



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»
ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS
AND COSMETOLOGISTS"

ISSN 0042-4609 (Print)
ISSN 2313-6294 (Online)

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal

Том 96, 2020, № 6
Vol. 96, 2020, No. 6

www.vestnikdv.ru/jour



XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

Москва, 7–10 сентября 2021 г.

Место проведения: г. Москва, площадь Европы, д. 2
Отель «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»

Организаторы:

ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Общероссийская общественная организация
«Российское общество дерматовенерологов
и косметологов»

Контакты: 8 (499) 785-20-42 (21)

E-mail: ershova@cnikvi.ru, romancova@cnikvi.ru, www.rodv.ru



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 96, № 6, 2020



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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году

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

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

Адрес редакции

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

Менеджер по рекламе

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»

Адрес: 603104, г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, 7а

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

Peer-review medical journal
V. 96, No. 6, 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 "RIMMINI"
Address: Krasnozvezdnaya str., 7a, Nizhny Novgorod, 603104

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

ЧЕБОТАРЕВ В.В., ЗЕМЦОВ М.А., ОДИНЕЦ А.В., ЧЕБОТАРЕВА Н.В.
Исторические аспекты этиопатогенеза и лечения сифилитической инфекции в России (сообщение I)

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КАРАМОВА А.Э., НИКОНОРОВ А.А., ВЕРБЕНКО Д.А.,
ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф., ВОРОНЦОВА А.А.
Цитокиновый профиль кожи у больных грибовидным микозом

ПЛАХОВА К.И., ЧЕСТКОВ А.В., АБУДУЕВ Н.К., ВАСИЛЬЕВ М.М.
Секвенирование фрагментов генов подсемейства *tpIII*
Treponema pallidum

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ХАЙРУТДИНОВ В.Р., САМЦОВ А.В.
Опыт применения эмолента с противовоспалительным эффектом на основе аммония глицирризината в комплексной терапии больных атопическим дерматитом

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ШПИЛЮК Р.Г., АНТОНОВА О.В., БЕЛОУСОВА И.Э., САМЦОВ А.В.
Редкий случай гранулемы лица с экстрафациальной локализацией

ЕВСЕЕВА А.Л., РЯБОВА В.В., КОШКИН С.В., КОВРОВА О.С.
Сифилис в практике врачей смежных специальностей

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

КОННОВ П.Е., АРСЕНЬЕВА А.А., ТОКАРЕВ Ю.А.
Изучение психоэмоционального статуса пациентов со средней и тяжелой степенями тяжести акне на фоне монотерапии изотретиноином (препаратом Сотрет)

ВАСИЛЬЕВ-СТУПАЛЬСКИЙ Е.А.
Себорейный дерматит: сравнительная эффективность стандартной и интермиттирующей наружной терапии

REVIEW

VYACHESLAV V. CHEBOTAREV, MIKHAIL A. ZEMTSOV,
ALEXEY V. ODINETS, NATALIA V. CHEBOTAREVA
Historical aspects of etiopathogenesis and treatment of syphilitic infection in Russia (report I)

ORIGINAL STUDIES

ARFENYA E. KARAMOVA, ALEXANDR A. NIKONOROV,
DMITRY A. VERBENKO, LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA,
ANASTASIIA A. VORONTSOVA
Skin cytokine profile in patients with mycosis fungoides

XENIA I. PLAKHOVA, ALEXANDER V. CHESTKOV,
NAZIRBEK K. ABUDUEV, MICHAEL M. VASILIEV
Treponema pallidum tpIII subfamily genes internal fragments sequencing

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ALEKSEY V. SAMTSOV
Experience of using an emollient with an anti-inflammatory effect based on ammonium glycyrrhizinate in the complex therapy of patients with atopic dermatitis

CLINICAL CASE REPORTS

RADA G. SHPILYUK, OLGA V. ANTONOVA, IRENA E. BELOUSOVA,
ALEXEY V. SAMTSOV
Exceptional case of a granuloma faciale with extrafacial involvement

ANNA L. EVSEEVA, VERA V. RYABOVA, SERGEI V. KOSHKIN,
OLGA S. KOVROVA
Syphilis in the practice of doctors of related specialties

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

PAVEL E. KONNOV, ANTONINA A. ARSENIEVA, YURI A. TOKAREV
Study of the psychoemotional status of patients with medium and severe acne severity on the background of isotretinoin monotherapy (Sotret)

EVGENY A. VASILIEV-STUPALSKY
Seborrheic dermatitis: comparative effectiveness of standard and intermittent external therapy

7

14

20

29

36

42

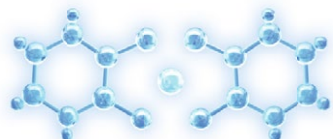
48

56



СКИН-КАП: НЕОТЪЕМЛЕМЫЙ ЭЛЕМЕНТ ТЕРАПИИ¹

СКИН-КАП СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ЗУДА, ВОСПАЛЕНИЯ, СУХОСТИ



**АКТИВИРОВАННЫЙ
ПИРИТИОН Zn**

**В 50 РАЗ СТАБИЛЬНЕЕ,
ЧЕМ СТАНДАРТНЫЙ ПИРИТИОН ЦИНКА²**



**МНОГООБРАЗИЕ ФОРМ ВЫПУСКА
ДЛЯ ЛЮБОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЙ**

- **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**
- **ТРОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦИНКА ПИРИТИОНА:**
противовоспалительная, противогрибковая и антибактериальная активности
- **ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ УВЛАЖНЕНИЕ КОЖИ**
благодаря глицерину и эфиру сахарозы и жирных кислот кокосового масла³
- **РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ С 1 ГОДА⁴**

I N V A R
www.skincap.ru

Рег. номера: аэрозоль П N012231/03, крем П N012231/02, шампунь П N012231/01. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

1. В терапии пациентов с атопическим дерматитом в сочетании с недостаточностью цинка. В.А. Ревякина с соавт. Пути коррекции недостаточности цинка у детей с атопическим дерматитом. Российский аллергологический журнал, 2018; 3. 2. Стабильность в водных растворах по сравнению со стандартным соединением. Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадской ЦСМ» 2004 г. 3. В составе крема Скин-кап. 4. Скин-кап крем для наружного применения и Скин-кап аэрозоль для наружного применения разрешены к применению с 1 года.

РЕГЛИСАМ КРЕМ — ОСНОВНОЙ УХОД ДЛЯ СУХОЙ И ОЧЕНЬ СУХОЙ КОЖИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗАХ

Входящие в состав компоненты способствуют

- ✓ эффективному увлажнению кожи,
- ✓ снижению зуда и воспаления,
- ✓ восстановлению и заживлению сухой и очень сухой кожи.

95%
положительных
отзывов
покупателей*

reglisam.ru



- ✓ Уменьшает интенсивность зуда (по ВАШ) **на 70%**
- ✓ Снижает индекс тяжести атопического дерматита (EASI) **на 76%**
- ✓ Увеличивает продолжительность ремиссии атопического дерматита (АД) и **в 2,3 раза** снижает частоту рецидивов
- ✓ **В 3,6 раз** сокращает среднюю продолжительность обострения АД
- ✓ Повышает уровень гидратации кожи (корнеометрия) **на 80%**

ПРИМЕНЕНИЕ:

- в период обострения в сочетании с гормональными средствами в качестве основного ухода для повышения эффективности терапии**
- в периоды долечивания и ремиссии хронических дерматозов в качестве основного ухода для профилактики рецидивов


УНИКАЛЬНАЯ
ФОРМУЛА


ДЛЯ ВСЕЙ
СЕМЬИ


БОЛЬШОЙ
ОБЪЕМ

* otzovik.com [дата обращения 20.01.21 г.], OZON [дата обращения 30.10.2020 г.] ** Реглисам крем наносится минимум через час после нанесения гормонального средства Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Опыт применения атопического аммония глицирризината в комплексной терапии больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;96(6)
Подготовлено на основании информации по применению Реглисам крем (эмолент) для ухода за сухой и очень сухой кожей лица и тела. Не является лекарственным средством. Декларация безопасности ЕАЭС N RU Д-РУ АД53.В00155/18. Сертификат соответствия в системе добровольной сертификации «Марка года» МГ RU.001.П3608. Имеются ограничения по применению при индивидуальной непереносимости компонентов. При необходимости проконсультируйтесь со специалистом.



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2021 года

Подписку на журнал
можно оформить на сайтах:

- www.akc.ru
- www.pressa-rf.ru

или непосредственно
в отделе продаж агентства,
направив заявку
по электронной почте:
rodписка@pressa-rf.ru
или по тел.: 8 (495) 631-62-54

Подписной
индекс:

E33098

<https://doi.org/10.25208/vdv1178>

Исторические аспекты этиопатогенеза и лечения сифилитической инфекции в России (сообщение I)

© Чеботарев В.В.¹, Земцов М.А.^{2*}, Одинец А.В.¹, Чеботарева Н.В.³

¹ ФГОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»
355021, Россия, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 52

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

В историческом аспекте изложены экспериментальные исследования, проводимые отечественными и зарубежными специалистами по изучению *T. pallidum*. Установлены инкубационный период, ее продвижение по лимфатическим и кровеносным путям. Изучены клинические проявления сифилиса у обезьян, кроликов, соответствующие стадийным проявлениям у больного сифилисом; характер иммунитета, понятия о супер- и реинфекции, скрытых формах сифилиса, генерализации инфекции с поражением нервной, сердечно-сосудистой системы и висцеральных органов. Освещены препараты лечения больных сифилисом в допенициллиновый период.

Ключевые слова: сифилис, клиническое течение, экспериментальные исследования, лечение.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Чеботарев В.В., Земцов М.А., Одинец А.В., Чеботарева Н.В. Исторические аспекты этиопатогенеза и лечения сифилитической инфекции в России (сообщение I). Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):07–13. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1178>

Historical aspects of etiopathogenesis and treatment of syphilitic infection in Russia (report I)

© [Vyacheslav V. Chebotarev]¹, Mikhail A. Zemtsov^{2*}, Alexey V. Odinets¹, Natalia V. Chebotareva³

¹ Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

² Stavropol regional clinical skin and Venereological dispensary
Dostoevsky str., 52, Stavropol, 355021, Russia

³ Peoples' friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

In the historical aspect, experimental studies conducted by domestic and foreign researchers on the study of *T. pallidum* are presented. The incubation period and its progress through the lymphatic and circulatory pathways are established. We studied the clinical manifestations of syphilis in monkeys and rabbits corresponding to the stage manifestation in a patient with syphilis. The nature of immunity, concepts of super- and reinfection, hidden forms of syphilis, generalization of infection with damage to the nervous, cardiovascular system and visceral organs. Drugs for the treatment of patients with syphilis in the pre-penicillin period are highlighted.

Keywords: syphilis, clinical course, experimental studies, treatment.

Conflict of interest: the authors of this article have declared the absence of conflicts of interest, which shall be reported if any.

Source of funding: search and analytic were financed by the team of authors' personal funds.

For citation: [Chebotarev VV], Zemtsov MA, Odinets AV, Chebotareva NV. Historical aspects of etiopathogenesis and treatment of syphilitic infection in Russia (report I). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(6):07–13. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1178>

■ Анализ исторических аспектов лечения больных сифилисом необходим, чтобы вспомнить и не забывать, как отечественные и зарубежные ученые внедряли новые препараты в лечение больных сифилисом, проводили экспериментальные исследования, изучая их эффективность на обезьянах, кроликах, а затем разрабатывали методики терапии. Новое поколение дерматовенерологов должно оценить этот опыт и взять из него лучшее.

С момента появления эпидемии сифилиса в Европе в XV в. инфекция привлекла внимание в связи с тем, что протекала коварно и затрагивала все слои населения. В 1644 г. в России издается специальное уложение о подготовке по лечению сифилиса. В 1750 г. в Петербурге создается лечебно-исправительное заведение для заключения женщин развратного поведения под названием «Калининский дом» с госпиталем при нем.

В 1897 г. врач А. Сабинин писал, что «сифилис у нас в России по силе распространения составляет поистине народное бедствие». В связи с этим в 1897 г. проведен Первый Всероссийский съезд по выработке мер борьбы с этой инфекцией. Было принято решение о подготовке специальных кадров для лечения этой болезни, о госпитализации больных, бесплатном их лечении, регистрации, санитарном просвещении и др. [1]. Реализация решений шла сложно, а наступившая в 1914 г. Первая мировая война повлекла за собой значительный рост заболеваемости сифилисом.

В начале 1917 г. состоялся Пироговский съезд, одним из обсуждаемых вопросов которого было подведение итогов последствий войны и предохранение страны от занесения из армии венерических заболеваний. В период Гражданской войны было не до борьбы с венерическими болезнями. Однако проблема стояла остро, и в 1923 г. в Москве был созван Всероссийский венерологический съезд, назвавший сифилис социально значимым заболеванием, были определены задачи борьбы с инфекцией, стали открывать кожно-венерологические диспансеры [1].

Понимая тяжесть течения сифилитической инфекции у взрослых, передачу сифилиса потомству, необходимо было прежде получить экспериментальную модель инфекции, а затем изучить возможные препараты для лечения. В связи с этим еще до открытия бледной трепонемы начали проводить инфицирование обезьян (шимпанзе).

И. И. Мечников и Е. Ру [2] привили серозное отделяемое твердого шанкра больного сифилисом (нелеченого) в крайнюю плоть клитора шимпанзе. Через 26 дней появился твердый шанкр, а на 56-й день на коже спины, живота, бедер — рассеянные папулы. Установлено сходство клинических проявлений у шимпанзе с первичным и вторичным сифилисом человека.

И. И. Мечников [2] и Д. К. Заболотный [3] определили инкубационный период: у обезьян твердый шанкр появлялся через 10–45 дней после инфицирования, у кроликов — через 17–25 дней.

Д. К. Заболотный [3] произвел заражение 50 бабуинов материалом, взятым от человека, больного сифилисом, с последующими пассажами от обезьяны к обезьяне. Он наблюдал у ряда животных проявления вторичного сифилиса (папулы, реже розеола), рассматривая сифилис как генерализованную инфекцию. Описал поражение лимфатических узлов (регионарные адениты, полиадениты) с нахождением в них спирохет.

При гистологическом исследовании установил сходство специфических поражений у человека и обезьян. Описал первичный кератит с наличием типичных трепонем.

Открытие Ф. Шаудином и Е. Гоффманом [4] возбудителя сифилиса — бледной трепонемы (*T. pallidum*) дало новый толчок экспериментальным исследованиям.

А. А. Ценовскому [5] удалось привить *низшим* обезьянам содержимое *гуммозного инфильтрата* (вне стадии распада) и инфицировать их. Обезьяны были идеальными животными для экспериментальных исследований, изучения сифилитической инфекции. Ю. А. Финкельштейн [6] доказал, что у кроликов можно получить все стадии сифилиса, которые клинически, гистологически и бактериологически схожи с сифилисом человека.

Необходимо было отработать методики и места инфицирования экспериментальных животных. Отечественные и зарубежные исследователи пришли к заключению, что более оправдан способ прививки у кроликов в ткань яичек или кожу мошонки [7, 8]. Имело важное значение понимание излюбленной локализации для размножения возбудителя. Известно, что *T. pallidum* является анаэробом, в связи с чем кровь не должна быть подходящим местом для ее размножения. Действительно, она содержит 20% кислорода в артериальной крови и до 12% — в венозной. В лимфе (лимфатических узлах) имеется всего около 0,1% кислорода. Можно было предположить, что это идеальная зона пребывания трепонемы [9].

Е. Zimmermann [10] заразил группу кроликов внутривенно и путем переливания крови установил, что от 24 ч до 31 дня кровь у кроликов не является заразной. Уже через несколько часов после внутривенного введения спирохеты начинают исчезать из нее. Автор предположил, что после заражения в крови часть спирохет циркулирует короткое время, а затем попадает лимфатическим путем в регионарные лимфатические узлы. Здесь спирохеты размножаются, а затем вновь попадают в кровь и там же в большей части обезвреживаются. В дальнейшем организме не удается их обезвредить, и наступает генерализация инфекции [10].

Важным открытием, полученным в экспериментальных исследованиях, было доказательство заразительности лимфатических узлов. W. Brown и L. Pearse [11] установили, что распространение спирохет происходит по лимфатическим узлам. После заражения подкожно в мошонку кусочком твердого шанкра кроликов через 48 ч они их удалили и заразили других кроликов. Прививали кроликам материал лимфатических узлов от нелеченых больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями. У кроликов возникала твердые шанкры в 20–30% случаев, а бессимптомная инфекция была у остальных. W. Brown, L. Pearse [11] первые доказали наличие латентного сифилиса нервной системы у кроликов при прививке спинномозговой жидкости от больного сифилисом.

П. С. Григорьев [12] получил бессимптомный сифилис при инокуляции трепонемы в переднюю камеру глаза самки кролика. Самка родила трех сифилитических детенышей с кератитами. Автор доказал возможность врожденного сифилиса при бессимптомной инфекции. Он же установил наличие бледных трепонем в стенках аорты зараженного сифилисом кролика.

Бессимптомное течение инфекции заинтересовало исследователей. Было установлено, что если приготовить

взвесь спиروهет, содержащих 10 особей в поле зрения микроскопа, развести ее в 100 раз и ввести 0,1 мл, то у 1/3 зараженных кроликов инфекция протекает бессимптомно [8]. Установлено количество спиروهет, необходимое для заражения.

Ю.А. Финкельштейн [9] описал второй в мировой литературе случай сифилиса центральной нервной системы у кролика.

Весьма интересны экспериментальные исследования, касающиеся иммунитета у больных сифилисом. А. Нейссер [13] в опытах на обезьянах продемонстрировал возможность повторного заражения, показав, что истинного иммунитета при заражении сифилисом не существует. Экспериментальные исследования на кроликах доказали возможность не только реинфекции, но и таких понятий, как суперинфекция, противощанкерный иммунитет, ресуперинфекция [14, 15]. Установлено, что и в эксперименте, и в клинике у зараженных сифилисом возникает инфекционный иммунитет, сохраняющийся при наличии бледной трепонемы и исчезающий при излеченном сифилисе [16, 17].

Проведенные экспериментальные исследования подготовили фундамент для дальнейшего изучения течения сифилитической инфекции, эффективности используемых препаратов, механизма их действия, а также возникающих побочных явлений. Первым препаратом для лечения больных сифилисом была ртуть, которой лечили больных на протяжении более чем 400 лет.

Ртуть. Препараты ртути использовали в лечении больных сифилисом в виде втирания 33 или 50%-й мази из пергаментных пакетиков. Проводили внутримышечные (в/м) инъекции: салициловая ртуть 54% в виде взвеси порошка в персиковом масле. Соли ртути предварительно подогревали, взбалтывали и вводили двухмоментным способом: создавалось депо ртути, которая постепенно всасывалась, обеспечивая максимально переносимую организмом концентрацию. *Растворимые* препараты ртути вводили внутривенно (в/в): цианистая ртуть 1%, что создавало высокие, но кратковременные концентрации в крови [18].

Среди побочных явлений отмечали интоксикации. Ртуть обнаруживали практически во всех органах и тканях. Элиминация ртути шла через почки, кал, слюну, желчь, слезы, пот. Но во внутренних органах ее находили спустя несколько месяцев и даже до десяти лет. Из побочных явлений отмечены ртутные стоматиты, гингивиты, обнажались стенки зубов, выпадали зубы, десны кровоточили. По краю языка и щек на фоне отека слизистой возникали отпечатки зубов, болезненные язвы, изъязвления, гнойный налет. Из общих симптомов при лечении ртутью отмечали ртутную дрожь, острое воспаление нервов, слабость, похудение, бледность кожи, ртутный грипп [19].

Было показано, что если в разведенную в 5–40 мг на 1 л сулему поместить трепонемы, то в первых трех разведениях имеет место их рост. Это опровергало прямое специфическое ее действие на возбудителя: механизм действия ртути опосредован через организм [20].

Вторым препаратом в лечении сифилиса были **соединения йода**. Препараты применяли сочетанно, главным образом при поздних формах сифилиса. Йодистые препараты хорошо действовали на проявления третичного сифилиса кожи, слизистых оболочек,

внутренних органов, центральной нервной системы и сердечно-сосудистой. Научные данные не подтвердили прямого действия йода на *T. pallidum*. Установлено, что йод оказывал рассасывающее действие на инфильтраты, откладываясь в пораженных тканях. Йод также назначали после завершения курса терапии ртутью, чтобы вывести указанные металлы из организма [21].

Третьим препаратом в лечении сифилиса стал **мышьяк**. Первое соединение мышьяка — *атоксил* — было открыто А. Bessemans в 1863 г., а применил его в практике Блюменталь [21] в 1902 г. В дальнейшем Р. Ehrlich [22] испытал действие мышьяка в эксперименте, заражая животных *T. pallidum*. Однако при низких дозах возникали рецидивы инфекции, а при высоких — выраженный токсический эффект, заканчивающийся в ряде случаев гибелью животных. Кроме того, атоксил не убивал возбудителя *in vitro*, и Р. Ehrlich [22] не стал его изучать.

В дальнейшем Р. Ehrlich [23] установил химическую структуру атоксила и совместно со своим сотрудником S. Hata (1910) поставил задачу разработать препарат, у которого лечебная доза в 10–20 раз была меньше токсической, и создал ряд мышьяковистых препаратов.

Первый из них (препарат «606») получил название «*сальварсан*» и был передан в психиатрическую больницу для лечения прогрессивного паралича. Было много дискуссий об эффективности сальварсана, его побочных действиях (даже со смертельным исходом), токсичности, нестойкости, плохой растворимости, что заставило Р. Ehrlich [23] продолжать свои исследования. Он остановился на опыте «914», названном «*неосальварсан*», содержащем меньше мышьяка (21–22%) по сравнению с сальварсаном (31%) и менее токсичном. Неосальварсан был признан в мире как эффективный и отличающийся простотой введения (в/в или в/м). Побочных эффектов при назначении неосальварсана было гораздо меньше в сравнении с сальварсаном.

В СССР химиками завода им. Карпова был разработан отечественный препарат — *новарсенол*, идентичный по физико-химическим и терапевтическим свойствам неосальварсану и соответствующий требованиям гигиенического комитета Лиги Наций. В дальнейшем разработан *осарсол* — отечественный препарат, содержащий 27,2% мышьяка. Выпускался в виде порошка и таблеток по 0,25 мг. В 1935 г. в СССР разработан *миарсенол* для внутримышечного введения (содержание мышьяка от 18 до 19,5%), впервые изготовленный электрохимическим путем, гарантирующим абсолютное отсутствие в препарате побочных ядовитых примесей, содержащих серу [24].

При назначении миарсенолом регресс высыпаний происходил медленнее, чем при в/в введении новарсенолола, но было меньше и побочных эффектов. Препарат назначали при непереносимости других мышьяковых соединений, в детской практике, у больных с сердечно-сосудистой патологией, при заключительных курсах лечения предыдущими препаратами мышьяка.

Четвертым препаратом стал **висмут**. Висмут, как и ртуть, принадлежит группе тяжелых металлов. Оказалось, что различные препараты висмута при одинаковом количестве содержащегося металла отличались и по терапевтическому, и по токсикологическому действию [25]. Более токсичны были растворимые в воде препараты. Они действовали быстрее,

но и элиминировали быстрее, что снижало их эффективность. Нерастворимые препараты висмута в масле медленно элиминировали, хорошо переносятся, но их действие на серореакции оказалось слабым.

