [3, 4]. Частота лепрозной узловой эритемы варьирует от 5 до 37% в различных регионах [5]. Необходимо отметить, что синдром узловой эритемы может наблюдаться при заболеваниях различной этиологии, таких как болезнь Бехчета, поверхностный тромбофлебит, узелковый васкулит и некоторые другие [6]. Особенность лепрозной узловой эритемы — появление элементов вокруг имеющихся лепрозных высыпаний. Обострение сопровождается системными нарушениями: лихорадкой, недомоганием, артралгией, миозитом, болями по ходу нервных стволов, иридоциклитом, гломерулонефритом, а также лабораторными изменениями (нейтрофилия, высокий уровень С-реактивного белка и СОЭ).

В представленном нами наблюдении отмечены характерные клинические особенности лепрозной узловой эритемы — появление новых высыпаний вокруг уже имевшихся, повышение температуры тела, миалгии, боли по ходу локтевого и лучевого нервов, повышение лейкоцитов и С-реактивного белка.

Препаратами выбора при лечении лепроматозных реакций, в частности лепрозной узловой эритемы, являются кортикостероиды и талидомид (не зарегистрирован в РФ). В нашем наблюдении лечение проводилось без отмены специфической терапии, пациентка перенесла его хорошо, нежелательных явлений не наблюдалось. Высокая эффективность

терапии глюкокортикостероидами при лепрозной узловой эритеме описана в литературе, в случае неэффективности глюкокортикостероидов возможно применение клофаземина, циклоспорина, азатиоприна [5—8].

Заключение

Особенность данного случая — развитие лепрозной узловой эритемы на фоне длительной (более 3 лет) специфической терапии. Назначение адекватного лечения позволило быстро купировать обострение. ■

Литература/References

1. Boggild A.K., Keystone J.S., Kain K.C. Leprosy: a primer for Canadian physicians. *CMAJ*, 2004; 170 (1): 71—8.
2. Семенова В.Г., Карамова А.Э., Нефедова М.А., Чеботарев В.В., Земцов М.А., Одиноц А.В., Шиханова Е.Н., Чумакова Е.С. Случай погранично-туберкулоидной лепры с атипичными и осложненными проявлениями. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (4): 67—78. [Semelova V.G., Karamova A.E., Nefyodova M.A., Chebotarev V.V., Zemtsov M.A., Odinets A.V., Shikhanova E.N., Chumakova E.S. A case of borderline tubercloid leprosy with atypical and complicated manifestations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019; 95 (4): 67—78. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-67-78> (Russia).]
3. Antunes D.E., Goulart I.M.B., Lima M.I.S., Alves P.T., Tavares P.C.B., Goulart L.R. Differential Expression of IFN- γ , IL-10, TLR1, and TLR2 and Their Potential Effects on Downgrading Leprosy Reaction and Erythema Nodosum Leprosum. *J Immunol Res*. 2019; 3405103. Published online 2019, Nov 7.
4. Cuevas J., Rodríguez-Peralto J.L., Carrillo R., Contreras F. Erythema nodosum leprosum: reactional leprosy. *Semin Cutan Med Surg*. 2007; 26 (2): 126—30.
5. Costa P.D.S.S., Fraga L.R., Kowalski T.W., Daxbacher E.L.R., Schuler-Faccini L., Vianna F.S.L. Erythema Nodosum Leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition. *Acta Trop*. 2018; 183: 134—141.
6. Negera E., Tilahun M., Bobosha K. et al. The effects of prednisolone treatment on serological responses and lipid profiles in Ethiopian leprosy patients with Erythema Nodosum Leprosum reactions. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2018; 12 (12): e0007035.
7. Inamadar A.C., Adya K.A. The rash with painful and erythematous nodules. *Clin Dermatol*. 2019; 37 (2): 129—135.
8. Zhu J., Yang D., Shi C., Jing Z. Therapeutic Dilemma of Refractory Erythema Nodosum Leprosum. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96 (6): 1362—1364.