М.А. Розентул и С. Астрова [26] в качестве проводника обогатили масло лецитином и создали новый препарат — *сольбис*, который Ученым советом Наркомздрава СССР был разрешен к выпуску (его вводили в/м). Эксперименты на кроликах и в клинике (519 больных сифилисом) показали, что препарат высокоэффективен. В дальнейшем в СССР были изготовлены бийохинол и бисмоверол. Бийохинол содержал 24% висмута, 56% йода и 20% хинина в персиковом или миндальном масле. Препарат постепенно всасывался и медленно выделялся, сохраняя длительное терапевтическое действие и малую токсичность. Являясь анионом, висмут проникал в центральную нервную систему (ЦНС), оказывал положительное влияние при висцеральном сифилисе, быстро улучшал состояние больных, положительно влиял на эритропоэз. Являлся активным антисифилитическим препаратом для взрослых и детей. Преимущество перед бийохинолом в том, что он вводился в/м на курс 50 мл масла, а при назначении бисмоверола — 20 мл, что уменьшало число побочных действий в виде инфильтратов и создавало лучшую элиминацию висмута [26].

Необходимо помнить, что, как указанные ранее три препарата, висмут становится спирохетоцидным только в организме. На месте инъекции, подвергаясь ферментативному действию тканевых соков, висмут распадается, поглощается лейкоцитами и через кровь попадает в различные органы, в которых образуются активные белковые соединения висмута — токсальбумины (бисмоксилы). Висмут занимал по силе действия на *T. pallidum* второе место: сальварсан, висмут, ртуть. Их терапевтическая сила — 10:7:4 соответственно [24].

Осложнения висмутовых препаратов разделяли на местные и общие. Местные — результат технических введений и схожи с лечением ртутью. Среди общих осложнений отмечали эритемы, крапивницу и др., но они возникали редко и протекали легко. Обращали внимание на висмутовую кайму — аспидносерай каемка по краю десен, чаще у нижних резцов, реже на слизистой щек, губ, миндалин и твердого неба. Они не мешали лечению и чаще наблюдались при плохом уходе за полостью рта, гиповитаминозе [24].

При сохранении общих принципов лечения больных сифилисом в описываемый период в США пропагандировали «ускоренные», «укороченные» непрерывные методы лечения.

И зарубежные, и отечественные ученые всегда подчеркивали роль организма, влияющего на результат терапии больных сифилисом. Необходимо учитывать состояние печени, почек, щитовидной железы и других органов и систем, иммунные процессы [27, 28].

Полагали, что при скудной сыпи иммунизирующие вещества или совершенно не вырабатываются, или вырабатываются недостаточно. В этом причина развития аортита, табеса и прогрессивного паралича [11]. В связи с этим полноценное обследование больного сифилисом, выявление сопутствующих заболеваний необходимо.

Придавали большое значение неспецифической терапии, которая оказывала стимулирующее воздействие на организм [12, 20, 21]. У больных в поздний период сифилиса неспецифическое лечение стимулировало

более быстрое рассасывание клинических проявлений инфекции. Его назначали и при замедлении или отсутствии негативации серологических реакций [24].

Итак, необходимо помнить, что ни один из препаратов не обладал прямым спирохетоцидным действием. И зарубежные, и отечественные авторы подчеркивали, что лечение больного сифилисом зависит от состояния организма. Это состояние определяет также и побочные эффекты.

В случае недостаточного терапевтического эффекта или его отсутствия комбинировали препараты. Объективными критериями эффективности лечения являлись регресс не только высыпаний при манифестных формах, но и лимфатических узлов, динамика реакции Вассермана и изменения цереброспинальной жидкости.

Каковы же были отдаленные результаты лечения больных сифилисом? По данным М.А. Розентула [29], среди 271 больного, закончивших лечение в московских диспансерах и наблюдавшихся в среднем около 3 лет (независимо от формы сифилиса), у 114 лиц, получивших все курсы терапии полноценно леченных, рецидив инфекции произошел лишь у 1 (0,9%). Из 80 лиц, лечившихся удовлетворительно (удлинялись межкурсовые промежутки), — у 6 (7,5%). Из общего количества 77 больных, плохо пролечившихся (недостаточное число курсов, нарушение их ритма и др.), рецидивы возникли у 39 (50,7%). Таким образом, уже в те далекие времена эффективность лечения была велика — 99,1%!

Заключение

Подводя итоги научных исследований отечественных сифилитологов с момента открытия *T. pallidum* и до пенициллиновой эры (1940 г.), можно отметить, что весь период проводилась огромная экспериментальная работа (вначале на обезьянах, затем на кроликах), позволившая четко познать пути инфицирования, распространения возбудителя сифилиса, роль лимфатической системы, заразительность лимфатических узлов. Показано, что *T. pallidum* на первых этапах, попадая в кровь, обезвреживается и лишь в дальнейшем происходит генерализация инфекции.

В эксперименте на кроликах было доказано существование бессимптомной инфекции у 70–80% животных после прививки им материала лимфатических узлов нелеченых кроликов с манифестными проявлениями. Заразительна и спинномозговая жидкость больных сифилисом, вызывающая у животных латентный сифилис нервной системы, а также возможность возникновения врожденного сифилиса при бессимптомной инфекции.

Были установлены отсутствие истинного иммунитета, возможность реинфекции, суперинфекции, ресуперинфекции. Эти понятия вошли в клиническую практику. Создавались схемы лечения препаратами ртути, мышьяка, йода и висмута. Показано отсутствие прямого действия указанных препаратов на *T. pallidum*. Подчеркивалась роль организма и неспецифической терапии, оказывающей стимулирующее влияние на организм и более быстрый регресс клинических проявлений, обеспечивающая результативность терапии больных сифилисом. О неординарном опыте отечественных ученых необходимо помнить и использовать его. Йодид калия уже вновь фигурирует в Клинических рекомендациях «Сифилис» (2020) в подготовительном лечении больных поздним висцеральным сифилисом. ■

Литература/References

1. Чеботарев В.В., Земцов М.А. История становления и развития старейшей дерматовенерологической службы в России (к 90-летию КККВД). Ставрополь: СтГМУ, 2013. [Chebotarev VV, Zemtsov MA. History of formation and development of the oldest dermatovenerological service in Russia (to the 90th anniversary of the KKKVD). Stavropol: Publishing house StSMU;2013 (In Russ.)]
2. Metchnikoff N., Ry E. Etudes experimentales sur la syphilis. Ann Inst. Pasteur. 1904;18,1.
3. Заболотный Д.К. Об экспериментальном сифилисе бабуинов (предварительное сообщение). Арх. биол. наук. 1904. Е. № 11. С. 1–2. [Zabolotny DK. About experimental baboon syphilis (preliminary report). Arch. Biol. nauk. 1904; E (11):1–2 (In Russ.)]
4. Schaudinn F., Hoffmann E. Uber Spirochaeta pallidum bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung. Berl. Klin. Wschr. 1905. N 5. P 21.
5. Ценовский А.А. Опыт прививки третичного сифилиса низшим обезьянам. 10-й съезд русских врачей в память Н.И. Пирогова в Москве в 1907 г. СПб. 1907; [Tsenovsky AA. Experiments in vaccinating tertiary syphilis to lower monkeys. 10th Congress of Russian doctors in memory of N.I. Pirogov in Moscow in 1907. St. Petersburg 1907 (In Russ.)]
6. Финкельштейн Ю.А. К вопросу об экспериментальном сифилисе кроликов. Тр. Моск. терапевт. о-ва, осеннее полугодие. 1911 и «Русск. врач», 1912. № 21. [Finkelstein YA. To the question about the experimental syphilis of rabbits. Proc. Mosk. therapist. o-va, autumn half-year. 1911 and "Russk. doctor", 1912:21 (In Russ.)]
7. Шерешевский Я.Г. Экспериментальные данные по сифилису. Мед. обзор. 1909;12:42–50. [Shereshevsky YG. Experimental data on syphilis. Med. review 1909;(12):42–50 (In Russ.)]
8. Финкельштейн Ю.А. Дальнейшие наблюдения над экспериментальным сифилисом кроликов. Прак. врач. 1913;4:58–59. 70–71. [Finkelstein JA. Further observations on experimental syphilis of rabbits. Practice doctor. 1913;(4):58–59. 70–71 (In Russ.)]
9. Финкельштейн Ю.А. К патологии экспериментального сифилиса. Венерология и дерматология. 1928;11:36–38. [Finkelstein YA. The pathology of experimental syphilis of the rabbit. Venerology and dermatology. 1928;(11):36–38 (In Russ.)]
10. Zimmermann E. Arch. Hygiene. 1930; Bd 103, H. 1–3.
11. Brown W, Pearse L. Latent infection with the demonstrations of spirochaeta pallida in lymphoid tissues of the rabbit. Am. O. Syph. 1921;5:1.
12. Григорьев П.С. Руководство по венерическим болезням. Москва-Ленинград: 3-е изд. гос. изд-во. 1930. [Grigoriev PS. Guide to venereal diseases. Moscow-Leningrad: third additional State publishing house. 1930 (In Russ.)]
13. Нейссер А. Экспериментальный сифилис. 1907. [Neisser A. Experimental syphilis.1907 (In Russ.)]
14. Поспелов А.И. О прививке сифилиса антропоидным обезьянам и об иммунитете к сифилису. «Р.ж.к.и.в.б.». 1904;8:141–156. [Pospelov AI. About vaccination of syphilis to anthropoid monkeys and about immunity to syphilis. "R.Zh.K.I.V.b.". 1904;(8):141–156 (In Russ.)]
15. Мещерский Г.И. Чему учат случаи сифилитической реинфекции. Русская клиника. 1924. С. 3. [Meshchersky GI. What do cases of syphilitic reinfection teach. Russian clinic. 1924:3 (In Russ.)]
16. Мещерский Г.И. Реинфекция и суперинфекция. Доклад на VIII Межд. конгр., 1930; Копенгаген. [Meshchersky GI. Reinfection and superinfection. Report for the eighth Session. kongr.; 1930; Copenhagen (In Russ.)]
17. Павлов С.Т. К вопросу об иммунобиологических реакциях при экспериментальном сифилисе кроликов. Труды военно-мед. академии РККА. Ленинград, 1934. [Pavlov ST. On the issue of immunobiological reactions in experimental rabbit syphilis. Proceedings of the military med. Academy of the red army. Leningrad, 1934 (In Russ.)]
18. Никольский П.В. Значение работ проф. М.И. Стуковенкова в области терапии сифилиса. Медицинское обозрение. 1907:20. [Nikolsky PV. Significance of the works of prof. M.I. Stukovenkov in the field of syphilis therapy. Medical review. 1907:20 (In Russ.)]
19. Зеленев И.Ф. Лечение сифилиса глубокими впрыскиваниями желтой окиси ртути. Военно-мед. журн. 1890;1:167. [Zelenev IF. Treatment of syphilis by deep injections of yellow oxide of mercury. Military medical journal. 1890;(1):167 (In Russ.)]
20. Поспелов А.И. Лечение сифилиса подкожными впрыскиваниями сублимата: дисс. ... Москва, 1874. [Pospelov AI. Treatment of syphilis by subcutaneous injections of sublimate: Diss. M, 1874 (In Russ.)]
21. Горбовицкий С.Е. Лечение сифилиса. Руководство по дерматовенерологии. Венерические болезни. Книга 1: Медгиз, 1959;375–435. [Gorbovitskii SE. The treatment of syphilis. Manual of dermatology and venereology. Venereal disease. Book 1: Medgiz; 1959;375–435 (In Russ.)]
22. Ehrlich P. Chemotherapeutische Trypanosomenstudien. Berliner.-Klin. Wochensehr, 1907.
23. Ehrlich P. Экспериментальная хемотерапия болезней, обусловленных спиралями. Перевод Н.Г. Фрейберга. СПб.: Практич. медицина, 1910;84.
24. Горбовицкий С.Е. Химиотерапия и критерии излечимости сифилиса. Современное состояние проблемы и ее экспериментальное обоснование. Ленинград, 1944. [Gorbovitskii SE. Chemotherapy and criteria of curability of syphilis. Current state of the problem and its experimental justification. Leningrad, 1944 (In Russ.)]
25. Levaditi C. Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Paris, 1924.
26. Розентул М.А. Сифилис. Обзор наиболее актуальных работ за 1935/36 г. Венерология и дерматология. 1937;479–497. [Rosental MA. Syphilis. An overview of the most relevant works in 1935/36. Venerology and dermatology. 1937:479–497 (In Russ.)]
27. Сифилитические заболевания в повседневной практике врача / Под ред. П. Мульцера. Ленинград: гос. изд-во Москва; 1926. [Miltzer P, editor. Syphilitic diseases in the daily practice of a doctor. Leningrad: state publishing house Moscow; 1926 (In Russ.)]
28. Григорьев П.С. О терапии сифилиса. Научная мысль. 1927:162. [Grigoriev PS. On the treatment of syphilis. Scientific thought. 1927:162 (In Russ.)]
29. Розентул М.А. Основные вопросы организации лечения сифилиса. Вестник венерологии и дерматологии. 1937;5:479–497. [Rosental MA. Basic organization of the treatment of syphilis. Vestnik venerologii and dermatologii. 1937;(5):479–497 (In Russ.)]

Информация об авторах

***Михаил Алексеевич Земцов** — к.м.н.; адрес: Россия, 355021, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 52; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9566-9775>; e-mail: kkkvd@bk.ru

Вячеслав Владимирович Чеботарев — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7026-9166>; e-mail: sgmukvd@mail.ru

Алексей Васильевич Одинец — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3257-4343>; eLibrary SPIN: 7755-0484; e-mail: odinets1@yandex.ru

Наталья Вячеславовна Чеботарева — д.м.н., профессор; eLibrary SPIN: 7480-7557; e-mail: nchvg@mail.ru

Information about the authors

***Mikhail A. Zemtsov** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 52 Dostoevsky street, 355021, Stavropol, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9566-9775>; e-mail: kkkvd@bk.ru

Vyacheslav V. Chebotarev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7026-9166>; e-mail: sgmukvd@mail.ru

Alexey V. Odinets — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3257-4343>; eLibrary SPIN: 7755-0484; e-mail: odinets1@yandex.ru

Natalia V. Chebotareva — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; eLibrary SPIN: 7480-7557; e-mail: nchvg@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 09.10.2020

Принята к публикации: 04.12.2020

Дата публикации: 30.12.2020

Submitted: 09.10.2020

Accepted: 04.12.2020

Published: 30.12.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1202>

Цитокиновый профиль кожи у больных грибовидным МИКОЗОМ

© Карамова А.Э.*, Никоноров А.А., Вербенко Д.А., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А.

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

Цель исследования. Определить концентрации цитокинов в коже больных грибовидным микозом и оценить взаимосвязи со значением модифицированной шкалы оценки тяжести кожного поражения mSWAT.

Методы. С использованием технологии xMAP одновременно определяли концентрацию цитокинов: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN- γ , sCD40L, TNF- α в биоптатах кожи 21 больного ранними (IA—IIA) стадиями грибовидного микоза и 4 здоровых лиц. Анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием R Statistical Software for MacOS (версия 1.3.1056), свободная среда разработки программного обеспечения с открытым исходным кодом для языка программирования R.

Результаты. Показано повышение уровня IL-4 и TNF- α в очагах поражения у больных ГМ по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,025$ и $p = 0,012$ соответственно). С помощью корреляционного анализа выявлено формирование в коже больных ГМ цитокиновых сетей, не связанных со значением модифицированной шкалы оценки тяжести кожного поражения mSWAT. Обнаружена тенденция к отрицательной взаимосвязи шкалы mSWAT и IFN γ ($p = 0,056$).

Заключение. Ни один из цитокинов в очагах поражения и в визуально непораженной коже не был связан с величиной mSWAT.

Ключевые слова: грибовидный микоз, цитокины, интерлейкины, цитокины в коже.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00015-18-00.

Для цитирования: Карамова А.Э., Никоноров А.А., Вербенко Д.А., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А. Цитокиновый профиль кожи у больных грибовидным микозом. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):14–19. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1202>

Skin cytokine profile in patients with mycosis fungoides

© Arfenya E. Karamova*, Alexandr A. Nikonorov, Dmitry A. Verbenko, Lyudmila F. Znamenskaya, Anastasiia A. Vorontsova

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

Aim of the study. To determine the concentration of cytokines in the skin of patients with mycosis fungoides and correlations between their concentration and the value of the modified scale for assessing the severity of skin lesions mSWAT.

Methods. The concentration of cytokines was simultaneously determined using xMAP technology: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN- γ , sCD40L, TNF- α in skin biopsies of 21 patients with early (IA—IIA) stages of mycosis fungoides and 4 healthy individuals. Analysis and visualization of the obtained data were carried out using R Statistical Software for MacOS (version 1.3.1056), a free open source software development environment for the R programming language.

Results. An increase in the level of IL-4 and TNF- α in the lesions in patients with mycosis fungoides compared with healthy individuals was shown ($p = 0.025$ and $p = 0.012$, respectively). Correlation analysis revealed the formation of cytokine networks in the skin of patients with mycosis fungoides that were not associated with the value of the modified scale for assessing the severity of skin lesions mSWAT. A tendency towards a negative relationship between the mSWAT and IFN γ scales was found ($p = 0.056$).

Conclusion. None of the cytokines in lesions and visually unaffected skin from patients with mycosis fungoides were associated with mSWAT values.

Keywords: cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, cytokines, mSWAT, skin cytokine.

Conflict of interest: the authors of this article have declared the absence of conflicts of interest, which shall be reported if any.

Source of funding: the study was performed within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology” of the Ministry of Health of Russian Federation No. 056-00015-18-00.

For citation: Karamova AE, Nikonorov AA, Verbenko DA, Znamenskaya LF, Vorontsova AA. Skin cytokine profile in patients with mycosis fungoides. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(6):14–19.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1202>

Введение

Грибовидный микоз — наиболее часто встречающееся заболевание из группы первичных Т-клеточных лимфом кожи, характеризующихся неконтролируемой пролиферацией малых и средних атипичных Т-лимфоцитов с формированием доминирующего клона в коже и по мере прогрессирования заболевания в лимфатических узлах, крови и внутренних органах [1, 2].

Злокачественная пролиферация Т-лимфоцитов при ГМ сопровождается изменением цитокинового профиля в коже больных: часть цитокинов интенсивно синтезируется и стимулирует пролиферацию атипичных клонеток, в то время как синтез цитокинов — ингибиторов опухолевого роста угнетается, что способствует прогрессированию заболевания [3].

Цель исследования: определить концентрации цитокинов в коже больных грибовидным микозом и оценить взаимосвязи с клинической картиной заболевания.

Методы

Дизайн исследования

Одномоментное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом Т-клеточной лимфомы кожи — грибовидный микоз на ранних стадиях (IA — IIA), не получающих в момент включения системной иммуномодулирующей и/или иммуносупрессивной терапии.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Продолжительность исследования

В статье представлены результаты исследования, полученные в период с 2018 по 2020 г.

Материал и методы

В исследование последовательно включен 21 больной грибовидным микозом на ранних стадиях (IB—IIA) и 4 здоровых добровольца, которые подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Возраст пациентов варьировал от 28 до 74 лет (средний — 55,8 года). Средняя продолжительность заболевания составила 14,6 года. У 11 больных (52,3%) была диагностирована стадия IB, у 10 больных (47,7%) в связи с выявленным увеличением групп лимфатических узлов при проведении ультразвукового исследования — IIA стадия. У всех больных присутствовали пятнистые и инфильтративно-бляшечные элементы, у 8 больных помимо пятен и бляшек наблюдались очаги пойкилодермии. Оценка тяжести поражения кожных покровов проводилась с применением клинического индекса оценки площади поражения BSA и модифицированной шкалы mSWAT [4, 5]. Площадь поражения составляла от 8 до 64% (в среднем 26,4%), значение модифицированной шкалы оценки тяжести кожного поражения mSWAT варьировало от 11 до 105 и в среднем составляло 39,9 балла.

У всех пациентов получен биоматериал из наиболее инфильтрированного очага пораженной и участка визуально непораженной кожи.

Все полученные образцы взвешивались на лабораторных весах в промаркированных пробирках объемом 1,5 мл типа «Эппендорф» (Ахуген), затем гомогенизировались с помощью автоматизированной системы для дезагрегации тканей Medimachine (Becton Dickinson, США) в специальных одноразовых камерах Medicons (Becton Dickinson, США) в течение 2 мин с добавлением 1 мл фосфатного буфера (pH = 7,4) к каждому образцу с последующей фильтрацией через одноразовый фильтр с размером пор 50 мкм с целью предотвращения засорения проточной системы прибора.

Определение концентрации цитокинов в образцах проводилось на приборе Bio-Plex 200 (Bio-Rad) с использованием коммерческого набора реагентов Bio-Plex Pro Human Th17 Cytokine Panel 15-Plex (Bio-Rad), позволяющего одновременно определить содержание следующих цитокинов: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN- γ , sCD40L, TNF- α . Исследование каждого образца проводилось в дублях по 50 мкл суспензии согласно протоколу производителя с использованием автоматической станции отмывки микропланшетов Bio-Plex ProWash Station (Bio-Rad), шейкера для микропланшетов (Biosan). Для калибровки прибора использовали набор Calibrationkit (Bio-Rad). Учет результатов проводился автоматически в приложении Bio-PlexManager (Bio-Rad) в размерности пг/мл. Полученные значения пересчитывали в соответствии с первоначальным весом биоптата и выражали в пг/мг.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с требованиями Декларации Хельсинки, протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием R Statistical Software or MacOS (версия 1.3.1056), свободная среда разработки программного обеспечения с открытым исходным кодом для языка программирования R. Оценка распределения данных проводилась при помощи критерия Шапиро — Уилка. Данные представлены в виде медианы (25–75) методами описательной статистики (пакеты “skim” и “psych”), для расчета корреляционных связей между выборками применялся корреляционный анализ по Спирмену с построением коррелограммы. Для оценки значимости различий между группами применяли критерий Краскела — Уоллиса с последующим апостериорным тестом Данна на множественность сравнений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные результаты исследования

При оценке содержания цитокинов в коже здоровых лиц и в очагах поражения и видимо непораженной коже больных грибовидным микозом значимые различия выявлены только для IL-4 и TNF- α (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа в непораженной коже (рис. 2) выявлена взаимосвязь между уровнями IL-6 и IFN- γ ($r = 0,92$), IL-17A ($r = 0,65$), IL-17F ($r = 0,68$) и IL-25 ($r = 0,5$, рис. 2). Уровень IFN- γ был связан с IL-22 ($r = 0,43$), IL-17A ($r = 0,66$), IL-17F ($r = 0,8$), IL-25 ($r = 0,69$), IL-31 ($r = 0,51$). IL-22 — с IL-17A ($r = 0,77$),

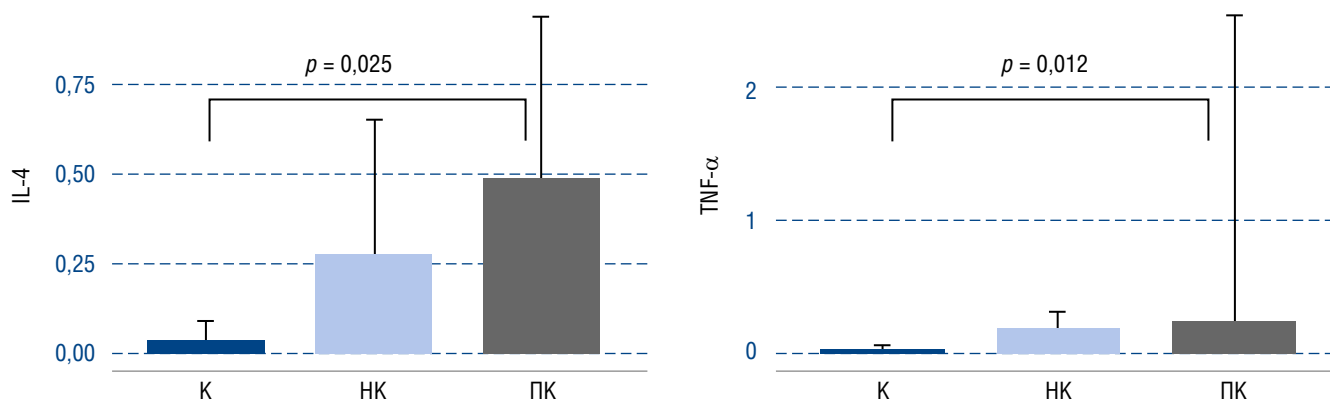


Рис. 1. Содержание IL-4 и TNF-α в коже здоровых лиц (К) и в визуально неповрежденной (HK) и поврежденной коже (ПК) пациентов с ГМ
 Fig. 1. The concentration of IL-4 and TNF-α in the skin of healthy individuals (K), visually unaffected skin (HK) and lesions (PK) of patients with mycosis fungoides

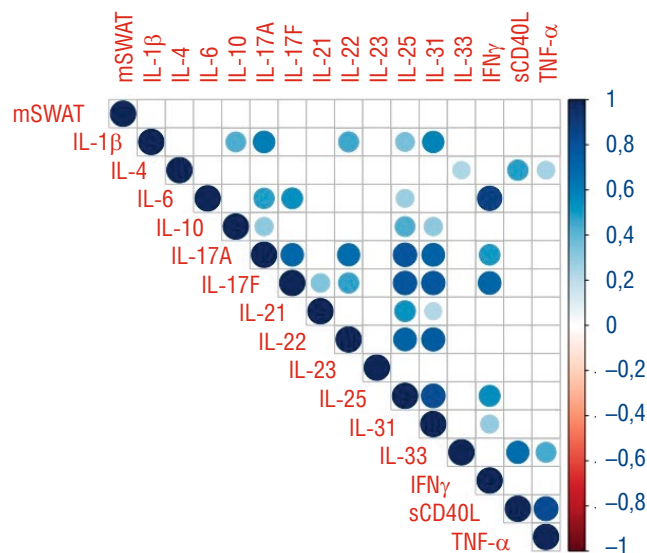


Рис. 2. Correlogramma взаимосвязей цитокинов в неповрежденной коже (показаны только значимые корреляции, $p < 0,05$)
 Fig. 2. Correlogram of cytokine relationships in visually unaffected skin (only significant correlations are shown, $p < 0.05$)

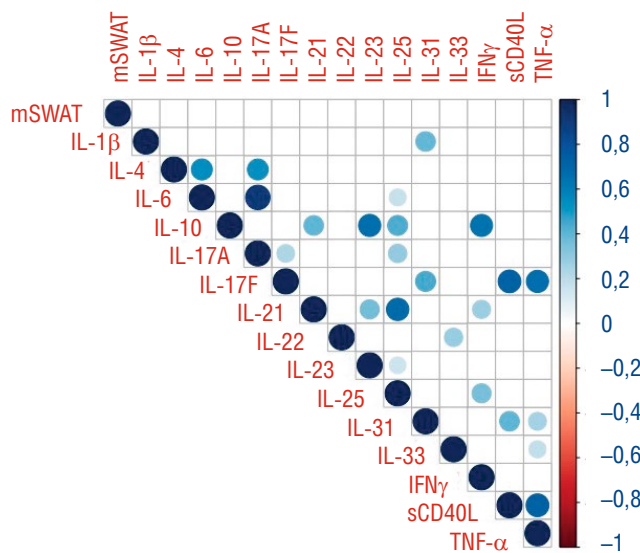


Рис. 3. Correlogramma взаимосвязей цитокинов в пораженной коже (показаны только значимые корреляции, $p < 0,05$)
 Fig. 3. Correlogram of cytokine relationships in the lesions (only significant correlations are shown, $p < 0.05$)

IL-17F ($r = 0,64$), IL-25 ($r = 0,81$), IL-31 ($r = 0,83$) и IL-1β ($r = 0,63$). IL-17A был связан с IL-25 ($r = 0,79$), IL-31 ($r = 0,86$), IL-1β ($r = 0,8$), IL-10 ($r = 0,52$). Уровень IL-17F был также связан с IL-25 ($r = 0,86$), IL-31 ($r = 0,85$), IL-1β ($r = 0,42$), IL-10 ($r = 0,43$) и IL-21 ($r = 0,54$). IL-25 — с IL-31 ($r = 0,87$), IL-1β ($r = 0,55$), IL-10 ($r = 0,61$). Уровни IL-31 — с IL-1β ($r = 0,72$), IL-10 ($r = 0,52$) и IL-21 ($r = 0,46$). IL-10 положительно коррелировал с IL-1β ($r = 0,61$), а IL-4 — с IL-33 ($r = 0,47$), sCD40L ($r = 0,65$) и TNF-α ($r = 0,49$). Была обнаружена связь уровня IL-33 с sCD40L ($r = 0,77$) и TNF-α ($r = 0,62$). Высокий уровень корреляции был выявлен между sCD40L и TNF-α ($r = 0,89$).

В пораженной коже (рис. 3) выявлено наличие положительной связи между уровнями IL-31 и IL-1β ($r = 0,62$). Уровень IL-31 был связан с уровнями TNF-α ($r = 0,53$), IL-17F ($r = 0,63$) и sCD40L ($r = 0,63$). IL-23 —

с IL-21 ($r = 0,4$), IL-25 ($r = 0,28$), IL-10 ($r = 0,69$). IL-21 также коррелировал с IL-25 ($r = 0,74$), IL-10 ($r = 0,35$), IFN-γ ($r = 0,36$). IL-25 — с IL-10 ($r = 0,51$), IFN-γ ($r = 0,48$), IL-6 ($r = 0,54$), IL-17A ($r = 0,59$). IL-10 — с IFN-γ ($r = 0,71$). IL-22 коррелировал с IL-33 ($r = 0,53$), а TNF-α — с IL-33 ($r = 0,46$), IL-17F ($r = 0,79$), sCD40L ($r = 0,82$). IL-17F был положительно связан с sCD40L ($r = 0,82$), IL-4 ($r = 0,43$) и IL-17A ($r = 0,5$). IL-4 был связан с уровнями IL-6 ($r = 0,7$) и IL-17A ($r = 0,7$). Очень тесная корреляция была выявлена между IL-6 и IL-17A ($r = 0,95$).

Корреляционный анализ концентрации цитокинов в пораженной коже и индекса mSWAT не позволил выявить статистически значимых различий, за исключением существенной тенденции к отрицательной взаимосвязи — чем выше индекс mSWAT, тем меньше IFN-γ ($p = 0,056$); в неповрежденной коже статистически

значимых различий выявлено не было. Важно отметить, что ни один из цитокинов в очагах поражения и визуальное непораженной коже не был связан с индексом mSWAT.

Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательных явлений отмечено не было.

Обсуждение

Продемонстрированное нами повышение содержания IL-4 в коже больных грибовидным микозом (ГМ) может свидетельствовать о значимой роли Th2, что, согласно литературным данным, в большей степени характеризует процессы, происходящие при прогрессировании заболевания в более поздние стадии [6]. Подавляющее действие IL-4 на экспрессию цитокинов Th1-типа (TNF- α , IL-2, IL-12 и IFN- γ), преобладающих на ранних стадиях, стимулирует пролиферацию злокачественных клеток [7]. В то же время нами выявлены различия для TNF- α в очагах поражения и видимо неповрежденной коже в сравнении с контрольной группой. Являясь центральным медиатором иммунных и воспалительных реакций, TNF- α может приводить к обострению заболевания у больных с пониженным уровнем экспрессии данного цитокина [8]. Доминирование на ранних стадиях Th1-клеток и повышенной экспрессии TNF- α , IL-2, IL-12 и IFN- γ может играть положительную роль в связи со способностью IFN- γ ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, тем самым снижая темпы прогрессирования заболевания, для которого характерны преобладание Th2 и экспрессия IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, опосредованно ведущих к развитию иммуносупрессии и повышению чувствительности к бактериальным инфекциям [6].

Обнаруженные нами корреляционные взаимосвязи между уровнями цитокинов в коже больных грибовидным микозом свидетельствуют об участии в патологическом процессе Th1-цитокинов (TNF- α , IL-2, IL-12 и IFN- γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25, IL-31, IL-33), Th17 (IL-17A, IL-17F, TNF- α , IL-6, IL-22) [9, 10], а также возможно и Th22-типа (IL-22, IL-10, TNF- α) [11, 12]. Полученные результаты согласуются с литературными данными о роли, помимо Th1 и Th2, Th17-клеток [13]. T. Krejsgaard и соавт. (2013 г.) отметили высокий уро-

вень экспрессии IL-17F в очагах поражения больных ГМ [14]. Однако роль фенотипа Th17, и прежде всего IL-17, в патогенезе ГМ по-прежнему противоречива [15–17]. Известно, что продукция IL-22 связана с экспрессией IL-17A клетками фенотипа Th17, однако недавние исследования показали, что выработка IL-22 может происходить и при отсутствии IL-17A за счет экспрессии Th22-клетками [18, 19]. T. Miyagaki и соавт. (2011 г.) обнаружили, что уровень экспрессии IL-22, IL-10, IL-4 в очагах поражения больных Т-клеточными лимфомами кожи значительно превышал уровень экспрессии IL-17A, IL-17F, IL-23 γ 19, что, по мнению авторов, свидетельствует о более значимой роли IL-22 в прогрессировании заболевания по сравнению с IL-17 [20].

Выявленная нами тенденция к отрицательной взаимосвязи между индексом mSWAT и IFN- γ согласуется с литературными данными о положительной роли IFN- γ в течении заболевания [6].

Ограничения исследования

У всех больных грибовидным микозом, включенных в наше исследование, установлены стадии IB—IIA, однако степень выраженности клинических проявлений при одной и той же стадии различалась от ограниченных высыпаний с низкими значениями индекса mSWAT до распространенных с высокими значениями mSWAT. Несмотря на то что индекс mSWAT позволяет оценить тяжесть кожного поражения у больных ГМ, он не включен в систему стадирования, применяемую согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи (ISLE) и Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC), что не позволяет в полной мере оценить выраженность клинических проявлений и прогрессирование процесса [21].

Заключение

Проведенное нами исследование не выявило взаимосвязи между индексом mSWAT и определяемыми цитокинами. В то же время обнаружено существенное изменение взаимоотношений цитокинов в патологически измененной коже по сравнению с видимо непораженной, с формированием специфической цитокиновой сети. ■

Литература/References

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703–1714. doi:10.1182/blood-2018-11-881268
2. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014 Feb; 70(2):205; e1–16. PMID: 24438969 doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049
3. Matutes E. The 2017 WHO update on mature T- and natural killer (NK) cell neoplasms. *Int J Lab Hematol* 2018 May;40(1):97–103. PMID: 29741263. doi:10.1111/ijlh.12817
4. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for

- Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598–2607. doi:10.1200/JCO.2010.32.0630
5. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, et al. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: The severity-weighted assessment tool (SWAT) *Arch Dermatol*. 2002;138:42–48.
6. Guenova E, Watanabe R, Teague JE, et al. TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19:3755–3763. PMID: 23785046. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3488

7. Wolk K, Mitsui H, Witte K, et al. Deficient cutaneous antibacterial competence in cutaneous T-cell lymphomas: role of Th2-mediated biased Th17 function. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (21):5507–16. PMID: 25212608. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0707
8. Amitay-Laish I, Guenova E, Ortiz-Romero PL, et al. The Course of Mycosis Fungoides under Cytokine Pathway Blockers: A Multicentre Analysis of Real-life Clinical Data. *Acta Dermato-Venerologica*. 2020 Sep;100(16):adv00277. doi: 10.2340/00015555-3642
9. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006;18:349–56
10. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006;116:1218–22.
11. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skinhoming memory T cells. *Nat Immunol* 2009;10:857–63. 31
12. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119:3573–85.
13. Krejsgaard T, Ralfkiaer U, Clasen-Linde E, et al. Malignant cutaneous T-cell lymphoma cells express IL-17 utilizing the Jak3/Stat3 signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2011; 131(6):1331–8. PMID: 21346774. doi: 10.1038/jid.2011.27
14. Krejsgaard T, Litvinov IV, Wang Y, et al. Elucidating the role of interleukin-17F in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2013;122:943–950. PMID: 23801634. doi: 10.1182/blood-2013-01-480889
15. Yoo J, Shah F, Velangi S, et al. Secukinumab for treatment of psoriasis: does secukinumab precipitate or promote the presentation of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Exp Dermatol* 2019; 44: 414–417, 35–38.
16. Wolk K, Mitsui H, Witte K, et al. Deficient cutaneous antibacterial competence in cutaneous T-cell lymphomas: Role of Th2-mediated biased Th17 function. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5507–5516.
17. Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, et al. IL-22, but Not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7529–7538.
18. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skinhoming memory T cells. *Nat Immunol* 2009;10:857–63. 31
19. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119:3573–85.
20. Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, et al. IL-22, but Not IL-17, Dominant Environment in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:7529–7538. Published OnlineFirst November 2, 2011.
21. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713–1722. [The Modified Severity-Weighted Assessment Tool: A PASI/EASI System for Mycosis Fungoides FR-mSWAT: el "PASI/EASI" de la micosis fungoides A. Combalia, T. Estrach *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(8):745–746.

Информация об авторах

- *Арфеня Эдуардовна Карамова** — к.м.н.; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru
- Александр Александрович Никоноров** — д.м.н.; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov_all@mail.ru
- Дмитрий Анатольевич Вербенко** — к.б.н.; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@cnikvi.ru
- Людмила Федоровна Знаменская** — д.м.н.; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru
- Анастасия Александровна Воронцова** — младший научный сотрудник; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

Information about the authors

- *Arfenya E. Karamova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru
- Alexandr A. Nikonorov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov_all@mail.ru
- Dmitry A. Verbenko** — Cand. Sci. (Biol.); ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@cnikvi.ru
- Lyudmila F. Znamenskaya** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru
- Anastasiia A. Vorontsova** — junior research associate; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 05.12.2020
 Принята к публикации: 18.12.2020
 Дата публикации: 30.12.2020

Submitted: 05.12.2020
 Accepted: 18.12.2020
 Published: 30.12.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1204>

Секвенирование фрагментов генов подсемейства *tprII* *Treponema pallidum*

© Плахова К.И.*, Честков А.В., Абудуев Н.К., Васильев М.М.

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

Обоснование. Современная система молекулярного типирования российской популяции *T. pallidum* позволяет получать результаты с существенным доминированием типа 14d/f, что определяет необходимость повышения дифференцирующей способности применяемых методов молекулярного типирования *T. pallidum*.

Цель. Идентификация с использованием технологии капиллярного секвенирования и анализ вариативности нуклеотидных последовательностей внутренних фрагментов генов подсемейства *tprII* современных российских штаммов *T. pallidum subsp. pallidum*.

Материал и методы. Исследование внутренних переменных фрагментов генов подсемейства *tprII* проведено среди 240 клинических изолятов *T. pallidum*, полученных из специализированных медицинских учреждений дерматовенерологического профиля Центрального (Калужская область, г. Москва), Северо-Кавказского (Ставропольский край), Дальневосточного (Республика Саха), Приволжского (Чувашская Республика), Южного (Астраханская область) и Сибирского (Новосибирская и Омская области, Республика Тыва) федеральных округов в 2014–2020 гг.

Последовательность внутренних переменных фрагментов генов подсемейства *tprII* определена с использованием технологии капиллярного секвенирования.

Результаты. Предложены олигонуклеотиды, позволяющие проводить амплификацию внутренних участков генов непосредственно из ДНК изолята и обеспечивать корректное прочтение его нуклеотидной последовательности при секвенировании. Описаны 2 варианта последовательностей внутренних переменных участков, отличающихся по составу, в нуклеотидной позиции 1340 гена *tprG* штамма Nichols *T. pallidum*.

Заключение. Вариативность нуклеотидных последовательностей генов подсемейства *tprII* современных российских штаммов *T. pallidum subsp. pallidum* является одним из резервов для повышения эффективности современной системы молекулярного типирования *T. pallidum*.

Ключевые слова: *Treponema pallidum subsp. pallidum*, молекулярное типирование, гены *tprII*, секвенирование.

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

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках Государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00138-19-00 от 26.12.2018.

Для цитирования: Плахова К.И., Честков А.В., Абудуев Н.К., Васильев М.М. Секвенирование фрагментов генов подсемейства *tprII* *Treponema pallidum*. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):20–28.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1204>

Treponema pallidum tprII subfamily genes internal fragments sequencing

© Xenia I. Plakhova*, Alexander V. Chestkov, Nazirbek K. Abuduev, Michael M. Vasiliev

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

Background. The modern system of molecular typing of the Russian population of *T. pallidum* makes it possible to obtain results with a significant dominance of the 14d/f type, which determines the need to increase the differentiating ability of the applied methods of molecular typing of *T. pallidum*.

Aim. Identification and analysis of nucleotide sequence variability of internal gene fragments of the *tprII* family of Russian *T. pallidum subsp. pallidum* strains.

Material and methods. The study of internal variable fragments of genes of the *tprII* family was carried out among 240 clinical isolates of *T. pallidum* obtained from the Central (Kaluga Region, Moscow), North Caucasian (Stavropol Territory), Far East (Republic of Sakha), Volga (Chuvash Republic), Southern (Astrakhan Region) and Siberian (Novosibirsk and Omsk Regions, Republic of Tyva) federal districts in 2014–2020. The sequence of internal variable fragments of genes of the *tprII* family was determined using capillary sequencing technology.

Results. The primers allowing both direct amplification of the internal variable region of the *tprII* genes subfamily and correct sequencing of their internal regions have been proposed. It was found one SNP at positions 1340 of *tprG* gene. The polymorphism differs the reference Nichols strain from globally distributed Street 14 genogroup variants.

Conclusion. The variability of *tprII* subfamily genes nucleotide sequences in modern Russian strains of *T. pallidum subsp. pallidum* is an additional fund to increase the efficiency of the modern *T. pallidum* molecular typing system.

Keywords: *Treponema pallidum subsp. pallidum*, molecular typing, *tprII* genes, sequencing.

Conflict of interest: the authors of this article have declared the absence of conflicts of interest, which shall be reported if any.

Source of funding: the study was performed within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russian Federation № 056-00015-18-00 from 26.12.2018.

For citation: Plakhova XI, Chestkov AV, Abuduev NK, Vasiliev MM. *Treponema pallidum tprII* subfamily genes internal fragments sequencing. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(6):20–28. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1204>

Введение

Молекулярная эпидемиология микроорганизмов представляет собой область знаний, позволяющую с использованием инструментов молекулярной медицины получать информацию не только о генетических особенностях микроорганизмов и их распространении, но и о генетической вариабельности, с выявлением подтипов, что важно с точки зрения оценки эпидемиологических свойств микроорганизмов, изучения их вирулентности и чувствительности к применяемым препаратам. Молекулярная идентификация и характеристика микроорганизмов особенно востребованы и в первую очередь актуальны в изучении труднокультивируемых или некультивируемых патогенов человека [1, 2].

Инфекции, передаваемые половым путем, являясь социально значимыми инфекционными заболеваниями, требуют внимательного эпидемиологического надзора за распространением, наряду с контролем и мониторингом изменчивости как генетической, так и филогенетической, влияющей на патогенные свойства и чувствительность к применяемым препаратам. Международные данные свидетельствуют о росте заболеваемости сифилисом в последние два десятилетия в ряде стран, в том числе с высоким уровнем доходов [3, 4]. Возбудитель сифилиса *Treponema pallidum* остается одним из самых трудных для изучения возбудителем инфекций человека — как классическими микробиологическими методами, ввиду невозможности культивирования *in vitro*, так и молекулярными методами, ввиду высокой консервативности генов и малых размеров генома.

После расшифровки в 1998 г. полного генома возбудителя сифилиса [5] и сравнения с другими представителями рода *Treponema* и вида *T. pallidum* [6, 7] методы генотипирования, основанные на детекции изменений в вариабельных участках генома, стали перспективными и получили развитие. Молекулярное типирование *T. pallidum* в первую очередь сфокусировано на изучении эпидемиологии за счет получения данных о распространенности тех или иных субтипов. Интересным и многообещающим является поиск молекулярных особенностей, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам, а также с развитием различных клинических форм, в том числе поздних, таких как нейросифилис. Однако имеющиеся данные противоречивы, и исследователи считают необходимым совершенствование методов молекулярного типирования для получения детальной информации о молекулярных субтипах *T. pallidum* [8].

Основанный на анализе гена *arp* (acidic repeat protein; *tp0433*) и генов подсемейства *tpIII* (*Treponema pallidum* repeat) подход к молекулярному типированию *T. pallidum subsp. pallidum* предложен в 1998 г., затем утвержден Центром по контролю за заболеваниями (CDC, США) и получил название CDC-типирование (CDC typing, CDCT) [9–11]. При анализе гена *arp*, включенном в процедуру CDC-типирования, определяют количество 60 нуклеотидных повторов. Наличие консервативных фланкирующих участков генов подсемейства *tpIII*, а также находящихся внутри них вариабельных фрагментов, составляющих в генах *tpE*, *tpG* и *tpJ* 800, 389 и 395 п.о. соответственно, являются свойствами, используемыми в процедуре типирования *T. pallidum*. Анализ генов подсемейства *tpIII* (*tpE* (*tp0313*), *tpG* (*tp0317*), *tpJ* (*tp0621*)) представляет собой определение

повторов и картины полиморфизма длин фрагментов рестрикции [9–11] путем амплификации соответствующего участка каждого из генов подсемейства *tpIII*, эндонуклеазного картирования ампликонов рестриктазой *MseI* и последующего определения фрагментарной картины на основе электрофоретической подвижности фрагментов рестрикции в агарозном геле [11].

Идентифицируемому изоляту присваивается цифровой индекс, соответствующий количеству повторов в гене *arp* (от 2 до 22), дополненный буквенным обозначением, соответствующим определенному профилю полиморфизма длин фрагментов рестрикции продуктов амплификации генов *tpIII* (16 вариантов). Наиболее распространенными типами в мире являются: 14*d*, 14*f*, 14*a*, 13*d* и 15*d* [12]. Молекулярный тип 14*d* признан самым распространенным в мире [4, 12].

В процессе многолетнего использования CDC-метода показано, что его дискриминирующие способности не всегда отражают объективную картину разнообразия генотипа *T. pallidum subsp. pallidum*, а эффективность метода, по данным литературы, составляет 68,2% [8], в частности, из-за выраженного преобладания вариантов с четырнадцатью повторами в гене *arp* [10, 11]. Исследователи в поисках способов повышения разрешающей способности метода в последующие годы предлагали пути совершенствования метода типирования *T. pallidum*. Так, предложено секвенирование генов *tp0136*, *tp0319*, *tp0548* и 23S рПНК [14], *tp0705* [15] и анализ повторов в гене *rpsA* (*tp0279*, CDC-*rpsA*) [16]. Наиболее эффективным оказалось предложение секвенировать вариабельный участок гена *tp0548* (позиции 131–215) [17], что в последующем позволило разделить подтипы 14*a* и 14*d* на подгруппы. Модификация метода CDC-типирования, включающая секвенирование вариабельного участка гена *tp0548*, в настоящее время известна как «расширенный (enhanced)» метод типирования CDC — ECDCT (enhanced CDC-typing) [17] и демонстрирует эффективность 72,3%, повышая эффективность типирования по сравнению с изначальной методикой.

Исследования позволили определить наиболее распространенные генотипы в большинстве стран мира — это 14*d/f*, 14*d/g*, 14*d/c* [18]. При этом субтип 14*d/f* является наиболее распространенным в Китае, Японии и Перу, а субтип 14*d/g* является преобладающим в популяциях Италии, Канады и Австралии [8, 19].

Ранее показано, что секвенирование участка гена *arp* также повышает точность метода CDC, поскольку различный нуклеотидный состав повторов и их комбинации одного молекулярного по гену *arp* типа разделяют этот тип на несколько субтипов [20].