Информация об авторах

Виктория Геннадьевна Семенова — директор Сергиево-Посадского филиала ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России; e-mail: v.g.semenova@mail.ru

Людмила Леонидовна Макарова — заведующая отделением клинической лепрологии Сергиево-Посадского филиала ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

Арфеня Эдуардовна Карамова — к.м.н., заведующая отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

Information about the authors

Viktoria G. Semenova — Director, Sergiev Posad Branch of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: v.g.semenova@mail.ru

Ludmila L. Makarova — Head of the leprosy Department, Sergiev Posad Branch of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation;

Arfenya E. Karamova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/vdv1157>

Новые технологии в комбинированной топической терапии 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

Статья носит обзорный характер, в ней излагаются современные представления о патофизиологии акне, приводятся данные о роли ретиноидов в терапии дерматоза, рассматриваются преимущества комбинированной терапии и новые технологии в наружном лечении акне.

Ключевые слова: акне, адапален, клиндамицин, микросферы.

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

Статья при поддержке компании ООО «Гленмарк Импекс».

Для цитирования: Самцов А.В. Новые технологии в комбинированной топической терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (3): 75–79. <https://doi.org/10.25208/vdv1157>

New technologies in topical acne therapy

Alexey 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., 6, Saint Petersburg, 194044, Russia

The article is of an overview nature, it outlines the current understanding of the pathophysiology of acne, provides data on the role of retinoids in the treatment of dermatosis, discusses the advantages of combination therapy and new technologies in the treatment of acne.

Keywords: acne, adapalene, clindamycin, microspheres.

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

For citation: Alexey V. Samtsov. New technologies in topical acne therapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (3): 74–79. <https://doi.org/10.25208/vdv1157>

■ Акне (acne vulgaris) — хронический воспалительный дерматоз, проявляющийся открытыми и закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1].

В начале этого века сложились четкие представления о патогенезе акне с выделением четырех основных звеньев: увеличение продукции кожного сала; избыточный фолликулярный гиперкератоз; размножение *C. acnes/P. acnes*; воспаление.

При этом важно отметить, что каждое звено формировалось как следствие предыдущего. В последующем было установлено, что воспаление участвует на всех этапах развития акне — от микрокомедонов, комедонов до воспалительных поражений и поствоспалительной эритемы или гиперпигментации [2]. Кроме того, изменилось представление о роли *C. acnes/P. acnes*, в частности, ряд авторов доказал, что бактерии стимулируют кератиноциты к продукции цитокинов, стимулирующих воспаление, разрушающее стенку волосяного фолликула и дающее выход бактериям в дерму, где развивается выраженная местная ответная реакция со стороны врожденного иммунитета [2]. При этом важно подчеркнуть, что в настоящее время развитие акне связывают с большим или меньшим участием четырех основных звеньев патогенеза в формировании микрокомедона [3].

Таким образом, ключевыми патогенетическими факторами, влияющими на формирование акне, являются следующие: фолликулярная гиперкератинизация, микробная колонизация *C. acnes/P. acnes*, продукция сала и комплекс воспалительных механизмов, влияющих на врожденный и приобретенный иммунитет [1].

Общепризнанно, что топические ретиноиды играют ведущую роль в лечении и поддерживающей терапии акне и рекомендуются в виде монотерапии при комедонах, а в комбинации с антимикробными средствами — при воспалительных акне [1]. Согласно руководству Европейской академии дерматовенерологии и федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных акне, топические ретиноиды при лечении комедональных акне, по сравнению с другими наружными средствами, имеют самую высокую степень рекомендаций, при лечении папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести — среднюю степень рекомендаций, а в комбинации с клиндамицином — высокую [4, 5].

Адапален — метаболит ретиноида, относится к топическим ретиноидам четвертого поколения. Проведенные сравнительные исследования показали, что адапален более эффективен и безопасен по сравнению со своими предшественниками, в частности третиноином [6]. Адапален оказывает комедолитическое, противовоспалительное действие, а также препятствует образованию микрокомедонов [1]. Противовоспалительный эффект доказан *in vivo* и *in vitro* и объясняется воздействием на факторы воспаления путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления и метаболизма арахидоновой кислоты, а также подавлением продукции цитокинов, хемотаксиса и хемокинетических реакций полинуклеарных клеток у человека. Кроме того, адапален наиболее эффективно, по сравнению с другими топическими средствами, ингибирует экспрессию Toll-подобных рецепторов 2 на моноцитах и макрофагах, нормализуя реакции врожденного иммунитета, которые, как было указано выше, играют важную роль в развитии акне [2].

Препарат нормализует процессы кератинизации и эпидермальной дифференцировки. Комедонолитический эффект адапалена основан на взаимодействии со специфическими γ -рецепторами эпидермальных клеток кожи. В результате чего происходит ослабление связей фолликулярных эпидермальных клеток в устье сально-волосяного фолликула и уменьшение предпосылок для образования микрокомедонов.

Таким образом, адапален воздействует на два звена патогенеза — патологический фолликулярный гиперкератоз и воспаление.

Несмотря на то что адапален обладает наиболее благоприятным профилем переносимости по сравнению с другими топическими ретиноидами, побочные эффекты, такие как эритема, шелушение, сухость, зуд и жжение, были зарегистрированы в 10—40% случаев [6, 7]. Возможно развитие ирритантного дерматита, что иногда ограничивает применение адапалена [7]. Также при назначении адапалена следует учитывать, что у пациентов с акне часто встречается повышенная чувствительность кожи, в особенности у лиц, получающих наружные кератолитические, комедолитические средства и системные ретиноиды. Повышенная чувствительность представляет собой гиперреактивность кожи на внешние и/или внутренние стимулы, проявляющуюся субъективными и/или объективными симптомами, связанными с развитием воспаления. По сути, повышенную чувствительность можно охарактеризовать как гиперергическую реакцию на обычные стимулы, которые нельзя рассматривать как ирританты [8, 9].

В связи с этим следует подчеркнуть, что комбинация топических ретиноидов с топическими антибиотиками улучшает переносимость лечения. Из топических антибиотиков наиболее широко для лечения акне применяют клиндамицин. Он уменьшает популяцию *C. acnes/P. acnes*, а также оказывает противовоспалительное действие, подавляя лейкоцитарный хемотаксис и снижая содержание свободных жирных кислот на 50%.

Клиндамицин — антибиотик группы линкозамидов, активен в отношении всех штаммов *C. acnes/P. acnes*. Ингибирует синтез белков в микробной клетке за счет взаимодействия с 50S-субъединицами рибосом. Клиндамицин быстро накапливается в комедонах, где проявляет антибактериальную активность. Эффективность и безопасность клиндамицина доказаны во многих исследованиях [10—12].

В настоящее время наиболее широко при лечении акне применяется комбинированная наружная терапия в связи с тем, что одновременное воздействие лекарственных средств на различные звенья патогенеза повышает эффективность лечения [1, 2]. Существуют различные комбинации адапалена и антимикробных средств.

Адапален обладает комедолитическим и противовоспалительным действием, антибиотики — антимикробным и противовоспалительным. Эти эффекты позволяют объяснить существенно лучшее и быстрое лечебное воздействие, в частности от комбинации местных антибиотиков с топическими ретиноидами, по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Комбинация с фиксированной дозой ретиноидов и противомикробных препаратов воздействует на три из четырех основных патогенетических звеньев акне: фолликулярную кератинизацию, колонизацию *C. acnes/P. acnes* и воспаление. При этом ретиноид нормализует десквамацию, что позволяет антибиотику на-

капливаться в более высокой концентрации в сально-волосяном фолликуле, где и находятся *C. acnes/P. acnes*. Наконец, применение одного препарата вместо двух удобнее [3].