В то же время анализ генов подсемейства *tpIII* также свидетельствует о наличии скрытых резервов увеличения дифференцирующего потенциала метода, до сих пор основывающегося на полиморфизме длин фрагментов рестрикции. Основанием для этого является достаточно консервативное расположение сайтов рестрикции, локализующихся, как правило, во в значительной степени гомологичных фланкирующих областях и, как следствие, продуцирующих ограниченный набор вариантов картин рестрикции. Вместе с тем в настоящее время данные о вариабельности нуклеотидных последовательностей внутренних участков этих генов дают основания предполагать, что подобные локусы могли бы быть областью, повышающей дискриминиру-

ящую способность метода генотипирования *T. pallidum subsp. pallidum*. Секвенирование генов подсемейства *tp11* вместо рутинной детекции ПЦР-продуктов рестрикции его амплификатов представляется перспективным направлением совершенствования CDC-метода, приводящим молекулярное типирование *T. pallidum subsp. pallidum* к стандартам мультилокусного секвенирования бактериальных геномов.

В связи с вышеизложенным проведено настоящее исследование, целью которого является идентификация и анализ вариабельности нуклеотидных последовательностей внутренних фрагментов генов подсемейства *tp11* современных российских штаммов *T. pallidum subsp. pallidum* с использованием технологии капиллярного секвенирования.

Материал и методы

В ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России проведено исследование 240 клинических изолятов, полученных в 2014–2020 гг. из специализированных медицинских учреждений дерматовенерологического профиля Центрального (Калужская область, г. Москва), Северо-Кавказского (Ставропольский край), Дальневосточного (Республика Саха), Приволжского (Чувашская Республика), Южного (Астраханская область) и Сибирского (Новосибирская и Омская области, Республика Тыва) федеральных округов.

В связи с тем, что наиболее подходящим клиническим материалом для молекулярных исследований *T. pallidum* остаются образцы, полученные из элементов кожной сыпи пациентов с манифестными формами сифилиса, а использование образцов крови требует дальнейшей валидации и не дает необходимого разнообразия субтипов [8], в данном исследовании для получения генетического материала *T. pallidum* использованы отделяемое шанкров и серозная жидкость эрозивных и язвенных элементов кожной сыпи, полученных от пациентов с клинически и лабораторно подтвержденными диагнозами «Первичный сифилис половых органов» (A51.1), «Первичный сифилис анальной области» (A51.1), «Первичный сифилис других локализаций» (A51.2) и «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек» (A51.3).

В качестве референсного штамма использован штамм Nichols *T. pallidum subsp. pallidum*, культивируемый на тестикулярной модели у кроликов.

Методом ПЦР подтверждали присутствие ДНК *T. pallidum subsp. pallidum* в исследуемых образцах путем выявления целевого фрагмента (регион 1156–1531 п.о.) трепонемоспецифичной ДНК-полимеразы I *polA* [21] с использованием ДНК изолята, выделенной с помощью набора реагентов «Проба-НК» (ДНК-технология, Россия), в качестве матрицы.

Дальнейшее исследование клинических изолятов проводили в соответствии с расширенной CDC-методикой типирования (ECDCT), предложенной С. М. Magra [9], включая стартовую и гнездную амплификацию генов подсемейства *tp11* с последующей обработкой гнездового амплификата эндонуклеазой рестрикции MseI (НПО СибЭнзим, Россия), оценку электрофоретической подвижности полученных продуктов в агарозном геле относительно маркеров молекулярных масс GeneRuler 100 bp Plus DNA Ladder (Thermo Fisher Scientific Inc., США) и секвенирование вариабельного участка гена *tp0548* [17].

Подбор праймеров для амплификации и секвенирования вариабельного фрагмента генов подсемейства *tp11* осуществлен путем подбора последовательностей, гомологичных 3'- и 5'-концам внутренних вариабельных фрагментов каждого из членов подсемейства и отсутствием гомологии на 3'-конце с последовательностями ДНК человека. Дополнительная верификация проведена с использованием online-сервиса подбора нуклеотидных последовательностей nucleotide BLAST Национального центра биотехнологической информации США [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/]. Специфически амплифицировали внутренние фрагменты генов подсемейства *tp11* в следующих условиях: первоначальная денатурация: 95 °С, 5 мин; 40 циклов: 95 °С по 30 сек, 64 °С по 30 сек; 72 °С по 30 сек; финальная элонгация — 72 °С 3 мин.

Амплификация генов, очистка ПЦР-продукта после первого этапа амплификации и второй этап амплификации с применением меченых терминирующих нуклеотидов проводились в соответствии с описанными ранее методиками [22]. Переосажденные продукты полимеразной реакции с терминирующими нуклеотидами подвергнуты разделению капиллярным электрофорезом на приборе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с применением программного обеспечения 3130 Data Collection v.3.0.

Для первичной расшифровки нуклеотидных последовательностей вариабельного фрагмента генов подсемейства *tp11* использовано программное обеспечение Sequencing Analysis 5.3.1, а также Mega 5 с целью выравнивания генов подсемейства *tp11* на референсные последовательности *T. pallidum subsp. pallidum*.

Результаты

По результатам проведенного типирования 240 образцов *T. pallidum* по генам *tp11* в соответствии с процедурой CDC выделены молекулярные типы *d, c, b, i, e*.

В результате процедуры молекулярного типирования *T. pallidum*, включавшей анализ количества повторов в гене *arp*, анализ подсемейства генов *tp11*, а также установление последовательности вариабельного участка гена *tp0548*, что соответствует усовершенствованной схеме CDC, выборка разделена непропорционально на 9 молекулярных субтипов: *14d/f, 14b/f, 14d/g, 14c/f, 14i/f, 14e/f, 17d/f, 14b/g, 9/14d/f*.

В проанализированной выборке установлен доминирующий молекулярный субтип *14d/f*, к которому отнесено 92,9% всех исследованных образцов *T. pallidum*, а также 8 минорных субтипов, доля которых суммарно составила 7,1% выборки. Среди минорных субтипов чаще других определялся молекулярный субтип *14b/f* — 2,5% выборки; также идентифицированы субтипы *14d/g* и *14c/f* — 1,7 и 0,8% соответственно; наиболее редкими молекулярными субтипами в исследованной выборке являлись *14i/f, 14e/f, 17d/f, 14b/g, 9/14d/f* — по 0,4% проанализированной выборки каждый. При этом среди исследованных образцов *T. pallidum* не выявлено ни одного образца, относящегося к субтипу *a* по генам подсемейства *tp11*, в то время как анализ контрольного референсного штамма Nichols *T. pallidum* подтвердил его принадлежность к молекулярному субтипу *a*.

Преобладание доминантного молекулярного типа может свидетельствовать о недостаточно точной дискриминации результатов типирования клинических изолятов в исследуемой выборке путем классического

метода типирования. Тем самым полученный результат подтверждает необходимость совершенствования CDC-метода типирования. Особенностью генов подсемейства *tprII*, включенных в анализ по классической схеме типирования, является наличие идентичных нуклеотидных последовательностей в концевых областях и внутренних варибельных участков (рис. 1). Одним из возможных способов дифференциации могли бы стать углубленное изучение и анализ последовательностей внутренних варибельных участков генов подсемейства *tprII* с применением технологии капиллярного секвенирования. Предварительно проведенный анализ геномных последовательностей внутренних варибельных фрагментов генов подсемейства *tprII* *T. pallidum* показал, что нуклеотидный состав в значительной степени вариабелен между генами *tprE*, *tprG* и *tprJ* [9]. Исследование отличий нуклеотидного состава и полиморфизмов генов *tprE*, *tprG* и *tprJ* может стать дополнением схемы типирования *T. pallidum*, позволяющим как достоверно отличить один молекулярный тип от другого, так и разделить мажоритарные типы на несколько суб-

типов с целью последующего установления характерных особенностей, возможной связи с детерминантами лекарственной устойчивости, а также отслеживания цепи передачи инфекции.

Технология такого дополнительного исследования остается до конца не разработанной. Поскольку использование предложенных A. Pillay с соавт. [9] прямого и обратного праймеров как на этапе первичной амплификации, так и в реакции гнездовой амплификации анализируемого участка ДНК не обеспечивает ни качественного выявления амплификата достоверного целевого размера, ни качественного прочтения нуклеотидных последовательностей в анализируемых внутренних варибельных фрагментах генов подсемейства генов *tprII*, перевод решения этой задачи в практическую плоскость потребовал внесения изменений в протокол амплификации генов подсемейства *tprII*.

В связи с этим нами предложена процедура амплификации внутренних варибельных фрагментов генов подсемейства *tprII* с использованием трех пар прямого и обратного праймеров (по одной для каждого из генов

tprE (sense)

TTCCGCTTCTCCTTCGCCCTCGACGCCGGTAACCAACACCAGAGTGAGGCTACCGCGCGGATGAGGACCGAAAG
GACACGCGGAGCGTGCACAGGAGGTTGCACTGGCAATTTTACGCACGCTGCGCAGGAACAGGCTAAACAGGCG
GCTGATACGGTTGGTAGCACCATAGATAACTCGGTGCAGGTGGCAAGATCAGTTATTACTCAGATCGCTGAAGG
AGCGGTGAAGCAGGCACACGATCAGATTAACGCACCAATGGAACACAAGTAGTGAATATTGACGTGACCGTT
CCGGTGAACGTCGGGCAAAAGTCTGTTCGGCAACCTGACTTGCCTTCACTTACCSCAAATCGCAGCGCAATTGCCA
AATGTAACCAAGCTCTTCTTCTTAGTGCCGGGGCCGCCCGCGAGGCCATTATCGGGCAGATTACTGGCGT
GGTGCAGAACGTTATCACCCAGCAGTACAGGCCCGGGTTGCGCAGTCGACCGCGGTTGCAATCCAGCAAGTTC
TTGTGTTCAACCAGCAAAACCGTCGCTGCAGAAAAGCGAATACGCAAAAGCATACGATAAATGGCAAGTCATA
CGCGGCTCATACGGCTCGTTGGTAAGTCTCGCTACCAACAGGGCGCTGCCTACTATACGACAGCGGTGTTGAGC
AAGCTTTCATGAGAAAATACCGGAGGATCAACGCTGTGGTGCAGCAAAAAGCGCAAAACGCTCACCTCTTCCGAG
GAACTGGAAAAGGCAGTGTATTCGTTGTTCCGTTCCACGTTTGAACCTGGTGTGGGTGCAGCGCGCTGCTG
GCTCTTTGGATATGCATCAGATTGCGGTGGACGCGCTGTTTACGGCGCAGTGGAAAGTGGCTGTCTTCTGGCATA
TACTTTGCCACAGCACCGGCAACGTTTTTTGGCACCCAGGGTGTAGAT

tprG (antisense)

AGGGCGCAGAGTGAACCTCACCGCCCTCTCAAAATAACCTCTTCCAGGGAGAAAGTCAAAAAACAGGAAGCCTGGC
TGGACGAATATGCAAAAGAGGTGCTTGATGCCGTAACGGCAGCCACCGAAACCGCCCTTCACTCGAGGGGAAA
CGCGTACATAACGGCAGTGTCAAACGTAAAAGTCAACCCCTCCGGTAGCTGCCACGCTTTTGACGAACCTGAAGG
TGTTCAATTACCGACCCCTCTACACCGTACCGCTTCCCGCGCTTCTGCAATTTTCCCTGATGGGGCAGGTTTTGCT
GCAGTACGATGCGGAGCAGGTGGTGAAGGGTTTGAAGCAGGTACAGACGCAAAATCGTTGCTGAAAATTAACCCAG
AAAGTGCAGCGGCTGTGGCTCAGAGCAAGGCTGCAGCACAGGCATTCATCAACCGTCTTACCAAGGCAATAG
AAGACGTGGCTGATGCGTTGCTTGCACCGCATAAAGGAAATCCGATGAGCCTTCAACCTCCGGATCAACAA
AAATTAAGTGAAGGACATCTCGCCGATCTTATTCAAAGCTTACGGCTGAGGCTACAAGTTTTTCACTGAGGGT
CAGACGTTTGTAAACCAAGAAGTGAAGAAGAAGACGGATGCGTTGGACGCGGGGCAGCAGATACGTCAGGCTA
TACAGAACCTGCGTGGCTGTCATGGCGTGCCTTTCTAATGGGAGTCAGCGCCGTGTGTCTGTATCTTGACACCT
ACAATGTCGCTTCGATGCGCTGTTTACGGCGCAGTGGAAAGTGGCTGCTTCTGGCATATACTTTGCCACAGCAC
CGGCAAAACGTTTTGGCA

tprJ (antisense)

AGGGCGCAGAGTGAACCTCACCGCCCTCTCAAAATAACCTCTTCCAGGGAGAAAGTCAAAAAACAGGAAGCCTGGG
TAACCCAGGTAGTGCACACAGGCGACGCAGACAGTAAACGGCTGGAGTTGAAAGCGCGCTGGAATCTCGGGGAC
TACGTACATAAACCGCTAGAGGCAGTTCAGCCTAATCTGCTAAAACCTACCGGTAAGGTTGTGCAAAAATCTTC
ACACCCCGCAGGGAAGTCCGCGCAACCTGCCCGGCTTCTTGCATTTCTCTGCAATTTTCCCTGATGGGGCAGGTTT
TGCTGCAGTACGATGCGGAGCAGGTGGTGAAGGGGTTTGAAGCAGGTACAGACGCAAAATCGTCACTGAAATTAAT
CAGAAAGTGCAGCGGCTGTGGCAAAAAATAATGCAAAACATGCAAGCGGTGCGGGGTAGTCTAGGGCATACTG
CGAATGGTAGGGGAAGCGCTCATTAAAGCAACTATCACGTAAGCAGAACAGCATTCTGACCCGTTAGG
CGTGCAGATGAGGTGAAGCAGGATCTGGCAGATTTAGTGCAGATGATGCGAACGGAATAACGGCGGTTTTTCG
CGAGTGTCCAGCAACACATAACCGAAGAAAGTGAAGAAGAAGACGGATGCGTTGAATGCGGGGCAGATACCG
TCAGGCTATACAGAACCTGCGTGGCTGCTGCATGGCGTGCCTTTCTAATGGGAGTCAGCGCCGTGTGTCTGTATCT
TGACACCTACAATGTCGCTTCGATGCGCTGTTTACGGCGCAGTGGAAAGTGGCTGCTTCTGGCATATACTTTGCCACAGCAC

Рис. 1. Последовательность внутренних варибельных областей генов подсемейства *tprII* *T. pallidum*

Примечание. Темно-серым цветом выделены внешние гомологичные области, а светло-серым внутренние; последовательности, выбранные в качестве олигонуклеотидов, подчеркнуты.

Fig. 1. Sequence of the *T. pallidum* *tprII* gene subfamily internal variable regions

Note. The outer homologous regions are dark-grey highlighted, the inner homologous regions are light-grey highlighted; sequences selected as oligonucleotides are underlined.

подсемейства: *tprE*, *tprG* и *tprJ*). При этом их использование ориентировано на получение целевых ампликонов размерами 719, 622 и 602 п.о., расположенных в генах *tprE*, *tprG* и *tprJ* между нуклеотидами 330037 и 330755, 334813 и 334192, 675823 и 675222 соответственно, в геноме штамма Nichols *T. pallidum subsp. pallidum* (№ CP004010.2 в базе данных <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

В процессе оптимизации выбраны только те амплифицирующие праймеры, которые комплементарны внутренней области, специфичны для каждого из генов и не имели значительной гомологии на 3'-конце с последовательностями из генома человека. Окончательный выбор остановлен на шести праймерах (табл.), два из которых хотя и были общими для *tprG* и *tprJ*, специфически амплифицировали внутренние фрагменты генов подсемейства *tprII* в следующих условиях: первоначальная денатурация: 95 °C, 5 мин; 40 циклов: 95 °C по 30 сек, 64 °C по 30 сек; 72 °C по 30 сек; финальная элонгация — 72 °C 3 мин.

В качестве матричной ДНК первоначально выбран гнездовой амплификат IP6-IP7 согласно методике типирования по классической схеме CDC [7]. Показано, что при выбранных условиях амплификация происходит не только из амплификата IP6-IP7, но и непосредственно из геномной ДНК *T. pallidum subsp. pallidum* (рис. 2). Установлено, что выбранные праймеры обеспечивают качественную амплификацию фрагментов с ожидаемыми размерами.

Ввиду того, что в результате ПЦР амплификаты были практически свободны от фрагментов нецелевого размера, принято решение об использовании амплифицирующих праймеров на этапе секвенирования. Подобный подход обеспечил качественное прочтение внутренних переменных участков генов подсемейства *tprII*, в результате чего определен нуклеотидный состав в конкретных молекулярных субтипах и выявлены нуклеотидные полиморфизмы.

Для выявления характерных особенностей различных молекулярных типов, когда-либо встречавшихся на территории Российской Федерации, амплифицированы внутренние переменные фрагменты 8 минорных молекулярных типов — всего 17 образцов *T. pallidum* (14*b/f* — 6 шт., 14*d/g* — 4 шт., 14*c/f* — 2 шт., 14*i/f*, 14*e/f*, 17*d/f*, 14*b/g*, 9/14*d/f* — по 1 шт.) и 1 изолят референсного

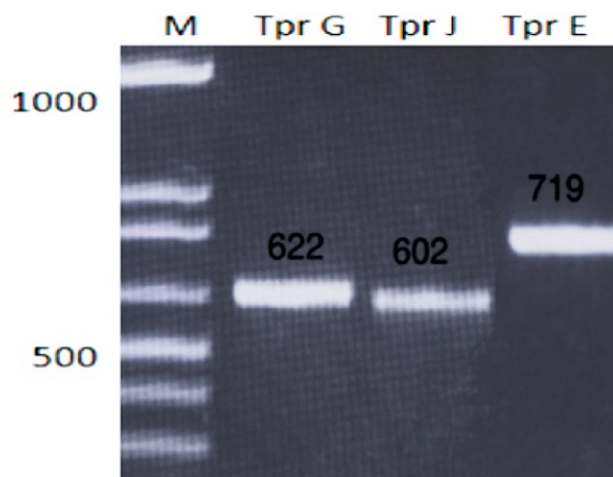


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов амплификации генов *tprE*, *tprG*, *tprJ* *T. pallidum*

Примечание. М — маркер молекулярных масс; 622, 602, 719 — предполагаемый размер фрагментов.

Fig. 2. Electropherogram of the *T. pallidum tprE*, *tprG*, *tprJ* genes amplification products

Note. M — molecular weight marker; 622, 602, 719 estimated size of the fragments.

штамма Nichols. В целях выявления мутаций внутри одного молекулярного типа амплифицированы внутренние переменные фрагменты 48 различных изолятов доминирующего в российской популяции молекулярного типа 14*d/f*.

По результатам проведенного исследования, анализированные последовательности внутренних переменных фрагментов генов *tprE*, *tprG* и *tprJ* 17 образцов генетического материала *T. pallidum*, отнесенных по генам подсемейства *tprII* к молекулярным субтипам 14*b/f*, 14*d/g*, 14*c/f*, 14*i/f*, 14*e/f*, 17*d/f*, 14*b/g*, 9/14*d/f*, сохраняли 100% гомологичную структуру между собой. Анализ нуклеотидных последовательностей 48 различных изолятов доминирующего в российской популяции молекулярного типа 14*d/f* также показал полную гомологию всех изолятов как между собой, так и с другими молекулярными типами из экспериментальной выборки.

Таблица. Последовательности праймеров, использованных для прямой амплификации и секвенирования фрагментов генов *tprE*, *tprG*, *tprJ* подсемейства *tprII* *T. pallidum*
Table. Sequences of primers used for *T. pallidum tprE*, *tprG*, *tprJ* genes fragments *tprII* subfamily direct amplification and sequencing

Название	Последовательность 5'-3'	Длина ПЦР-продукта (п.о.)
TPR_E for	GAGGACCGAAAGGACACGCGA	719
TPR_E rev	CAAACGTGGGAACGAACAACGA	
TPR_G for	TAACGGCAGCCACCGAAACC	622
TPR_G rev	TACAGACACACGGCGCTGACT	
TPR_J for	GCGACGCAGACAGTAACGGC	602
TPR_J rev	CATGCAGACGCACGCAGGTT	

В то же время последовательность внутренних варибельных фрагментов анализируемых генов полностью соответствовала последовательности штамма Street 14 *T. pallidum subsp. pallidum* (№ CP004011.1 в базе данных <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) [7]. Тем самым соотнесение полученных данных с представлениями о существовании в глобальной популяции *T. pallidum subsp. pallidum* двух обособленных генетических кластеров, известными представителями которых являются штаммы Nichols (Dallas, Chicago B и др.) и Street 14 (SS 14 like group: Philadelphia-1, AZ 11 и др.), позволяет сделать заключение о принадлежности российских изолятов к штамму Street 14, так же как это показано для возбудителей сифилиса, циркулирующих в странах Восточной Европы, а также на Кубе [23, 12].

Все проанализированные современные российские клинические изоляты *T. pallidum* в анализируемой выборке неидентичны по нуклеотидному составу последовательностям референсного штамма Nichols.

В то же время результат анализа нуклеотидных последовательностей внутренних варибельных участков генов подсемейства *tprII* референсного штамма Nichols полностью согласовывался с зарегистрированными данными (№ CP004010.2 в <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Единственный полиморфизм, обнаруженный в штамме Nichols *T. pallidum*, относящемся к субтипу 14a/f, замена T/C в гене *tprG* в положении 334483 (CP004010.2). Эта мутация хотя и приводила к изменениям в аминокислотной последовательности белка в позиции 447, но, ввиду однотипности аминокислот (аланин у Nichols и валин в исследованных изолятах), не сказывалась на функциях *tprG* (рис. 3).

Отсутствие даже единичных полиморфизмов в исследованной выборке клинических изолятов дает основания говорить о высокой консервативности и, следовательно, об исключительной значимости этого региона для жизнеспособности *T. pallidum*.

Обсуждение

Современный, получивший международное распространение, CDC-метод типирования для анализа эпидемиологии сифилиса, включающий в себя исследование генов *arp*, *tprII* и *tp0548*, в настоящее время остается основным инструментом мониторинга глобальной и региональной эпидемиологии сифилиса [10, 11]. Однако длительный опыт использования данного метода свидетельствует о недостаточной его дискриминирующей способности. Ранее показано [20], что разнообразие молекулярных типов по гену *arp* не ограничивается количеством 60 нуклеотидных повторов в исследуемом фрагменте, а может быть расширено путем идентификации типов повторов, а также порядка их расположения в самом гене *arp*. Высокая частота встречаемости генов подсемейства *tprII* с полиморфизмом длин фрагментов рестрикции, характерным для варианта *d*, также позволяет предполагать, что разнообразие структуры генов подсемейства *tprII* (*tprE*, *tprG* и *tprJ*) не ограничивается изменениями, генерирующими новые сайты рестрикции, узнаваемые эндонуклеазой MseI.

Ранее в 2013 г. исследователи провели детальный анализ генов семейства *tpr* среди видов рода *Treponema* [24], в результате которого выявили в *T. pallidum subsp. pallidum* субгрупп Sea81-4 и Mexico A химерных генов *tprGJ*. Однако различий в структуре генов подсемейства *tprII* в субгруппах Nichols, Bal 3 и Street 14 установлено не было.

В настоящем исследовании сделана попытка не только разделения этих субгрупп, но и повышения эффективности генотипирования *T. pallidum* путем перехода от электрофоретической детекции полиморфизма длин фрагментов рестрикции ампликонов генов подсемейства *tprII* к секвенированию его внутреннего варибельного участка, реализованная с использованием процедуры амплификации непосредственно из геномной ДНК. Предложены олигонуклеотиды, позволя-

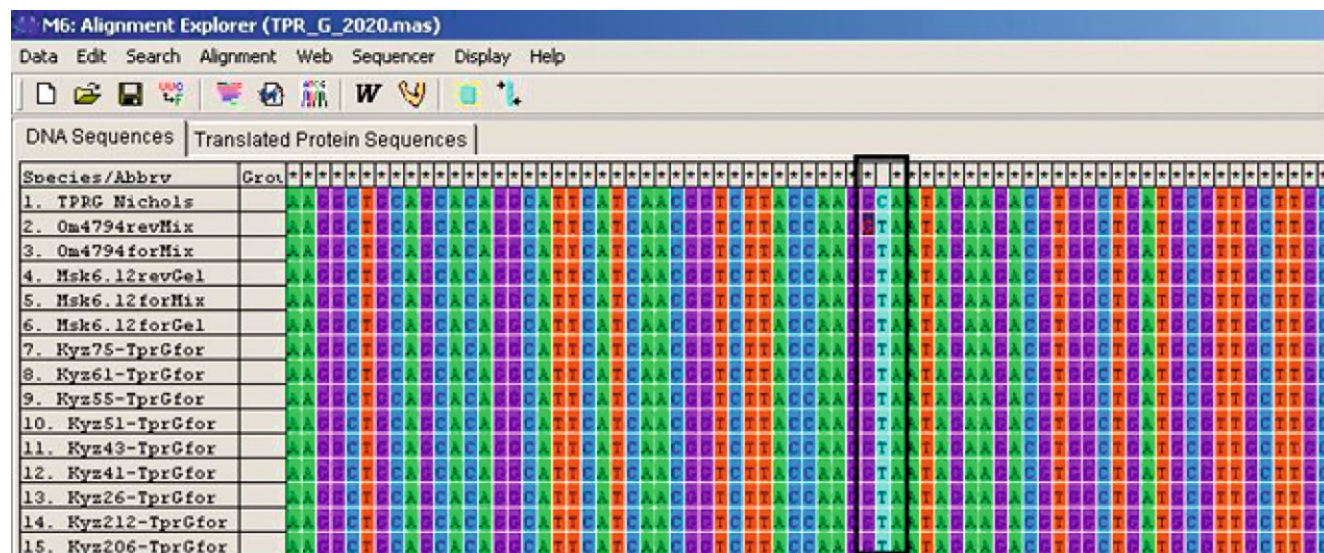


Рис. 3. Выровненные последовательности продуктов амплификации гена *tprG* разных изолятов *T. pallidum*
Примечание. Рамкой выделена обнаруженная замена C/T.

Fig. 3. Aligned sequences of the different *T. pallidum* isolates *tprG* gene amplification products
Note. The detected C/T replacement is highlighted in the frame.

ющие проводить амплификацию внутренних участков генов непосредственно из ДНК изолята и обеспечивать корректное прочтение его нуклеотидной последовательности при секвенировании.

В результате настоящего исследования генов подсемейства *tprII* установлены последовательности внутренних варибельных фрагментов генов *tprE*, *tprG* и *tprJ* 8 различных молекулярных типов *T. pallidum subsp. pallidum*. Определены 100% гомология внутренних варибельных фрагментов генов *tprE*, *tprG* и *tprJ* внутри одного молекулярного типа и высокая консервативность этих последовательностей между различными типами, а также выявлено, что российская выборка изолятов имеет 100% гомологичные последовательности.

Все проанализированные российские изоляты ($n = 240$) отнесены к распространенной в Европе геногруппе Street 14 [11], что подтверждает ее доминирование в Российской Федерации.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что секвенирование или минисеквенирование гена *tprG* позволяют дифференцировать геногруппы *T. pallidum*, что определяет возможность их использования для повышения эффективности молекулярного типирования *T. pallidum*. Дальнейшему усовершенствованию дискриминирующей эффективности предложенного метода с возможностью характеризовать молекулярные ва-

рианты *T. pallidum subsp. pallidum* с более узкой дифференцировкой способствует расширение области исследования. В частности, перемещение исследований на 3'-концевую область гена — локализацию, характеризующуюся частыми мутациями, а также увеличение количества исследуемых клинических изолятов, полученных из субъектов Российской Федерации. Необходимо отметить, что внутренние варибельные фрагменты обладают консервативной структурой, в отличие от 3'- и 5'-фланкирующих областей, в которых происходят основные мутации, характеризующие те или иные молекулярные типы путем генерации или элиминации MseI сайтов.

Таким образом, варибельность нуклеотидных последовательностей генов подсемейства *tprII* исследованных российских штаммов *T. pallidum subsp. pallidum* является одним из резервов для повышения эффективности современной системы молекулярного типирования *T. pallidum*. Продолжение исследований, основанных на секвенировании внутренних варибельных фрагментов генов подсемейства *tprII* *Treponema pallidum*, является одним из путей усовершенствования системы молекулярного типирования возбудителя сифилиса, необходимой для проведения эпидемиологических исследований на современном уровне и осуществления мониторинга распространения сифилиса, основанного на отслеживании доминирующих и минорных субтипов *T. pallidum*. ■

Литература/References

1. Akhtar A, Fuchs E, Mitchison T, et al. A decade of molecular cell biology: achievements and challenges. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011 Sep 23;12(10):669–74. doi: 10.1038/nrm3187
2. Dekker MC, van Duijn CM. Prospects of genetic epidemiology in the 21st century. *Eur. J. Epidemiol.* 2003;18(7):607–616. doi: 10.1023/A:1024933620315
3. Burchell AN, Allen VG, Gardner SL, et al. T., 2015. High incidence of diagnosis with syphilis co-infection among men who have sex with men in an HIV cohort in Ontario, Canada. *BMC Infect Dis.* 2015 Aug 20;15:356. doi: 10.1186/s12879-015-1098-2
4. Peterman TA, Su J, Bernstein KT, Weinstock H. Syphilis in the United States: on the rise? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:161–168. doi: 10.1586/14787210.2015.990384
5. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science.* 1998 Jul 17;281(5375):375–88. doi: 10.1126/science.281.5375.375
6. Dekker MC, van Duijn CM. Prospects of genetic epidemiology in the 21st century. *Eur. J. Epidemiol.* 2003;18(7):607–616. doi: 10.1023/a:1024933620315
7. Matejkova P, Strouhal M, Smajs D, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum* spp. pallidum strain SS14 determined with oligonucleotide arrays. *BMC Microbiol.* 2008;8:76. doi: 10.1186/1471-2180-8-76.
8. Fu B, Li H, Zhao Y, et al. The comparison of molecular typing in *Treponema pallidum*: Review and meta-analysis. *Infect Genet Evol.* 2020 Mar;78:104049. doi: 10.1016/j.meegid.2019.104049
9. Pillay A, Liu H, Chen CY, et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies pallidum. *Sex. Transm. Dis.* 1998, 25(8):408–414. doi: 10.1097/00007435-199809000-00004
10. Кубанов А.А., Воробьев Д.В., Обухов А.П., Образцова О.А., Дерябин Д.Г. Молекулярная эпидемиология *Treponema pallidum* в приграничном регионе Российской Федерации (Республика Тыва). Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2017;1:30–34. [Kubanov AA, Vorob'ev DV, Obuhov AP, Obrazcova OA, Derjabin DG. Molekuljarnaja jepidemiologija *Treponema pallidum* v prigranichnom regione Rossijskoj Federacii (Respublika Tyva). Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija. 2017;1:30–34 (In Russ.)]
11. Ma DY, Giacani L, Centurion-Lara A. The molecular epidemiology of *Treponema pallidum* subspecies pallidum. *Sex Health.* 2015, 12(2):141–147. doi: 10.1071/SH14197
12. Grillová L, Angel A Noda, Lienhard R, et al. Multilocus Sequence Typing of *Treponema pallidum* subsp. pallidum in Cuba From 2012 to 2017J *Infect Dis* 2019 Mar 15; 219(7):1138–1145. doi: 10.1093/infdis/jiy604
13. Сидоренко С.В., Соломка В.С., Кожушная О.С., Фриго Н.В. Методы типирования возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;3:12–21. [Sidorenko SV, Solomka VS, Kozhushnaja OS, Frigo NV. Metody tipirovaniya vozбудitelej infekcij, peredavaemyh polovym putem. Vestnik dermatologii i venerologii. 2010;3:12–21 (In Russ.)]
14. Cejkova D, Zobanikova M, Chen L, et al. Whole genome sequences of three *Treponema pallidum* ssp. pertenuae strains: yaws and syphilis treponemes differ in less than 0.2% of the genome sequence. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012, 6(1). doi: 10.1371/journal.pntd.0001471
15. Grillova L, Bawa T, Mikalova L, et al. Molecular characterization of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* in Switzerland and France with a new multilocus sequence typing scheme. *PLoS One* 2018 30;13(7):e0200773 doi: 10.1371/journal.pone.0200773

16. Katz KA, Pillay A, Ahrens K, et al. 2010. Molecular Epidemiology of Syphilis—San Francisco, 2004–2007. *Sex. Transm. Dis.* 2010;37(10):660–663. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181e1a77a
17. Marra CM, Sahi SK, Tantalò LC, et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J. Infect. Dis.* 2010; 202:1380–1388. doi: 10.1086/656533
18. Ho EL, Lukehart SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J. Clin. Invest.* 2011;121(12):4584–4592. doi: 10.1172/JCI57173
19. Peng R-R, Wang AL, Li J, et al. Molecular Typing of *Treponema pallidum*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 5(11): e1273. doi: 10.1371/journal.pntd.0001273
20. Образцова О.А., Алейникова К.А., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Варибельность нуклеотидных последовательностей гена *arp* у российских изолятов *Treponema pallidum*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2018;(3):45–52. [Образцова ОА, Алейникова КА, Кубанов АА, Дерябин ДГ. Variabel'nost' nukleotidnyh posledovatel'nostej gena arp u rossijskih izoljatov *Treponema pallidum*. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2018;(3):45–52 (In Russ.)]
21. Liu H, Rodes B, Chen CY, Steiner B. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39(5):1941–1946. doi: 10.1128/JCM.39.5.1941-1946.2001
22. Соломка В.С., Комягина Т.М., Честков А.В. и др. Молекулярное типирование и устойчивость к макролидным антибиотикам у российских клинических изолятов *Treponema pallidum*: данные 2018–2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(6):29–36. [Solomka VS, Komjagina TM, Chestkov AV, et al. Molekuljarnoe tipirovanie i ustojchivost' k makrolidnym antibiotikam u rossijskih klinicheskikh izoljatov *Treponema pallidum*: dannye 2018–2019 gg. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(6):29–36 (In Russ.)]
23. Flasarova M, Pospisilova P, Mikalova L, et al. Sequencing-based molecular typing of *Treponema pallidum* strains in the Czech Republic: all identified genotypes are related to the sequence of the SS14 strain. *Acta Derm. Venereol.* 2012;92:669–674. doi: 10.2340/00015555-1335.
24. Centurion-Lara A, Giacani L, Godornes C, et al. Fine analysis of genetic diversity of the *tpr* gene family among treponemal species, subspecies and strains. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 May 16;7(5):e2222. doi: 10.1371/journal.pntd.0002222

Информация об авторах

***Ксения Ильинична Плахова** — д.б.н.; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Александр Викторович Честков — к.б.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0589-1263>; eLibrary SPIN: 6359-2366; e-mail: chestkov@cnikvi.ru

Назирбек Каримуллаевич Абудуев — д.б.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6550-9348>; e-mail: ankor@mail.ru

Михаил Михайлович Васильев — д.б.н., профессор; e-mail: ainfo@omxcourson.ru

Information about the authors

***Xenia I. Plakhova** — Dr. Sci. (Biol.); address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Alexander V. Chestkov — Cand. Sci. (Biol.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0589-1263>; eLibrary SPIN: 6359-2366; e-mail: chestkov@cnikvi.ru

Nazirbek K. Abuduev — Dr. Sci. (Biol.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6550-9348>; e-mail: ankor@mail.ru

Michael M. Vasiliev — Dr. Sci. (Biol.), Professor; e-mail: ainfo@omxcourson.ru

Статья поступила в редакцию: 10.12.2020

Принята к публикации: 18.12.2020

Дата публикации: 30.12.2020

Submitted: 10.12.2020

Accepted: 18.12.2020

Published: 30.12.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1201>

Опыт применения эмолента с противовоспалительным эффектом на основе аммония глицирризината в комплексной терапии больных атопическим дерматитом

© Хайрутдинов В.Р.*, Самцов А.В.

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

Обоснование. Реабилитация пациентов с АД и снижение частоты рецидивов заболевания относятся к труднейшим задачам дерматовенерологии.

Цель. Оценка эффективности, безопасности и переносимости Реглисам Крема в комплексной терапии больных АД.

Методы. В исследовании приняли участие 48 больных АД, период наблюдения включал два этапа: терапия обострения АД — 28 дней и базовый уход и профилактика рецидивов — 6 месяцев. В период обострения АД, кроме топических глюкокортикостероидов, все больные в группе I применяли Реглисам Крем (ООО «Миллор Фарма», Россия); в группе II (группа сравнения) — кольдкрем. В период после обострения АД пациентам группы I на 6 месяцев была назначена базовая терапия — Реглисам Крем; больным группы II — кольдкрем. В каждой группе выполнялась оценка показателей интенсивности зуда (ВАШ), тяжести АД (EASI), качества жизни (ДИКЖ), корнеометрии и переносимости терапии.

Результаты. В первые 28 дней терапии острого периода АД в группе I индекс EASI снизился на 76%, в группе II — на 57% ($p < 0,05$); интенсивность зуда после лечения с применением Реглисам Крема в динамике снизилась на 70%, составив 2,3 балла, что было значительно ниже, чем в группе сравнения — 4,1 балла ($p < 0,05$); уровень гидратации кожи в группе I составил 36,8 ед., за период лечения увеличившись на 80%, и был выше, чем в группе II — 26,7 ед. ($p < 0,05$); ДИКЖ в группе I составил 4,7 балла, что практически в 2 раза меньше, чем в группе II — 9,2 балла ($p < 0,05$).

В группе I за 6 месяцев наблюдения была зарегистрирована более чем в 2 раза меньшая частота обострений АД (28%), чем в группе II (63%) ($p < 0,05$). Средняя продолжительность ремиссии АД в группе I составила 22,4 недели и была на 4 недели больше в сравнении с группой II ($p < 0,05$), при этом средняя продолжительность обострения АД в группе I составила 1,6 недели и была более чем в 3,5 раза меньше в сравнении с группой II ($p < 0,05$).

Заключение. Использование Реглисам Крема в качестве средства базового ухода за кожей у больных АД увеличивает продолжительность ремиссии, сокращает частоту и длительность рецидивов заболевания, приводит к улучшению качества жизни, снижению интенсивности зуда и значительному повышению влажности рогового слоя эпидермиса. Полученные клинические результаты позволяют рекомендовать Реглисам Крем в качестве эффективного наружного средства в комплексной терапии больных АД.

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение, эмоленты, базовый уход, аммония глицирризинат, глицирризиновая кислота, наружная терапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Опыт применения эмолента с противовоспалительным эффектом на основе аммония глицирризината в комплексной терапии больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):29–35. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1201>

Experience of using an emollient with an anti-inflammatory effect based on ammonium glycyrrhizinate in the complex therapy of patients with atopic dermatitis

© Vladislav R. Khairutdinov*, Aleksey V. Samtsov

S.M. Kirov Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russia

Background. Despite the advances achieved in recent years in the treatment of AD, prevention and rehabilitation of patients, who suffering from this disease, belong to the most difficult tasks of practical dermatovenerology.

Objective. The aim of this study was to assess the efficacy, safety and tolerability of Reglisam Cream in the complex therapy of patients with atopic dermatitis.

Methods. The study involved 48 patients with atopic dermatitis, who were divided into two groups. There were two observation periods for each patient: 28 days — the period of exacerbation therapy, and 6 months — basic care and prevention of relapses.

In exacerbation period all patients used external moisturizers in addition to topical glucocorticosteroids: in group I (study group) patients applied Reglisam Cream to the skin; in group II (control group) — cold cream. After the period of exacerbation patients of group I were prescribed basic therapy Reglisam Cream for 6 months, patients of group II — cold cream. In each group were assessed the therapeutic efficacy, safety and tolerability of treatment. During the study were conducted registration of adverse events, assessment of the dermatological status with the determination of the intensity of pruritus according to the visual analogue 10-point scale, the calculation of the severity index of the disease and the area of the lesion in eczema / atopic dermatitis (EASI) and the dermatological index of quality of life (DLQI), measurement of skin moisture, general clinical research.

Results. In the first 28 days of acute atopic dermatitis period therapy, the EASI index decreased on average by 76% — from 20.4 to 4.8 points ($p < 0,05$), in group II — by 57% — from 19.7 to 8.4 points ($p < 0,05$); the intensity of pruritus after treatment with Reglisam Cream in the dynamics decreased by 70% and amounted to 2.3 points, which was lower than in the comparison group — 4.1 points ($p < 0,05$); the level of skin hydration in group I was 36.8 units, during the treatment period increased by 80%, and was higher than in group II — 26.7 units. ($p < 0,05$); DLQI in group I decreased by 68%, amounting to 4.7 points, and was almost 2 times less than in group II — 9.2 points ($p < 0,05$).

In group I for 6 months were registered a statistically lower frequency of exacerbations of atopic dermatitis (28%) than in group II (63%). The average duration of atopic dermatitis remission in group I was 22.4 weeks, for 4 weeks more than in group II ($p < 0,05$). Meanwhile the average duration for the exacerbation period of atopic dermatitis in group I was more than 3.5 times less in comparison with group II; the average EASI in group I did not exceed 6.4 points and was significantly lower than that in group II ($p < 0,05$).

Conclusion. The use Reglisam Cream as basic skin care in patients with AD increases the duration of remission and reduces the frequency and duration of relapses of the disease, leads to an improvement the quality of life, a decrease in the intensity of pruritus and a significant increase in the moisture content of the stratum corneum of the epidermis. The obtained clinical results allow us to recommend Reglisam Cream as an effective external agent in the complex therapy of patients with AD.

Keywords: atopic dermatitis, emollient, basic care, ammonium glycyrrhizinate, glycyrrhizic acid.

Conflict of interest: the authors declare that there is not conflict of interests.

For citation: Khairutdinov VR, Samtsov AV. Experience of using an emollient with an anti-inflammatory effect based on ammonium glycyrrhizinate in the complex therapy of patients with atopic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(6):29–35. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1201>

Обоснование

Атопический дерматит — мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Это одно из наиболее распространенных заболеваний, которое встречается приблизительно у 20% детей. Атопический дерматит (АД) начинается в раннем детском возрасте, у 70% больных отмечается улучшение в дошкольном периоде. В течение последних десятилетий наблюдается неуклонный рост заболеваемости АД [2–4]. Недавно проведенные исследования показывают, что распространенность АД среди взрослых составляет 8,1% [5]. В 10–20% случаев наблюдается тяжелая степень заболевания, при которой требуется системная иммуносупрессивная терапия [4, 6].

Наследственная предрасположенность играет значимую роль в развитии атопического дерматита. Наиболее часто у больных встречаются мутации в гене, кодирующем структурный белок эпидермиса, — филаггрина. Изменения структуры филаггрина приводят к нарушению барьерной функции кожи, которое усиливается дисбалансом в работе иммунной системы. Повреждение кожного барьера, колонизация кожи бактериями *Staphylococcus aureus*, грибами рода *Candida* и *Malassezia* вызывают развитие воспаления, появление зуда и высыпаний [3, 4].

У больных АД в результате воспаления развиваются повреждения рогового слоя эпидермиса и гидролипидной мантии на его поверхности, повышается трансэпидермальная потеря воды, снижается содержание липидов, что приводит к выраженной сухости кожи, утолщению рогового слоя и возникновению чувства зуда [7]. Всем больным АД требуется проведение топической терапии и осуществление ежедневного базового ухода за кожей. Целью наружного лечения является уменьшение симптомов заболевания, достижение состояния ремиссии и длительное ее удержание. Для этого применяются топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, приводящие к локальному подавлению воспаления и снижению чувства зуда, а также эмоленты, уменьшающие трансэпидермальную потерю влаги и способствующие восстановлению барьерной функции кожи [3, 4].

Несмотря на достигнутые в последние годы определенные успехи в лечении АД, профилактика и реабилитация больных, страдающих данным заболеванием, относятся к труднейшим задачам практической дерматовенерологии. Особое внимание в настоящее время привлекает лечебная дерматологическая косметика, которая предназначена как для лечения, так и для постоянного ухода за кожей при АД. Разработан инновационный эмомент Реглисам Крем — топическое средство, созданное специально для ухода за сухой и очень сухой кожей пациентов с АД. Реглисам Крем — современное комбинированное средство ухода, увлажняющее кожу, способствующее снятию воспаления и зуда, восстановлению и заживлению сухой и очень сухой кожи.

Реглисам Крем является инновационным прежде всего потому, что это первое наружное средство, включающее в качестве основного компонента аммония глицирризинат (АГ) в высокой концентрации — 1% (например, известные спрей, гель и крем содержат всего 0,1% этого вещества). АГ внесен в Европейскую фар-

макопею как вещество, оказывающее при наружном применении противовоспалительное, противовирусное, анальгезирующее, противозудное и улучшающее регенерацию тканей действие. Глицирризиновая кислота, являющаяся фармакологической основой АГ, обладает противовоспалительным и противоаллергическим эффектами, напоминая действие глюкокортикостероидов — дезоксикортикостерона и кортизона, в свою очередь АГ — соль глицирризиновой кислоты с аналогичной противовоспалительной активностью [8, 9]. Высокий терапевтический эффект топического АГ был подтвержден при его наружном применении у больных очаговой алопецией [10].

Цель исследования: оценить эффективность, безопасность и переносимость эмолента Реглисам Крем в комплексной терапии больных атопическим дерматитом.

Методы

Дизайн исследования

Данная работа имеет дизайн открытого проспективного сравнительного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости Реглисам Крем в комплексной терапии больных АД.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование: желание больного участвовать в исследовании; подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании; возраст старше 18 лет; наличие в анамнезе АД, подтвержденного медицинской документацией; легкая и средняя степень тяжести АД ($5 \leq \text{EASI} < 30$), не требующие назначения системных иммуносупрессивных препаратов; отсутствие беременности и периода лактации при скрининге; возможность выполнять требования протокола исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование: наличие повышенной чувствительности к любому из компонентов, входящих в состав исследуемого наружного средства; возраст участников менее 18 лет; сопутствующие распространенные заболевания кожи; системные проявления заболевания: фебрильная температура, ознобы, выраженная общая слабость; использование системных глюкокортикостероидов или иммуносупрессивных препаратов в течение 1 месяца или топических средств в течение 14 дней, предшествующих исследованию; сопутствующая патология, требующая назначения системных антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков.

Критерии исключения пациентов из исследования: появление серьезных нежелательных явлений, требующих прекращения лечения; отказ от продолжения проводимой терапии и/или участия в исследовании; наступление беременности; нарушение схемы лечения.

Продолжительность исследования

Продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила: **28 дней** — период терапии обострения АД и **6 месяцев** после окончания лечения — базовый уход, профилактика рецидивов.

Описание исследования

Больные АД в случайном порядке были разделены (в соотношении 2:1) на две группы, рандомизированные по тяжести заболевания. Всем пациентам в обеих группах была назначена патогенетическая системная и наружная терапия (эбастин — 20 мг 1 раз в сутки, внутрь

на 28 суток; гидроксизина гидрохлорид — 12,5 мг 2 раза в сутки, внутрь на 28 суток; местно — мометазона фураат, крем 0,1% — 2 раза в сутки на очаги поражения на 14 суток). Кроме топических глюкокортикостероидов (через 1–1,5 часа после нанесения) все больные применяли наружные увлажняющие средства:

- в **группе I** (группа исследования) пациенты наносили на кожу Реглисам Крем 2 раза в день на пораженные участки кожи;
- в **группе II** (группа сравнения) все больные применяли индифферентный крем — кольдкрем (состав: ланолин, персиковое масло, дистиллированная вода в соотношении 1:1:1) 2 раза в день на пораженные участки кожи.