Данные проведенных клинических испытаний выявили явное преимущество комбинированной терапии перед монотерапией [13—16]. Так, J. Wolf и соавт. в рандомизированном исследовании 249 пациентов с легким и среднетяжелым течением акне продемонстрировали высокую эффективность комбинации адапалена с клиндамицином [13]. D. Thiboutot и соавт. доказали, что комбинация адапалена с клиндамицином высокоэффективна: к 12-й неделе достоверно снижалось общее количество, количество воспалительных и невоспалительных акне, характерно было быстрое наступление эффекта без побочных действий [14].

В настоящее время в России из комбинированных противоугревых средств широко применяется Клензит-С, который представляет собой единственную комбинацию 0,1% адапалена и 1% клиндамицина, выпускаемому в форме геля.

В федеральных клинических рекомендациях по лечению папулопустулезных акне легкой-средней степени тяжести комбинация адапалена и клиндамицина относится к высокой степени рекомендаций [5].

В настоящее время в России зарегистрирована новая лекарственная форма препарата, основанная на современных технологиях, — Клензит-С микросферы, в которой адапален заключен в микросферы.

Микросферы представляют собой крошечные полимерные губчатые сферические частицы с большой пористой поверхностью. Одна частица размером 25 микрометров может иметь до 250 000 пор, представляя собой огромный резервуар для лекарственного средства. Технология микросфер имеет много уникальных характеристик, которые делают ее универсальным средством доставки лекарственных веществ. Микросферы изготавливаются из биологически инертных полимеров, не вызывают раздражения, аллергии, не являются мутагенными, не токсичны и не поддаются биологическому разложению. В результате человеческий организм не может преобразовать их в другие вещества или разрушить. Но несмотря на то, что они микроскопичны по размеру, эти системы слишком велики, чтобы пройти через роговой слой.

Использование микросфер для трансдермальной доставки привело к повышению эффективности и безопасности многих лекарственных препаратов. Контролируемое, медленное высвобождение лекарственных средств через эпидермис способствует тому, что препарат остается локализованным и не поступает в системный кровоток в значительных количествах, таким образом препятствуя развитию нежелательных системных воздействий. При нанесении на кожу лекарственного средства с микросферами активное вещество, содержащееся в них, начинает высвобождаться в режиме реального времени в ответ на такие стимулы, как трение, изменение температуры и pH. Таким образом, преимуществами системы трансдермальной доставки лекарственных средств на основе микросфер являются повышение эффективности лекарственного средства; уменьшение раздражения кожи и, следовательно, повышение приверженности к лечению; точное дозирование активного компонента лекарственного средства; повышение его термической, физической и химической

стабильности. Микросферы способны поглощать избыточную продукцию кожного сала, тем самым уменьшая жирность и блеск кожи [17, 18].

Адапален, заключенный в микросферы, уменьшает вероятность развития нежелательных явлений со стороны кожи, таких как сухость, шелушение, раздражение. Таким образом, новый комбинированный препарат с содержанием микросферического адапалена обладает рядом преимуществ для пациентов с чувствительной кожей по сравнению с традиционным адапаленом.

Raghu Rama Rao и соавт. провели проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное многоцентровое исследование эффективности и безопасности адапалена геля микросферы по сравнению с традиционным адапаленом в форме геля. Под их наблюдением находились 175 больных акне легкой и средней степени тяжести. 88 больных получали адапален гель микросферы, 87 — традиционный адапален гель 1 раз в день в течение 12 недель. В результате лечения было отмечено статистически достоверное уменьшение количества воспалительных (папулы, пустулы) и невоспалительных (открытые и закрытые комедоны) элементов в обеих группах. Несмотря на большую эффективность отмечалась в группе микросферического адапалена, однако разница не была статистически достоверной. Нежелательные явления в виде сухости и эритемы зафиксированы были у 50% больных, получавших адапален микросферы, и у 71,3% — обычный адапален. Восьми больным, получавшим адапален обычный, препарат отменили в связи с выраженными ирритантными реакциями, в группе больных, использовавших адапален микросферы, ни в одном случае отмены препарата не было. Причиной более низкой частоты и степени выраженности раздражения при использовании микросферического адапалена является тот факт, что инновационная система доставки обеспечивает его контролируемое высвобождение из микросфер, что, в свою очередь, уменьшает нежелательное воздействие препарата на кожу. Кроме того, 8% пациентов, получавших традиционный адапален, сообщили о повышенной жирности кожи по сравнению с отсутствием этого побочного эффекта в группе микросфер. Это свойство микросферического адапалена в отношении уменьшения жирного блеска кожи лица может повысить приверженность пациента к проводимой наружной терапии. Полученные результаты исследования позволили авторам сделать вывод о значительно лучшей переносимости микросферического адапалена по сравнению с обычным адапаленом при одинаковой эффективности [19].