В каждой группе была выполнена оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости лечения на 7, 14, 21 и 28-й дни терапии:

- оценка дерматологического статуса с определением интенсивности зуда по визуально-аналоговой балльной шкале (ВАШ), подсчетом индекса тяжести заболевания и площади поражения при экземе/АД (EASI) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) [11];
- проведение измерения влажности кожи (корнеометрии) в 4 точках (аппаратом SKIN-O-MAT);
- выполнение исследований клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (общий белок, общий билирубин, аланин-аминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), глюкоза, креатинин и их интерпретации);
- регистрация нежелательных явлений и оценка переносимости наружных средств по шкале от 0 до 4 баллов, где максимальное значение соответствовало хорошей переносимости, а 0 баллов — потребности в отмене средства.

После окончания комплексной терапии обострения АД пациентам группы I на 6 месяцев была назначена базовая терапия — ежедневное нанесение Реглисам Крема 2 раза в день на весь кожный покров (утром и вечером). Больные группы II использовали индифферентный крем (кольдкрем) 2 раза в день на все участки кожи (утром и вечером). В этот период осуществлялось наблюдение за состоянием дерматологического статуса больных: на 12, 20 и 28-й неделях выполнялась регистрация нежелательных явлений, оценка дерматологического статуса с определением индекса EASI.

Этическая экспертиза

Проведение клинического исследования было одобрено Независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Статистический анализ

Полученные результаты обрабатывались использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., USA). Данные представлены в виде медианы (X) и верхнего ($X_{0,25}$) и нижнего ($X_{0,75}$) квартилей или % от общего числа пациентов. Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами.

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 48 больных АД, в группу исследования (группа I) было включено 32 пациента (21 (66%) мужчина и 11 (34%) женщин, средний возраст $31,4 \pm 9,8$ года), в группу сравнения (группу II) — 16 больных (12 (75%) мужчин и 4 (25%) женщины, средний возраст $29,7 \pm 10,3$ года). Исследование завершили все 48 пациентов.

Основные результаты исследования

Данные по эффективности применения эмоленга Реглисам Крема и динамике исследуемых показателей контроля у больных АД в обеих группах до начала терапии и через 28 дней от начала лечения представлены в табл. 1.

В первые 28 дней терапии острого периода АД в группе I индекс EASI в среднем снизился на 76% — с 20,4 до 4,8 балла ($p < 0,05$), в группе II — на 57% — с 19,7 до 8,4 балла ($p < 0,05$) (рис. 1). Интенсивность зуда после лечения с применением Реглисам Крема в динамике снизилась на 70%, составив 2,3 балла, и была значительно ниже, чем в группе сравнения — 4,1 балла ($p < 0,05$). Уровень гидратации кожи в группе I составил 36,8 ед., за период лечения увеличившись на 80%, и был статистически выше, чем в группе II — 26,7 ед., где увеличение данного показателя в динамике не превысило 23% ($p < 0,05$). Анализ значений ДИКЖ показал, что до начала лечения в I и II группах АД оказывал сильное и чрезвычайно сильное (11–30 баллов) влияние на качество жизни пациентов — 14,8 и 15,1 балла соответственно. После проведенного лечения в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение этого показателя, при этом в группе I он снизился на 68%, составив 4,7 балла, и практически в 2 раза был

Таблица 1. Динамика показателей EASI, интенсивности зуда (по ВАШ), корнеометрии и ДИКЖ в исследуемых группах в первые 28 дней терапии
Table 1. Dynamics of EASI indices, pruritus intensity (according to VAS), corneometry and DLQI in the study subjects during the first 28 days of therapy

	Индекс EASI $X (X_{0,25}; X_{0,75})$		Интенсивность зуда по ВАШ $X (X_{0,25}; X_{0,75})$		Корнеометрия, ед. $X (X_{0,25}; X_{0,75})$		Значение ДИКЖ $X (X_{0,25}; X_{0,75})$	
	до лечения	на 28-й день	до лечения	на 28-й день	до лечения	на 28-й день	до лечения	на 28-й день
I группа (n = 32)	20,4 (13,7; 25,8)	4,8 ^{§*} (3,0; 6,9)	7,6 (4,9; 9,2)	2,3 ^{§*} (1,5; 3,1)	20,4 (14,2; 27,2)	36,8 ^{§*} (23,3; 47,9)	14,8 (9,5; 19,7)	4,7 ^{§*} (3,3; 5,1)
II группа (n = 16)	19,7 (13,2; 27,0)	8,4 ^{§*} (5,5; 11,7)	7,3 (4,8; 9,1)	4,1 ^{§*} (2,7; 5,9)	21,7 (14,8; 29,1)	26,7 ^{§*} (17,1; 36,4)	15,1 (10,2; 20,4)	9,2 ^{§*} (5,9; 12,2)

Примечание. X — медиана, $x_{0,25}$ — нижний квартиль, $x_{0,75}$ — верхний квартиль, [§] — статистически значимые отличия в группе до начала лечения и после терапии; * — статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

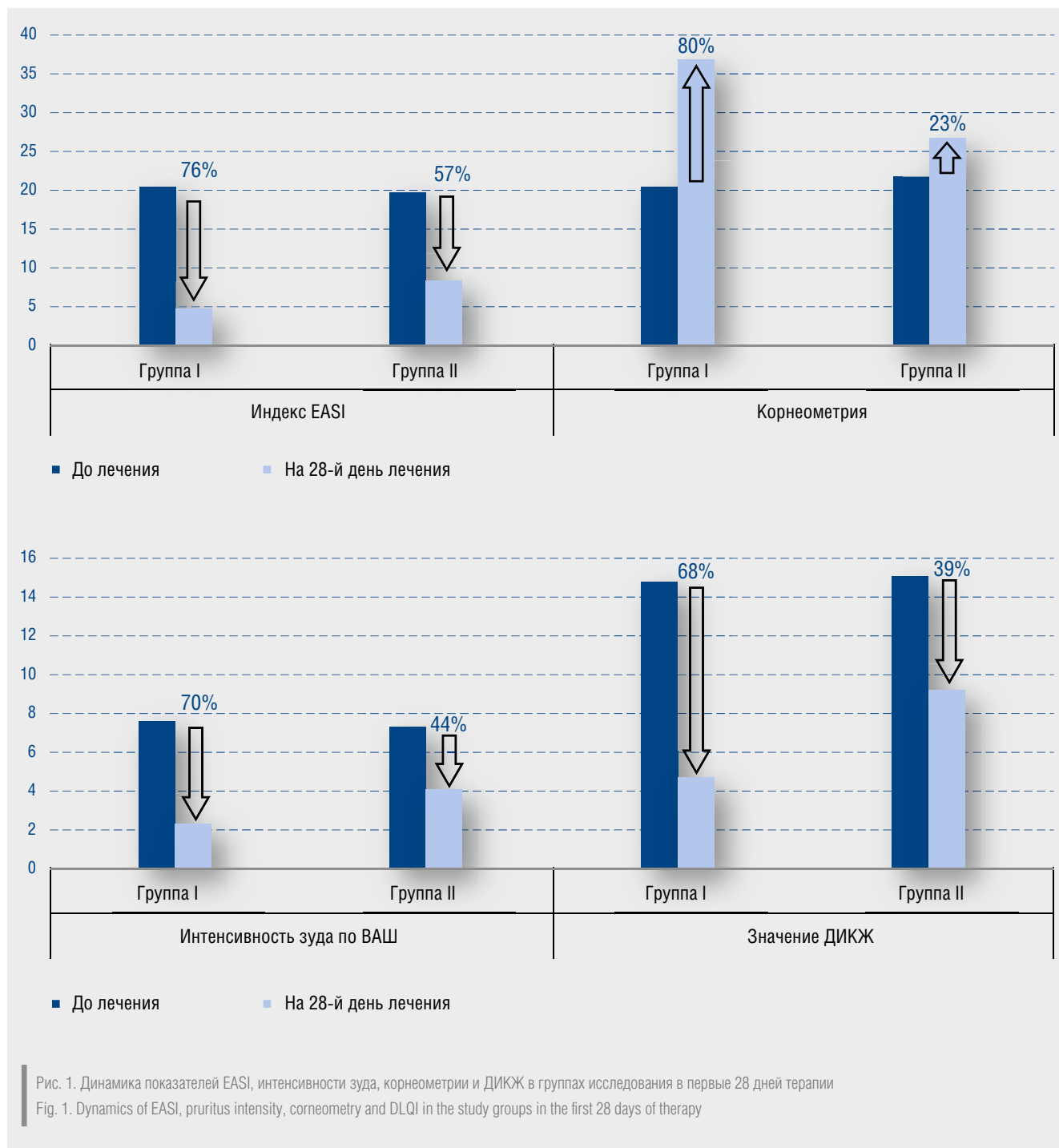


Рис. 1. Динамика показателей EASI, интенсивности зуда, корнеометрии и ДИКЖ в группах исследования в первые 28 дней терапии
 Fig. 1. Dynamics of EASI, pruritus intensity, corneometry and DLQI in the study groups in the first 28 days of therapy

меньше, чем в группе II — 9,2 балла ($p < 0,05$). Фото пациента в динамике, получавшего Реглисам Крем в комплексной терапии обострения АД, представлено на рис. 2.

Дополнительные результаты исследования

В течение последующих 6 месяцев после окончания комплексного лечения обострения АД все пациенты в обеих группах проводили базовый уход за кожей. При обострении АД (достижении индекса EASI 50% от исходного состояния) фиксировался рецидив заболевания и определялась продолжительность межрецидивного периода. В группе I за 6 месяцев частота обо-

стрений АД была более чем в 2 раза ниже (28%), чем в группе II (63%) ($p < 0,05$). Продолжительность ремиссии в группе, получающей эмомент Реглисам Крем, составила 22,4 недели и была на 4,2 недели больше, чем в группе сравнения — 18,2 недели ($p < 0,05$). При этом средняя продолжительность периода обострения АД в группе I составила 1,6 недель за 6 месяцев наблюдения и была меньше более чем в 3,5 раза в сравнении с группой II, в которой средняя длительность обострения АД составила 5,6 недель ($p < 0,05$). Средний индекс EASI в группе I составил 6,4 балла и был ниже такового в группе II — 11,9 балла ($p < 0,05$) (табл. 2).



а



б

Рис. 2. Пациент Н.: а — до лечения; б — после 28 дней комплексной терапии с применением эмолента Реглисам Крем
 Fig. 2. Patient N.: a — before treatment; b — after 28 days of complex therapy using the emollient Reglissam Cream

Таблица 2. Средний индекс EASI, продолжительность ремиссии и количество пациентов с рецидивами АД в исследуемых группах в течение 6 месяцев
 Table 2. The median EASI index, duration of remission and the number of patients with recurrent AD in the study groups within 6 months

	Индекс EASI $X (X_{0,25}; X_{0,75})$		Продолжительность ремиссии, нед. $X (X_{0,25}; X_{0,75})$	Количество пациентов с рецидивом АД, абс. (%)
	на 28-й день	через 6 мес.		
I группа	4,8* (3,0; 6,9)	6,4 (4,1; 8,8)*	22,4 (20,6–24,0)*	9/32 (28%)*
II группа	8,4* (5,5; 11,7)	11,9 (7,6; 16,2)*	18,2 (12,8–24,0)*	10/16 (63%)*

Примечание. X — медиана, $X_{0,25}$ — нижний квартиль, $X_{0,75}$ — верхний квартиль, * — статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Нежелательные явления

Отклонений от нормы показателей общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови в обеих группах не отмечалось. Нежелательные явления в группах I и II зарегистрированы не были. Все пациенты отметили хорошую переносимость наружных средств.

Обсуждение

Настоящее исследование было направлено на изучение терапевтической эффективности, безопасности и переносимости эмолента Реглисам Крем в комплексной терапии больных АД. Отсутствие нежелательных явлений, отклонений от нормы лабораторных показателей в клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи, хорошая субъективная оценка исследуемого средства больными убедительно показали высокий уровень безопасности и хорошую переносимость Реглисам Крема. В группе исследования у пациентов, применявших Реглисам Крем, по окончании 28-дневного курса лечения отмечалось более выраженное снижение показателей EASI и ДИКЖ, интенсивности зуда (по ВАШ),

а также наблюдалось более значимое восстановление влажности кожи, чем в группе сравнения, в которой пациенты использовали индифферентный увлажняющий крем (кольдкрем). Применение Реглисам Крема в качестве средства базового ухода после окончания курса терапии обострения АД позволило эффективно снизить частоту и длительность рецидивов АД и увеличить продолжительность ремиссии заболевания.

Высокий терапевтический эффект Реглисам Крема, по нашему мнению, обусловлен наличием в составе данного наружного средства аммония глицирризината (1%). Механизм действия глицирризиновой кислоты и ее производных основан на подавлении воспалительного процесса в коже посредством ингибирования фермента циклооксигеназы-2 и снижении продукции макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами простагландина E_2 и оксида азота, которые вызывают вазодилатацию и зуд [8].

Рекомендуется проведение дополнительных исследований на более многочисленных выборках с включением пациентов разных возрастных групп.

Заключение

Представлены результаты исследования эффективности, безопасности и переносимости эмоленга Реглисам Крема в комплексной терапии больных атопическим дерматитом. Полученные клинические результаты показали высокую терапевтическую эффективность Реглисам Крема, что позволяет его рекомендовать в качестве эффективного наружного средства в комплексной терапии больных АД.

Использование эмоленга Реглисам Крем в качестве средства базового ухода за кожей у больных АД

увеличивает продолжительность ремиссии и снижает частоту и длительность рецидивов заболевания, приводит к улучшению качества жизни, снижению интенсивности зуда и значительно повышает влажность рогового слоя эпидермиса.

Результаты проведенного исследования указывают на высокий уровень безопасности и хорошую переносимость эмоленга Реглисам Крема. Нежелательных явлений, в том числе аллергических реакций, при применении данного средства у больных не наблюдалось. ■

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016;39–76. [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. M.: Delovoy Express, 2016;39–76 (In Russ.)]
2. Deckers IA, McLean S, Linssen S, et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7:e39803.
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
4. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
5. Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb 26;S0190-9622(20)30299-1. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.055.
6. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy* 2018; 73: 1284–93. doi: 10.1111/all.13401.
7. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Br J Dermatol*. 2020 Jan;182(1):47–54. doi: 10.1111/bjd.17896.
8. Barone A, Cristiano MC, Cilurzo F, et al. Ammonium glycyrrhizate skin delivery from ultradeformable liposomes: A novel use as an anti-inflammatory agent in topical drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020. Sep;193:111152. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111152.
9. Paolino D, Lucaia G, Mardente D, et al. Ethosomes for skin delivery of ammonium glycyrrhizate: in vitro percutaneous permeation through human skin and in vivo antiinflammatory activity on human volunteers. *J Control Release*. 2005 Aug 18;106(1-2):99-110. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.04.007
10. Kubo Y, Nogita T, Kimura I, et al. Interventional evaluation of monoammonium glycyrrhizate-glycine/DL-methionine combination tablets in mild alopecia areata. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2016. 7:1 2016;7:322. doi: 10.4172/2155-9554.1000322.
11. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001 Feb;10(1):11–8.

Информация об авторах

*Владислав Ринатович Хайрутдинов — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: haric03@list.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор; e-mail: avsamstov@mail.ru

Information about the authors

*Vladislav R. Khairutdinov — MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor; address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; e-mail: haric03@list.ru

Alexey V. Samstov — MD, Dr. Sci. (Med.); Professor; e-mail: avsamstov@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 02.12.2020

Принята к публикации: 24.12.2020

Дата публикации: 30.12.2020

Submitted: 02.12.2020

Accepted: 24.12.2020

Published: 30.12.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1187>

Редкий случай гранулемы лица с экстрафациальной локализацией

© Шпилюк Р.Г.*, Антонова О.В., Белоусова И.Э., Самцов А.В.

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2

Представлено описание наблюдения редкого дерматоза — гранулемы лица (ГЛ). Приведены современные представления об этиологии, клинической картине, патогенезе заболевания. Рассмотрены современные методы лечения.

Ключевые слова: гранулема лица, экстрафациальная локализация, дапсон.

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

Для цитирования: Шпилюк Р.Г., Антонова О.В., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Редкий случай гранулемы лица с экстрафациальной локализацией. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):36–41.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1187>

Exceptional case of a granuloma faciale with extrafacial involvement

© Rada G. Shpilyuk*, Olga V. Antonova, Irena E. Belousova, Alexey V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 2, St. Petersburg, 194044, Russia

The description of observation of rare dermatosis granuloma faciale is presented. Modern view about etiology, clinical picture, pathogenesis of GF is mentioned. Modern ways of treatment are considered.

Keywords: granuloma faciale, extrafacial involvement, dapsone.

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

For citation: Shpilyuk RG, Antonova OV, Belousova IE, Samtsov AV. Exceptional case of a granuloma faciale with extrafacial involvement. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(6):36–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1187>

■ Гранулема лица (эозинофильная гранулема лица, гранулема лица с эозинофилией) (ГЛ) — это редкий дерматоз неизвестной этиологии, нозологическая принадлежность которого до сих пор не определена. Заболевание встречается у пациентов обоих полов, различного возраста и расовой принадлежности, но преимущественно поражает мужчин среднего возраста. В 1945 г. Wigley описал случай саркоидоза Бека, который некоторыми авторами расценивается как первое упоминание ГЛ в литературе [1]. В 1952 г. Пинкус впервые ввел термин ГЛ [2].

Клиническая картина заболевания представлена папулами и бляшками красно-коричневого цвета, с гладкой поверхностью, сохранным фолликулярным рисунком и телеангиэктазиями в очагах поражения, как правило, не сопровождающимися субъективными ощущениями. Иногда пациентов беспокоят жжение и зуд. Высыпания локализуются на коже лица, преимущественно в области носа, щек, ушных раковин [3]. В литературе описаны единичные случаи экстрафациальной локализации ГЛ с вовлечением кожи спины, верхних и нижних конечностей, слизистой полости рта и верхних дыхательных путей [4—6].

В связи с малочисленными публикациями в зарубежной литературе, посвященными экстрафациальной локализации ГЛ, приводим свое собственное наблюдение.

В марте 2013 г. в клинику кожных и венерических болезней ВМедА имени С. М. Кирова обратился пациент К. с жалобами на распространенные высыпания на коже лица, верхних конечностей, спины, сопровождающиеся периодическим незначительным зудом. Из анамнеза известно, что первые высыпания на коже спины появились в 2011 г. Самостоятельно не лечился. В декабре 2012 г., по рекомендации онколога, с предварительным диагнозом саркома Капоши, пациенту была произведена диагностическая биопсия кожи, на основании которой были выставлены следующие предварительные диагнозы: гистиоцитоз? мастоцитоз? лимфопролиферативное заболевание кожи? токсикодермия? и рекомендовано дообследование у специалистов (дерматолог, гематолог, ревматолог). В декабре 2013 г. пациент обратился к гематологу, который исключил заболевания крови. При проведении комплексного обследования (УЗИ, МРТ органов грудной клетки и брюшной полости), рекомендованного ревматологом, патологии внутренних органов не было выявлено. В этот же период пациент отмечает появление новых, аналогичных высыпаний на коже спины, верхних конечностей, лице.

При осмотре на коже лица, верхних конечностей, спины обнаруживались множественные папулы от 0,5 до 1,0 см в диаметре, бляшки до 4,0 см в диаметре, красно-коричневого цвета, с гладкой, блестящей поверхностью. На поверхности некоторых папул и бляшек отмечались телеангиэктазии (рис. 1—3).



Рис. 1. На коже спины папулы от 0,5 до 1,0 см в диаметре, бляшки до 4,0 см в диаметре, красно-коричневого цвета, с гладкой, блестящей поверхностью
Fig. 1. On the skin of the back there are red-brown papules which are from 0,5 to 1,0 cm in diameter and plaques which are under 4 cm in diameter with a smooth and shiny surface



Рис. 2. На коже лица папулы от 0,5 до 1,0 см в диаметре, красно-коричневого цвета
Fig. 2. On the skin of the face there are red-brown papules which are from 0,5 to 1,0 cm in diameter



Рис. 3. Папулы до 1,0 см в диаметре, бляшки до 4,0 см в диаметре, красно-коричневого цвета, с гладкой, блестящей поверхностью. На поверхности некоторых папул и бляшек отмечаются телеангиэктазии
Fig. 3. Red-brown papules under 1,0 cm in diameter and plaques under 4,0 cm in diameter with a smooth and shiny surface. On the surface of some papules and plaques telangiectasia can be seen

Пациенту была выполнена диагностическая биопсия кожи. При гистологическом исследовании в дерме и верхних отделах подкожной жировой клетчатки были обнаружены перифолликулярные и периваскулярные очаговые инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов и значительного количества нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов. Эндотелий сосудов был отечен, имелись сосуды с фибриноидным набуханием стенок (рис. 4).

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и гистологического исследования был установлен окончательный диагноз: ГЛ с экстрафациальной локализацией. Пациенту была назначена общая терапия препаратом дапсон 100 мг, 2 раза в сутки, курсами по 5 дней, с 2—3-дневными перерывами под контролем клинического анализа крови и функции печени и почек (всего 5 курсов).

При осмотре пациента через месяц наблюдалось значительное улучшение: бляшки побледнели и уменьшились в размерах.

Обсуждение

В настоящее время нет единой точки зрения на этиологию и патогенез ГЛ. Многие авторы считают, что ГЛ — это результат длительно существующего лейкоцитокластического васкулита [7]. Другие высказывают точку зрения о единой природе возвышающейся стойкой эритемы и ГЛ, так как гистологическая картина этих двух дерматозов имеет сходства [8, 9]. Поскольку при ГЛ поражаются преимущественно открытые участки кожи, существует мнение, что инсоляция может быть пусковым механизмом в патогенезе заболевания [10].

Гистологическая картина заболевания варьирует в зависимости от его стадии. На ранних этапах преобладает поражение сосудов и воспалительный инфильтрат. Эозинофильные лейкоциты не являются обязательным компонентом воспалительного инфильтрата. В некоторых случаях отмечается диapedез эритроцитов и отложения гемосидерина, что также свидетельствует о нарушении проницаемости эндотелия сосудов [11]. На поздних этапах развивается фиброз. Время развития фиброза составляет от нескольких месяцев до нескольких лет у разных пациентов [11, 12]. Следует отметить гистологические изменения, сходные с таковыми при ГЛ, развившиеся при рубромикозе [13]. Описан случай атипичной ГЛ, имитировавшей ринофиму [14].