В заключение следует отметить, что комбинация адапалена и клиндамицина эффективна в терапии акне за счет кераторегулирующего, противовоспалительного и антибактериального действия и рекомендуется пациентам с папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести. Появление новых топических средств для лечения акне с инновационными технологиями расширяет арсенал врачей при выборе оптимального терапевтического решения. Фиксированная комбинация микросферического адапалена и клиндамицина обладает более благоприятным профилем переносимости, что особенно важно для категории пациентов с чувствительной кожей. Кроме того, использование одного препарата вместо двух, наряду с его хорошими косметическими характеристиками, улучшает приверженность пациентов к лечению и соответственно эффективность проводимой терапии. ■

Литература/References

1. Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
2. Dreno B., Gollnick H.P., Kang S., Thiboutot D., Bettoli V., Torres V., Leyden J. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (Suppl. 4): 3—11.
3. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Jun; 29 Suppl. 5: 1—7.
4. Nast A., Dreno B., Bettoli et. al. European Evidence-based (S3) Guideline for the treatment of acne — update 2016—short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1261—1268.
5. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.А. 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., Samtsov A.V., Araviyskaya E.A. Federal clinical guidelines. *Dermatovenerology* 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised. and add. M.: Business Express 2016. 768 p. (Russia).]
6. Cunliffe W.J., Poncet M., Loesche C., Verschoore M. A comparison of efficacy and tolerability of adapalene 0,1% gel versus tretinoin 0,025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trial. *Br J Dermatol* 1998; 139 (Suppl. 52): 48—56.
7. Waugh J., Noble S., Scott L.J. Adapalene: a review of its use in the treatment of acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64 (13): 1465—1478.
8. Baran R., Maibach H.I. *Textbook of cosmetic Dermatology*. Martin Dunitz Ltd. 1998: 99—167.
9. Misery L. Peauxréactives: mythes ou réalités? *Réalitésthérapeutiques en Dermato-vénéréologie*. Mai 2006. № 157.
10. Kuhlman D., Callen J. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 1986; 38: 203—206.
11. Katsambas A., Towarky A.A., Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987; 116: 387—91.
12. Rosso J., Schmidt N. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2010; 85: 15—24.
13. Wolf J.E., Kaplan D., Kraus S.J. et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (3 Suppl): P. 211—217.
14. Thiboutot D., Gollnick H. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 150.
15. Campbell J.L. Jr. A comparative review of the efficacy and tolerability of retinoid-containing combination regimens for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (6): 625—629.
16. Weiss J.S., Shavin J.S. Topical retinoid and antibiotic combination therapy for acne management. *J Drugs Dermatol* 2004; 3 (2): 146—154.
17. Chandran S. et al. Microsponge — A Novel Drug Delivery System: An Overview. *Indo Am. J. P. Sci* 2018; 05 (05).
18. Namrata Jadhav et al. Microsponge Delivery System: An updated review, current status and future prospects. *Journal of Scientific and Innovative Research* 2013; 2 (6): 1097—1110.
19. Raghurama Rao G., Sanjay Ghosh, Rachita Dhurat et al. Efficacy, safety, and tolerability of microspheres adapalene vs. conventional adapalene for acne vulgaris. *International Journal of Dermatology* 2009; 48: 1360—1365.

Информация об авторе

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

Information about the author

Aleksey V. Samtsov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Для заметок