Для ГЛ характерно поражение преимущественно открытых для солнечного света участков кожи, которое представлено одиночными или множественными папулами и бляшками красно-коричневого цвета с четкими границами, мягкими при пальпации, с гладкой поверхностью, сохраненным фолликулярным рисунком, размерами от нескольких миллиметров до сантиметров. Первичные морфологические элементы кожной сыпи

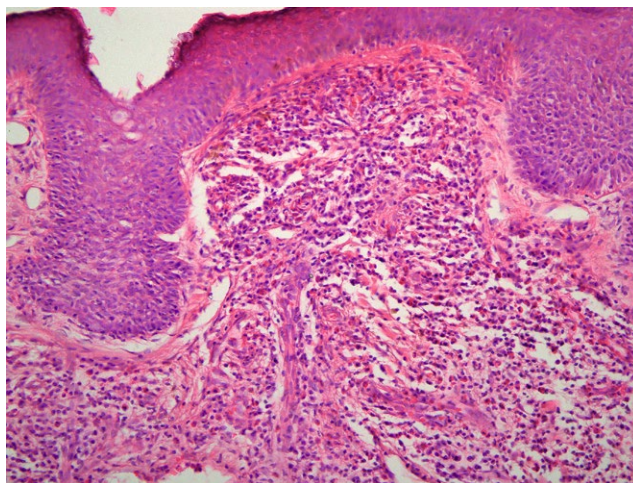


Рис. 4. В эпидермисе умеренный акантоз, вакуолярная дистрофия клеток мальпигиевого слоя. Верхнюю половину дермы занимает полосовидный инфильтрат, мелкие очаговые инфильтраты также обнаруживаются в нижней части дермы и подкожной жировой клетчатки вокруг волосных фолликулов и периваскулярно. Инфильтрат состоит из значительного количества нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов. Нейтрофильные лейкоциты локализируются вокруг сосудов с очаговой умеренной лейкоцитоклазией. Эндотелий сосудов отечен, имеются сосуды с фибриноидным набуханием стенок

Fig. 4. In the epidermis there is acanthosis and vacuolar dystrophy of the malpighiaceae layer. The top half of the dermis is filled with a line-like infiltrate, small focal infiltrate can also be seen in the lower part of the dermis and in the subcutaneous fat around hair follicles and blood vessels. Infiltrate consists of a significant number of neutrophilic and eosinophilic leukocytes. Neutrophilic leukocytes appear around blood vessels with focal mild leukocytoclasia. Vascular endothelial is swollen, there are vessels with fibrinoid swelling of the walls

в клинической картине практически никогда не эволюционируют без лечения. Высыпания на коже лица чаще всего локализуются на лбу (38%), щеках (30%), носу (27,5%) или веках (10,5%), могут быть одиночными или множественными [11].

Анализ литературы показал, что экстрафациальный вариант ГЛ встречается редко и представляет определенные трудности в диагностике. В зарубежных источниках приведено 16 случаев диссеминированной ГЛ [1, 15]. Впервые экстрафациальный вариант ГЛ был описан J. Sears и соавт. в 1991 г. [16]. Экстрафациальные очаги чаще всего локализуются на коже туловища и проксимальных отделах конечностей, реже на коже нижних конечностей и волосистой части головы [11, 12, 15]. В большинстве случаев у пациентов с экстрафациальными очагами обнаруживаются аналогичные очаги на коже лица, и только в единичных случаях экстрафациальные очаги являются единственным симптомом заболевания [11].

По данным литературы, клинический диагноз ГЛ устанавливается лишь в 10% случаев [11]. Дифференциальная диагностика ГЛ представлена относительно широким спектром заболеваний: кожные формы красной волчанки, полиморфный фотодерматоз, фиксированная токсикодермия, лимфомы кожи, саркоидоз, кольцевидная гранулема, ювенильная ксантогрануле-

ма, мастоцитоз, возвышающаяся эритема, розацеа, гистиоцитоз Х, базально-клеточная карцинома, микоз, лимфоцитарная инфильтрация Джесснера — Канофа [1, 17, 18].

В литературных источниках описаны терапевтические, хирургические и физиотерапевтические методы лечения ГЛ. Системную терапию проводили колхицином, изониазидом, кортикостероидами, тестостероном, противомаларийными препаратами, дапсоном, клофазимином [1, 19]. Препаратами выбора являются системные кортикостероиды, дапсон [1, 20]. Препараты для наружной терапии представлены кортикостероидами, ингибиторами кальциневрина [1]. Описаны случаи эффективного применения диодного, аргонного, карбонового лазеров, криотерапии, ПУВА-терапии, хирургического иссечения, внутриочагового введения триамцинолона [1, 21]. Некоторые авторы описывают

положительный эффект при применении топического дапсона в форме 5%-го геля.

ГЛ является хроническим дерматозом, который протекает с периодами обострений и ремиссий и плохо поддается терапии. В нашем наблюдении пациент получал системную терапию дапсоном в дозировке 200 мг в сутки, курсами по 5 дней, с 2—3-дневными перерывами (всего 5 курсов) с хорошим положительным эффектом.

В заключение необходимо отметить, что наличие диссеминированных или солитарных экстрафациальных очагов не исключает диагноза ГЛ, даже при отсутствии высыпаний на лице. Описанный нами случай наглядно показывает, что экстрафациальный вариант ГЛ является крайне сложным для диагностики из-за нетипичной локализации высыпаний и требует проведения обязательного гистологического исследования. ■

Литература/References

- Daniel AR, Darius RM. Granuloma faciale: distribution of the lesions and review of the literature. *Cutis* 2003;72:213–219.
- Pinkus H. Granuloma faciale. *Dermatologica*. 1952;105:85–99.
- Black CI. Granuloma faciale. *Cutis*. 1977;20:66–68.
- Castellano-Howard L, Fairbee SI, Hogan DJ, et al. Extrafacial granuloma faciale: report of a case and response to treatment. *Cutis*. 2001;67:413–415.
- Koplon BS, Wood MG. Granuloma faciale: first reported case in a Negro. *Arch Dermatol*. 1967;96:188–192.
- Richie EB, Alfaro PJ. Multiple papular facial granulomas with eosinophilia [letter]. *Arch Dermatol*. 1966;94:387.
- Nieboer C, Kalsbeek GL. Immunofluorescence studies in granuloma eosinophilicum faciale. *J Cutan Pathol*. 1978;5:68–75.
- Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J. Histologic diagnosis of Inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
- Yiannias J, El-Azhary RA, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum: a clinical and histopathologic study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:38–44.
- Johnson WC, Higdon RS, Helwig EB. Granuloma faciale. *Arch Dermatol*. 1959;79:42–52.
- Ortonne N, Wechsler J, Bagot M, et al. Granuloma faciale: a clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;(6):1002–1009.
- Marcovall J, Moreno A, Peyri J. Granuloma faciale: a clinicopathologic study of 11 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;(2):269–273.
- Frankel DH, Soltani K, Medencia MM, et al. Tinea of the face caused by *Trichophyton rubrum* with histologic changes of granuloma faciale. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:403–406.
- Gomezde la Fuente E, del Rio R, Rodriguez M, et al. Granuloma faciale mimicking rhinophyma: response to clofazimine. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:144–159.
- Vassalo C, Derlino F, Croci GA, Brazzelli V, Borroni G. Chronic localized leukocytoclastic vasculitis: clinicopathological spectrum of granuloma faciale with and without extrafacial and mucosal involvement. *G Ital Dermatol Venereol* 2015;(1):87–94.
- Sears JK, Gitter DG, Stones MS. Extrafacial granuloma faciale. *Arch Dermatol* 1991;(127):742–743.
- Horn T. Long-standing erythematous facial plaques. *Granuloma faciale*. *Arch Dermatol* 1985;121:1553–1554,1556–1557.
- Phillips DK, Hymes SR. Recurrent facial plaques following full thickness grafting. *Granuloma faciale*. *Arch Dermatol*. 1994;130:1433–1434, 1436–1437.
- Jacyk WK. Facial granuloma in a patient treated with clofazimine. *Arch Dermatol* 1981;117:597–598.
- Van de Kerkhof PC. On the efficacy of dapsone in granuloma faciale. *Acta Dermatol Venereol* 1994;74:61–62.
- Graham GF, Stewart R. Cryosurgery for unusual cutaneous neoplasms. *J Dermatol Surg Oncol* 1977;3:437–442.

Информация об авторах

***Рада Геннадьевна Шпилюк** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2;
e-mail: shrdd91@yandex.ru

Ольга Владимировна Антонова — ассистент; e-mail: lecja@bk.ru

Ирена Эдуардовна Белоусова — д.м.н., профессор; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор; e-mail: avsamstov@mail.ru

Information about the authors

***Rada G. Shpiliyuk** — dermatovenerologist; address: 2 Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shrdd91@yandex.ru

Olga V. Antonova — assistant lecturer; e-mail: lecja@bk.ru

Irena E. Belousova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Alexey V. Samstov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; e-mail: avsamstov@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.11.2020

Принята к публикации: 24.12.2020

Дата публикации: 30.12.2020

Submitted: 01.11.2020

Accepted: 24.12.2020

Published: 30.12.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1176>

Сифилис в практике врачей смежных специальностей

© Евсеева А.Л.¹, Рябова В.В.¹, Кошкин С.В.^{1,2*}, Коврова О.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России
610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер»
610000, Россия, г. Киров, ул. Семашко, д. 2а

В статье представлены клинические случаи сифилитической инфекции из собственной практики, не распознанные врачами смежных специальностей на ранних этапах развития заболевания. В первом наблюдении проявления сифилиса были расценены как хирургическая патология у пациента, что повлекло за собой оперативное вмешательство, в котором не было необходимости как таковой. Следующий клинический случай демонстрирует поражения слизистых оболочек при сифилисе, ошибочно распознанные терапевтом как стрептококковая ангина. Атипичный твердый шанкр в заключительном наблюдении дезориентировал хирурга, что повлекло отсрочку постановки верного диагноза и соответственно назначения адекватного лечения. Врачам, вне зависимости от специальности, не следует забывать о многообразии проявлений сифилиса во всех периодах его развития. Отсутствие настороженности у смежных специалистов способствовало несвоевременной постановке диагноза и позднему назначению специфической противосифилитической терапии.

Ключевые слова: сифилис, паховый лимфаденит, шанкр-панариций, высыпания на миндалинах, клинический случай.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Согласие пациента. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Для цитирования: Евсеева А.Л., Рябова В.В., Кошкин С.В., Коврова О.С. Сифилис в практике врачей смежных специальностей. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):42–47. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1176>

Syphilis in the practice of doctors of related specialties

© Anna L. Evseeva¹, Vera V. Ryabova¹, Sergei V. Koshkin^{1, 2*}, Olga S. Kovrova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
K. Marx str., 112, Kirov, 610027, Russia

² Kirov Regional Dermatology Hospital
Semashko str., 2a, Kirov, 610000, Russia

The article presents clinical cases of syphilitic infection from our own practice, which were not recognized by doctors of related specialties at the early stages of the development of the disease. In the first observation, the manifestations of syphilis were regarded as a surgical pathology in the patient, which entailed surgical intervention, which was not necessary as such. The following clinical case demonstrates lesions of the mucous membranes in syphilis, mistakenly recognized by the therapist as streptococcal angina. The atypical hard chancre in the final observation disorientated the surgeon, that led to a delay in the correct diagnosis and, accordingly, in the appointment of adequate treatment. Regardless of the specialty, everyone should not forget about the variety of manifestations of syphilis in all periods. The lack of alertness among doctors of related specialties contributed to the delayed diagnosis and the appointment of specific anti-syphilitic therapy.

Keywords: syphilis, inguinal lymphadenitis, chancre-felon, rashes on the tonsils, case report.

Conflict of interest: the authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Patient Informed Consent. All patients voluntarily signed an informed consent for the publication of personal medical information in anonymized form.

For citation: Evseeva AL, Ryabova VV, Koshkin SV, Kovrova OS. Syphilis in the practice of doctors of related specialties. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(6):42–47. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1176>

Актуальность

С проявлениями сифилиса в своей практике могут встретиться врачи любой специальности. Отсутствие настороженности у медицинских работников смежных специальностей приводит к тому, что заболевание бывает «просмотрено», а диагноз в итоге ставится на более поздних этапах. Многообразие клинических проявлений сифилитической инфекции (поражение кожи и слизистых оболочек, лимфатической и нервной систем, кровеносных сосудов, внутренних органов, опорно-двигательного аппарата) зачастую вызывает определенные сложности в ранней ее диагностике [1]. Наиболее «богатую» клиническую картину можно наблюдать при вторичном периоде сифилиса: сыпь на коже может варьировать от красных пятен (розеола) до псориазиформных, себорейных или распространенных гнойничковых элементов, при этом специфический лимфаденит является неизменным спутником высыпаний [2–4].

Лимфаденопатия — состояние, проявляющееся увеличением лимфатических узлов. Часто причину ее развития выявить затруднительно, так как реакция со стороны лимфоузлов может встречаться при различных заболеваниях и состояниях организма (инфекционные и воспалительные заболевания, болезни крови, злокачественные новообразования). Иногда лимфаденопатия выступает в качестве предварительного диагноза. Построение грамотного диагностического алгоритма и выявление этиологического фактора позволят своевременно назначить адекватную терапию. В свою очередь термин «лимфаденит» подразумевает под собой лимфаденопатию с установленной этиологией (воспалительный процесс в лимфоузле, имеющий бактериальную, вирусную, паразитарную или грибковую природу) [5–7].

Регионарный лимфаденит является одним из наиболее ранних проявлений сифилиса. Уже спустя 2–4 часа после заражения бледная трепонема по лимфатическим сосудам попадает в регионарные лимфоузлы [2]. Сифилитический бубон формируется через 5–8 дней после появления первичной сифиломы и характеризуется следующими признаками: увеличенный размер, плотно-эластическая консистенция, подвижность, отсутствие болезненности и изменений окраски кожи над ним. С появлением сыпей вторичного периода в специфический процесс вовлекаются лимфоузлы других локализаций [4].

Описание клинического случая № 1

Больной 1990 г. рождения поступил в венерологическое отделение Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера (КОККВД) 24.10.2013 переводом из хирургического стационара с диагнозом: гнойный лимфаденит (прооперирован), сифилис первичный (реакция микропреципитации (МР) 4+ (резкоположительная) от 22.10.2013). Из анамнеза: со слов больного, язва на половом члене появилась 4 недели назад, еще через неделю в области паха появилась «припухлость». Самостоятельно обрабатывал язву раствором перекиси водорода без эффекта. Неделю назад стал отмечать слабость, недомогание, незначительное повышение температуры тела. Образование в паховой области увеличилось до размеров грецкого ореха, появились тянущие боли. С данными жалобами обратился к хирургу по месту жительства. Был госпитализирован 22.10.2013 с диагнозом: гной-

ный лимфаденит, язва МПЧ неясного генеза, экстренно прооперирован. По результатам обследования от 22.10.2013 — МР 4+, пациент переведен в венерологическое отделение КОККВД. При поступлении активно жалоб не предъявлял.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное, температура тела 37,1 °С. Миндалины не увеличены, язык чистый, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 19. Хронические заболевания и аллергические реакции отрицает. Патологии внутренних органов не выявлено.

Локальный статус: патологический кожный процесс распространенный, островоспалительного характера. На коже туловища и бедер немногочисленные розеолезно-папулезные высыпания до 0,5 см в диаметре. Выпадение волос не наблюдалось. На передней поверхности полового члена язвенный дефект на плотном основании диаметром до 1,5 см, безболезненный при пальпации, поверхность покрыта геморрагической коркой. Паховые лимфоузлы справа при пальпации плотные, безболезненные, подвижные, до 1,5 см в диаметре. На коже паховой складки слева (в проекции локализации паховых лимфоузлов) — открытая послеоперационная рана до 4 см в длину с ровными краями, без признаков инфицирования (рис. 1).

Лабораторные исследования: в общем анализе крови от 25.10.2013 СОЭ — 18 мм/ч, остальные показатели — в пределах нормы. Биохимический анализ крови — билирубин — 14,7 ммоль/л; АСТ — 0,23 мкмоль/л; АЛТ — 0,42 мкмоль/л; глюкоза 5,0 ммоль/л; холестерин общий 3,8 ммоль/л. В общем анализе мочи от 25.10.2013 патологических изменений не выявлено.



Рис. 1. Язвенный дефект на коже полового члена. Послеоперационная рана в области левой паховой складки

Fig. 1. Ulcerative defect on the penis skin. Postoperative wound in the left inguinal fold

МР от 25.10.2013: 4+; иммуноферментный анализ (ИФА) от 25.10.2013: 4+ титр 1:256; *Tr. pallidum* в отделяемом с язвы на половом члене методом темнопольной микроскопии 25.10.2013 не обнаружена. Антитела к ВИЧ, HBs-ag и анти-HCV не обнаружены от 25.10.2013.

На основании клинических данных и лабораторных обследований поставлен диагноз: А51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. Регионарный лимфаденит.

Назначено специфическое лечение: натриевая соль бензилпенициллина по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки в/м в течение 20 дней [8]. После первого введения антибактериального препарата наблюдалась реакция обострения Яриша — Герксгеймера в виде повышения температуры тела до 39,5 °С. Получил лечение в полном объеме, выписан на диспансерный учет по месту жительства.

Описание клинического случая № 2

Больная 1976 г. рождения поступила в КОККВД 11.03.2014 с диагнозом: вторичный сифилис кожи и слизистых (МР 4+ от 07.03.2014). Из анамнеза: в конце февраля пациентка отметила дискомфорт при глотании и осиплость голоса, в течение нескольких дней самостоятельно лечилась дома (пастилки для рассасывания, полоскания горла раствором фурацилина) без эффекта. Обратилась к терапевту по месту жительства 28.02.2014, после осмотра был поставлен диагноз: фолликулярная ангина, и назначена антибиотикотерапия (амоксциллин по 1,0 в сутки в таблетках). На второй день проводимого лечения пациентка отметила появление розовых пятен на груди и животе и повышение температуры до 38,2 °С, при повторном обращении к терапевту был назначен супрастин, амоксициллин заменен на азитромицин (по 0,5 в сутки на 3 дня). Положительной динамики пациентка не отметила (сыпь, дискомфорт в горле, осиплость голоса сохранились). 07.03.2014 назначено лабораторное обследование (МР). По результатам обследования 11.03.2014 пациентка направлена в венерологическое отделение КОККВД.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное, температура тела 36,8 °С. На языке — налет серо-белого цвета, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 20. Хронические заболевания и аллергические реакции отрицает. Патологии внутренних органов не выявлено.

Локальный статус: патологический процесс распространенный, островоспалительного характера. Слизистые оболочки задней стенки ротоглотки, небных дужек, миндалин гиперемированы, разрыхлены. Обе миндалины увеличены, на поверхности правой миндалины эрозивные папулезные высыпания (рис. 2). На коже груди и живота наблюдаются немногочисленные розеолезные высыпания бледно-розового цвета до 0,5 см в диаметре. Выпадения волос не наблюдалось. Наружные половые органы свободны от специфических высыпаний, при осмотре в зеркалах: шейка матки чистая, выделения из цервикального канала отсутствуют. Подчелюстные лимфоузлы при пальпации плотные, безболезненные, подвижные, до 1,5 см в диаметре.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови от 12.03.2014 СОЭ — 16 мм/ч, остальные показатели — в пределах нормы. Биохимический анализ кро-



Рис. 2. Эрозивные папулезные высыпания на поверхности правой миндалины
Fig. 2. Erosive papular rashes on the surface of the right tonsil

ви — билирубин — 16,3 ммоль/л; АСТ — 0,18 мкмоль ч/л; АЛТ — 0,22 мкмоль ч/л; глюкоза 4,8 ммоль/л; холестерин общий 4,0 ммоль/л. В общем анализе мочи от 12.03.2014 патологических изменений не выявлено.

МР от 12.03.2014: 4+; ИФА от 12.03.2014: 4+ титр 1:612. Антитела к ВИЧ, HBs-ag и анти-HCV не обнаружены от 12.03.2014.

На основании клинических данных и лабораторных обследований поставлен диагноз: А51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. Регионарный лимфаденит.

Назначено специфическое лечение: натриевая соль бензилпенициллина по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки в/м в течение 20 дней [8]. Получила лечение в полном объеме, выписана на диспансерный учет по месту жительства.

Описание клинического случая № 3

Больной 1976 г. рождения поступил в венерологическое отделение Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера (КОККВД) 21.06.2013 переводом из хирургического стационара ЦРБ с диагнозом: сифилис первичный (МР 4+ от 20.06.2013). Из анамнеза: со слов больного в начале июня появилась «припухлость» дистальной фаланги указательного пальца правой руки, через 2 дня отметил болезненность пальца, лечился самостоятельно (ванночки с перманганатом калия), болезненность не уменьшилась, на кончике пальца появилась язва. Обратился к хирургу по месту жительства 10.06.2013. После осмотра был поставлен диагноз: панариций. Назначено амбулаторное лечение: повязки с мазью «Левомеколь». В течение недели положительной

динамики не отмечалось, при повторном визите к хирургу было принято решение о госпитализации. При поступлении в хирургический стационар выявлена резко положительная МР (4+) от 20.06.2013, пациент переведен в венерологическое отделение КОККВД.

При поступлении предъявлял жалобы на болезненность дистальной фаланги указательного пальца правой кисти.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное, температура тела 36,6 °С. Миндалины не увеличены, язык чистый, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 18. Хронические заболевания и аллергические реакции отрицает. Другой патологии внутренних органов не выявлено.

Локальный статус: патологический кожный процесс ограниченный, островоспалительного характера. Кожа дистальной фаланги указательного пальца правой руки гиперемирована, отечна, напряжена и умеренно болезненна при пальпации. На подушечке пальца наблюдается эрозивно-язвенный дефект диаметром до 0,7 см в стадии эпителизации (рис. 3). Кожа туловища и конечностей, наружных половых органов, видимые слизистые свободны от специфических высыпаний. В подмышечной впадине справа пальпируется плотный, безболезненный, подвижный лимфоузел до 2 см в диаметре.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови от 24.06.2013: все показатели — в пределах нормы. Биохимический анализ крови — билирубин — 15,2 ммоль/л; АСТ — 0,32 мкмоль/л; АЛТ — 0,46 мкмоль/л; глюкоза 5,5 ммоль/л; холестерин общий 4,5 ммоль/л. В общем анализе мочи от 25.06.2013 патологических изменений не выявлено.

МР от 24.06.2013: 4+; ИФА IgM от 24.06.2013: 2+; ИФА IgG от 24.06.2013: не обнаружены; *Tr. pallidum* в отделяемом с язвы на пальце методом темнопольной микроскопии 24.06.2013 не обнаружена. Антитела к ВИЧ, HBs-аg и анти-HCV не обнаружены от 24.06.2013.

На основании клинических данных и лабораторных обследований поставлен диагноз: А51.2. Первичный сифилис других локализаций. Регионарный лимфаденит.

Назначено специфическое лечение: натриевая соль бензилпенициллина по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки в/м в течение 10 дней [8]. После первого введения антибактериального препарата наблюдалась реакция обострения Яриша — Герксгеймера в виде повышения температуры тела до 37,5 °С. Получил лечение в полном объеме, выписан на диспансерный учет по месту жительства.

Обсуждение

На фоне эпидемического благополучия в отношении сифилиса при постановке диагноза могут возникнуть сложности у врачей смежных специальностей. Так, например, характер диагностических ошибок в оториноларингологии однотипен: при обращении пациента с болью в горле специалист будет искать проблему по своему профилю в первую очередь. Стрептококковая ангина, в отличие от сифилитического поражения миндалин, имеет более острое течение, сопровождается выраженным отеком и болями при глотании, а процесс на фоне антибиотикотерапии разрешается в течение нескольких дней. Важно помнить, что расположение



Рис. 3. Эрозивно-язвенный дефект кожи дистальной фаланги в стадии эпителизации

Fig. 3. Erosive and ulcerative skin defect of the distal phalanx at the stage of epithelization

высыпаний при неспецифической ангине отмечается исключительно на миндалинах, а при папулезной сифилитической — поражаются еще и небные дужки, а также слизистая гортани, что сопровождается длительной безболезненной осиплостью голоса [9]. При этом важное значение в диагностике будет иметь наличие других проявлений сифилитической инфекции на коже и слизистых [7, 10].

При обнаружении плотных безболезненных регионарных лимфоузлов, не спаянных между собой и с окружающими тканями, особенно в сочетании с дефектами кожи и слизистых на половых органах, в первую очередь следует исключить сифилитический бубон. А при генерализованной лимфаденопатии и наличии высыпаний на коже алгоритм диагностики включает скрининговые исследования на ВИЧ и сифилис [6].

В структуре амбулаторного хирургического приема среди всех нагноительных процессов мягких тканей и костей диагноз «панариций» занимает лидирующие позиции, составляя до 30% от всех впервые обратившихся. Клиника гнойного панариция характеризуется резкой пульсирующей болью, которую пациент запоминает на всю оставшуюся жизнь [11]. Вялотекущая клиника «панариция» и специфический регионарный лимфаденит в первую очередь подразумевают исключение сифилиса.

Заключение

Описанные клинические примеры демонстрируют затруднения в своевременном диагностировании сифилитической инфекции. Каждый врач (любого профиля) должен быть настороженным в отношении возможного наличия сифилиса у пациента. Следует помнить о разнообразии клинических форм заболевания и необходимости исключения сифилитической инфекции у пациента до назначения каких-либо диагностических и лечебных манипуляций [9, 12]. ■

Литература/References

1. Торшина И.Е. Анализ ошибок диагностики висцерального сифилиса (по материалам Смоленской области). Вестник РУДН. Серия: МЕДИЦИНА. 2010;4:471–474. [Torshina IE. Analysis of diagnosis errors of viscerasyphilis (according to the Smolensk region). RUDN Journal of MEDICINE. 2010;4:471–474 (In Russ.)]
2. Соколовский Е.В., Михеев Г.Н., Красносельских Т.В. и др. Дерматовенерология: Учебник для студентов учреждений высш. проф. мед. образования / Под ред. Соколовского Е.В. СПб.: СпецЛит. 2017;687 с. [Sokolovskiy EV, Mikheev GN, Krasnoselskikh TV, et al. Dermatovenerology: textbook for students of institutions of higher prof. med. education. St. Petersburg: M.2015:601–602. Ed. by Sokolovskiy EV (In Russ.)]
3. Кошкин С.В., Черных Т.В. Клинические проявления ранних форм сифилиса. Атлас, 2010. [Koshkin SV, Chermnykh TV. Clinical manifestations of early forms of syphilis, 2010 (In Russ.)]
4. Утц С.Р., Завьялов А.И., Слесаренко Н.А., Бакулев А.Л. О патоморфозе ранних форм сифилиса в настоящее время (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):660–663. [Utz SR, Zavyalov AI, Slesarenko NA, Bakulev AL. Pathomorphism in early forms of syphilis today (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012;8(2):660–663 (In Russ.)]
5. Ковригина А.М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(4):297–305. [Kovrigina AM. Morphological characteristics of lymph node reactive changes. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice 2009;2(4):297–305 (In Russ.)]
6. Меликян А.Л. Алгоритмы диагностики неопухолевых лимфаденопатий. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(4):306–315. [Melikyan AL. The diagnostic algorithms for non-malignant lymphadenopathies. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2009;2(4):306–315 (In Russ.)]
7. Миранович С.И., Черченко Н.Н., Глинник А.В., Самсонов С.В. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий челюстно-лицевой области. Современная стоматология. 2018;1(70):9–14. [Miranovich SI, Cherchenko NN, Glinnik AV, Samsonov SV. Differential diagnostic of lymphadenopathy of oral and maxillofacial region. Modern dentistry. 2018;1(70):9–14 (In Russ.)]
8. Дерматовенерология, 2010. (Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов) / Под ред. Кубановой А.А. М.: ДЭК-ПРЕСС, 2010. [Dermatovenerology 2010. (Clinical guidelines. Clinical recommendation (Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists)). Ed. by Kubanova A.A. M.: DEKS-PRESS; 2010 (In Russ.)]
9. Дядькин В.Ю., Хитров В.Ю. Поражения слизистой оболочки полости рта при сифилисе. Практическая медицина. 2009;1(33):48–52. [Dyadkin VY, Khitrov VY. Defeat of a mucous membrane of an oral cavity at a syphilis. Practical medicine. 2009;1(33):48–52 (In Russ.)]
10. Завадский В.Н. Патогномоничные проявления вторичного сифилиса на слизистой оболочке рта и губ: клинические наблюдения. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2018;21(2):130–138. [Zavadsky VN. Pathognomic manifestations of secondary syphilis on oral mucosa and lips: clinical cases. Russian journal of skin and venereal diseases. 2018;21(2):130–138 (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2018-21-2-130-138
11. Крайнюков П.Е., Травин Н.О., Сафонов О.В., и др. Эмпирический выбор антимикробной терапии при гнойных заболеваниях кисти. Военно-медицинский журнал. 2017;3:29–36. [Krainyukov PE, Travin NO, Safonov OV, et al. Empiric selection of antimicrobial therapy in case of purulent diseases of hand. Voenno-meditsinskiy magazine. 2017;3:29–36 (In Russ.)]
12. Уфимцева М.А., Вишневская И.Ф., Бочкарев Ю.М., и др. Особенности клинических проявлений сифилиса в челюстно-лицевой области. Часть II. Стоматология. 2018;97(3):62–64. [Ufimtseva MA, Vishnevskaya IF, Bochkarev YuM, et al. Clinical manifestations of syphilis in maxillofacial area. Part II. Stomatologiya. 2018;97(3):62–64 (In Russ.)] doi: 10.17116/stomat201897362

Информация об авторах

*Сергей Владимирович Кошкин — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_serгей@mail.ru
 Анна Леонидовна Евсеева — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6680-283X>; eLibrary SPIN: 2409-6034; e-mail: jls0105@icloud.com
 Вера Владимировна Рябова — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6594-6652>; eLibrary SPIN: 5573-6747; e-mail: ryabova.vv@gmail.com
 Ольга Сергеевна Коврова — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4472-0141>; e-mail: kf11@kirovgma.ru

Information about the authors

*Sergei V. Koshkin — MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor; address: 112 K. Marx street, 610027, Kirov, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_serгей@mail.ru
 Anna L. Evseeva — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6680-283X>; eLibrary SPIN: 2409-6034; e-mail: jls0105@icloud.com
 Vera V. Ryabova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6594-6652>; eLibrary SPIN: 5573-6747; e-mail: ryabova.vv@gmail.com
 Olga S. Kovrova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4472-0141>; e-mail: kf11@kirovgma.ru

Статья поступила в редакцию: 09.10.2020
 Принята к публикации: 27.11.2020
 Дата публикации: 30.12.2020

Submitted: 09.10.2020
 Accepted: 27.11.2020
 Published: 30.12.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1189>

И

Изучение психоэмоционального статуса пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести акне на фоне монотерапии изотретиноином (препаратом Сотрет)

© Коннов П.Е.¹, Арсеньева А.А.^{1*}, Токарев Ю.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² ФГБОУ ВПО «Самарский государственный экономический университет»
443090, Россия, г. Самара, ул. Советской Армии, д. 141

Обоснование. Акне vulgaris являются широко распространенным хроническим заболеванием, не имеющим возрастных, гендерных или расовых ограничений. Оно не несет прямой угрозы жизни пациента, но отражается на его психоэмоциональном статусе, что требует соответствующего медицинского вмешательства.

Цель исследования. Изучить психоэмоциональный статус пациентов в возрасте 22–24 лет с акне средней и тяжелой степеней тяжести и его изменения на фоне монотерапии изотретиноином (препаратом Сотрет).

Методы. В открытое нерандомизированное исследование длительностью 12 месяцев были включены 310 студентов ФГБОУ ВО СамГМУ (52% — здоровые, 33% — с легкой степенью акне, 13% — со средней степенью, 2% — с тяжелой степенью). Всем пациентам в рамках исследования до лечения и через 3, 6, 12 месяцев проводили оценку тяжести течения с помощью дерматологического индекса акне (ДИА); оценку качества жизни — с помощью Кардиффского индекса акне-инвалидизации (шкала CADI); оценку психологического и социального влияния акне с помощью опросника APSEA. Всем больным проводили монотерапию с использованием препарата Сотрет. В качестве описательных статистик указывали медиану и интерквартильное расстояние Me (Q3-Q1). Для сравнения связанных групп применяли критерий знаковых рангов Вилкоксона. Сравнение проводили с достоверностью 95%.

Результаты. Приводится анализ оценки психологического и социального статуса пациентов с акне средней и тяжелой степеней тяжести до лечения, через 3, 6, 12 месяцев после начала лечения изотретиноином (Сотрет). Под наблюдением находились 36 человек (20 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 22 до 24 лет с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет. Результаты психологических тестирований в различные промежутки времени дали сопоставимые данные: у всех пациентов был выраженный стойкий уровень социальной дезадаптации. Важным показателем эффективности терапии акне изотретиноином является частота случаев формирования стойкого клинического эффекта от лечения, что наглядно выражается в восстановлении психоэмоционального фона пациентов, улучшении качества жизни пациентов.

Заключение. Важным показателем эффективности терапии акне препаратом Сотрет является частота случаев формирования стойкого клинического эффекта от лечения, что наглядно выражается в восстановлении психоэмоционального фона пациентов, улучшении качества жизни пациентов. Лечение позволило изменить психоэмоциональный фон наших пациентов в лучшую сторону, что повысило их мотивацию к учебе, общению, стремление к саморазвитию.

Ключевые слова: акне, изотретиноин, препарат Сотрет, дерматологический индекс акне (ДИА), Кардиффский индекс акне-инвалидизации (шкала CADI), опросник APSEA.

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

Источник финансирования: исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Коннов П.Е., Арсеньева А.А., Токарев Ю.А. Изучение психоэмоционального статуса пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести акне на фоне монотерапии изотретиноином (препаратом Сотрет). Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):48–55. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1189>

Study of the psychoemotional status of patients with medium and severe acne severity on the background of isotretinoin monotherapy (Sotret)

© Pavel E. Konnov¹, Antonina A. Arsenieva^{1*}, Yuri A. Tokarev²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia

² Samara State University of Economics
Soviet Army str., 141, Samara, 443090, Russia

Rationale. Acne vulgaris is a widespread chronic disease with no age, gender, or race restrictions. It does not pose a direct threat to the patient's life, but is reflected in his psycho-emotional status, which requires appropriate medical intervention.

Purpose of the study. To study the psychoemotional status of patients aged 22–24 years with moderate and severe acne and its changes during monotherapy with isotretinoin (Sotret).

Methods. In an open, non-randomized study lasting 12 months, 310 students of the Samara State Medical University were included (52% — healthy, 33% — with mild acne, 13% — with a moderate degree, 2% — with a severe degree). All patients in the study before treatment and after 3, 6, 12 months were assessed the severity of the course using the dermatological index of acne (DIA); quality of life assessment — using the Cardiff Acne Disability Index (CADI scale); assessment of the psychological and social impact of acne using the APSEA questionnaire. All patients received monotherapy using the drug Erase. The median and interquartile distance Me (Q3-Q1) were indicated as descriptive statistics. The Wilcoxon signed rank test was used to compare related groups. The comparison was carried out with 95% confidence.

Results. An analysis of the assessment of the psychological and social status of patients with moderate and severe acne before treatment, 3, 6, 12 months after the start of treatment with isotretinoin (Erase) is presented. The study included 36 people (20 women and 16 men) aged 22 to 24 years with a disease duration from 1 to 10 years. The results of psychological testing at various intervals gave comparable data: all patients had a pronounced persistent level of social maladjustment. An important indicator of the effectiveness of acne therapy with isotretinoin is the frequency of cases of the formation of a persistent clinical effect from treatment, which is clearly expressed in the restoration of the psycho-emotional background of patients, improving the quality of life of patients.

Conclusion. An important indicator of the effectiveness of acne therapy with Erase is the frequency of cases of the formation of a stable clinical effect of treatment, which is clearly expressed in the restoration of the psycho-emotional background of patients, improving the quality of life of patients. The treatment allowed us to change the psychoemotional background of our patients for the better, which increased their motivation to study, communication, and the desire for self-development.

Keywords: acne, isotretinoin, Sotret, Acne Dermatological Index (DIA), Cardiff Acne Disability Index (CADI scale), APSEA questionnaire.

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

Source of funding: research and publications article were carried out on personal funds.

For citation: Konnov PE, Arsenieva AA, Tokarev YA. Study of the psychoemotional status of patients with medium and severe acne severity on the background of isotretinoin monotherapy (Sotret). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(6):48–55. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1189>

Обоснование

Акне (*acne vulgaris*) — воспалительное заболевание кожи, имеющее хроническое течение, проявляющееся комедонами (открытыми или закрытыми) и поражениями воспалительного характера в виде папулезных, пустулезных, узловатых эфлоресценций [1]. Акне — это заболевание, которое лидирует в западных странах по частоте обращений к специалистам (врачам-дерматовенерологам) [2, 3]. Во всем мире с проблемой акне в различном возрасте встречаются 80–95% населения. На период 12–25 лет приходится пик заболеваемости, при этом акне наблюдаются и в более позднем возрасте. После окончания полового созревания высыпания могут впервые возникнуть в 41% случаев. Патогенез акне является мультифакториальным: увеличение продукции кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, размножение *P. acnes* и воспаление [4]. В последние годы внесены изменения в таксономию бактерий: в современной классификации изменено название *Propionibacterium acnes* на *Cutibacterium acnes*. *C. acnes* относится к роду *Cutibacterium*, который входит в семейство пропионовокислых бактерий *Propionibacteriaceae* [5]. При *acne vulgaris*, по сравнению с многими другими дерматозами, чаще всего поражения локализуются на коже лица, что негативно отражается на психоэмоциональном фоне пациентов [6, 7]. Высокая распространенность, длительное течение, неадекватная терапия приводят к резкому снижению качества жизни, социальной дезадаптации пациентов, появлению психосоматических расстройств, что делает проблему актуальной и социально значимой. Выбор метода лечения напрямую зависит от клинической картины и степени тяжести акне: при легком течении применяются топические лекарственные средства, для средних и тяжелых форм назначается системная терапия — антибиотики, гормональные лекарственные средства (например, КОК) и синтетические ретиноиды. Согласно европейским клиническим рекомендациям (European Dermatology Forum, 2016), изотретиноин (ИТ) является одним из наиболее эффективных средств лечения тяжелых форм акне [7, 8]. Индивидуальное восприятие пациентом косметического дефекта не взаимосвязано с объективной тяжестью течения заболевания, а это приводит к серьезным социальным и психологическим проблемам [9]. Лечение акне любой степени тяжести является современной, актуальной проблемой в дерматологии как для пациента, так и для его врача. ИТ одобрен FDA для системной терапии больных акне с 1982 г. На текущий момент ИТ является одним из самых эффективных средств в терапии заболевания, при этом отмечаются стойкая длительная ремиссия или полное выздоровление [10]. Применение системного ИТ приводит к улучшению психоэмоционального статуса, что подтверждается снижением индексов CADI, APSEA в результате лечения, причем динамика индексов связывается с положительной динамикой кожного процесса, что отражено в индексах ДИА [11].

Цель исследования: изучить психоэмоциональный статус пациентов в возрасте 22–24 лет с акне средней и тяжелой степеней тяжести и его изменения на фоне монотерапии изотретиноином (препаратом Сотрет).

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое нерандомизированное исследование.

С периодичностью в 3 месяца всем пациентам проводилось: 1) определение тяжести течения акне (по индексу ДИА); 2) оценка качества жизни (по шкале CADI); 3) оценка психологического и социального влияния угревой болезни (по опроснику APSEA). Кроме того, пациентам проводили монотерапию с использованием препарата Сотрет. По истечении 12 месяцев были сделаны выводы о статистической значимости изменений по каждому параметру (ДИА, CADI, APSEA) и об изменении психоэмоционального статуса пациентов.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентами в рамках исследования до лечения и через 3, 6, 12 месяцев проводили:

1. Определение тяжести течения акне врачом-дерматовенерологом при первичном и последующих осмотрах с помощью оценки дерматологического индекса акне (ДИА), который учитывает количество высыпаний (комедонов, папул, пустул и узлов). Для объективизации оценки клиники акне кафедра кожных и венерических болезней ММА им. И. М. Сеченова разработала опросник «Дерматологический индекс акне» (ДИА), который позволяет стандартизировать оценку степени тяжести акне. ДИА представляет собой сумму баллов, которая количественно выражает каждый из основных симптомов акне (комедоны, папулы, пустулы, узлы). Минимальное значение ДИА обозначает отсутствие симптомов заболевания, равно 0, а максимальное — 15, что соотносится с тяжелой формой акне. Выделяются интервалы:

легкая форма акне — ДИА от 1 до 5 баллов;

средняя форма акне — ДИА от 6 до 10 баллов;

тяжелая форма акне — ДИА от 11 до 15 баллов.

Важно: наличие 1–2 узловатых эфлоресценций говорит о тяжелой форме течения заболевания.

2. Оценку качества жизни (Кардиффский индекс акне-инвалидизации). Шкала CADI — это краткий опросник из 5 вопросов, предназначенный для применения у больных акне молодого возраста, который не требует каких-либо пояснений для пациента перед тестированием.

3. Оценку психологического и социального влияния угревой болезни с помощью опросника APSEA (Assessment of Psychological and Social Effect of Acne), который состоит из 15 вопросов. Их них 6 первых вопросов имеют по 4 варианта ответов, из которых нужно выбрать только 1. За ответ начисляется 0, 3, 6 или 9 баллов. Остальные 9 вопросов оцениваются по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10 баллов. Минимальное количество баллов за тест 0, максимальное число баллов за тест 144, при этом чем больше сумма баллов, тем сильнее акне снижает качество жизни пациента.

Все исследуемые получали монотерапию препаратом Сотрет. Доза изотретиноина: 0,5–0,75 мг/кг массы тела в сутки. Продолжительность курса терапии определялась сроками достижения кумулятивной дозы препарата 120–150 мг/кг и значительным клиническим эффектом от приема препарата Сотрет (в среднем

составила $30,21 \pm 2,11$ недели). До лечения, а также во время терапии 1 раз в месяц проводили определение уровней АЛАТ, АСАТ, холестерина, триглицеридов, щелочной фосфатазы стандартными методами, а также тест на беременность для женщин.

Статистический анализ

Все показатели, оцениваемые в исследовании, были проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для всех показателей распределение оказалось значимо отличным от нормального, поэтому для описания данных применяли медиану и интерквартильное расстояние $Me (Q3-Q1)$, а для сравнения связанных групп — непараметрический критерий знаковых рангов Вилкоксона. Сравнение проводили с достоверностью 95%.

Анализ результатов был осуществлен с помощью пакета прикладных вычислительных программ Statistica 12.0.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Нами было осмотрено 310 студентов 4, 5, 6-го курсов ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Из 310 обследуемых — 160 (52%) человек здоровы; 102 (33%) человека с легкой степенью тяжести; 40 (13%) человек со средней степенью тяжести, из них 28 (9%) включены в исследование в соответствии с критериями включения; 8 (2%) с тяжелой степенью акне. Критериями включения в исследование были: возраст (мужчины и женщины) — от 22 до 24 лет (средний возраст больных $20,3 \pm 3,16$ года); степень тяжести акне — средняя и тяжелая степени тяжести; длительность заболевания — от 1 года до 10 лет; неэффективность ранее получаемой терапии; склонность к рубцеванию, способность выполнять требования исследования и предоставление письменного информированного согласия пациента. Критерии исключения: комедональная форма акне, нарушение функции печени, положительный тест на беременность, а также женщины, планирующие беременность в период лечения.

Под наблюдением находились 36 человек: 20 женщин (средний возраст $21,4 \pm 4,12$ года) и 16 мужчин (средний возраст $23,01 \pm 3,11$ года).

Основные результаты исследования

1. При определении тяжести течения акне при первичном и последующих осмотрах (через 3, 6, 12 месяцев после начала лечения) с помощью ДИА у всех исследуемых пациентов был получен следующий результат: до начала лечения значение ДИА $11,3 \pm 2,10$ балла; через 3 месяца после начала лечения $9,8 \pm 1,05$ балла (клинически была отмечена положительная динамика: сократилось число элементов сыпи, узлы уменьшились, посветлели); через 6 месяцев после начала лечения $4,47 \pm 1,90$ балла (узловато-кистозных элементов нет, папулезно-пустулезные высыпания регрессируют), через 12 месяцев от начала лечения $2,02 \pm 1,86$ балла (кожа очистилась, отмечается рубцовая атрофия) (рис. 1).

Выявленные различия статистически достоверны ($p < 0,05$ при каждом сравнении).

2. При исследовании качества жизни с помощью Кардиффского индекса акне-инвалидизации CADI у всех пациентов при первичном и последующих осмотрах (через 3, 6, 12 месяцев после начала лечения) установлено до начала лечения значение индекса — 85,4% ($12,81 \pm 1,84$ балла), что соответствует очень высокому уровню тревожности; через 3 месяца после начала лечения — 69,3% ($10,4 \pm 2,54$ балла), что также соответствует высокому уровню тревожности; через 6 месяцев после начала лечения — 42,1% ($6,3 \pm 1,24$ балла) — уровень тревожности носит умеренный характер; через 1 год после начала лечения — 15,7% ($2,4 \pm 1,07$ балла), что соответствует низкому уровню тревожности (рис. 2).

3. При оценке психологического и социального влияния акне с помощью опросника APSEA у всех исследуемых пациентов при первичном и последующих осмотрах (через 3, 6, 12 месяцев после начала лечения) следующие показатели: до начала лечения — $121 \pm 3,15$ балла, что соответствует значительному психологическому и социальному влиянию акне; через 3 месяца после начала лечения — $104 \pm 1,05$ балла, что соответствует

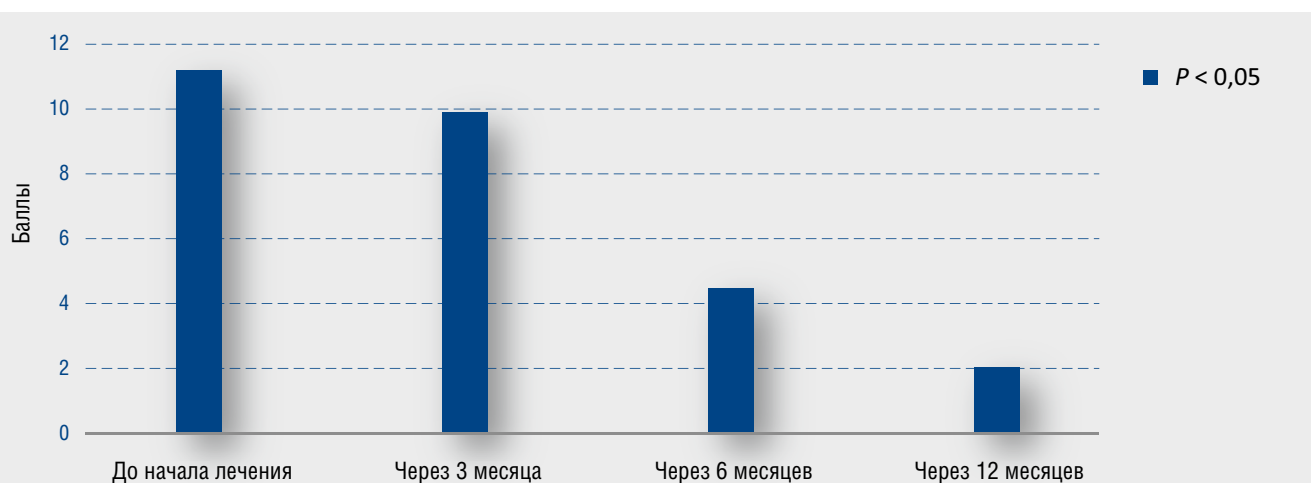


Рис. 1. Оценка дерматологического индекса акне (ДИА, баллы) (все данные статистически достоверны ($p < 0,05$ при каждом сравнении))

Fig. 1. Evaluation of the dermatological index of acne (DIA, points) (all data are statistically significant ($p < 0.05$ in each comparison))

значительному психологическому и социальному влиянию заболевания, наметилась положительная динамика; через 6 месяцев после начала лечения — $39,1 \pm 2,07$ балла, что соответствует умеренному психологическому влиянию акне; через 1 год после начала лечения — $13,2 \pm 2,08$ балла, что соответствует незначительному психологическому и социальному влиянию акне на пациентов (рис. 3).

Типичным примером является приводимый клинический случай.

Пациент В., 24 года, пол: мужской, цвет кожи: II фототип, светлая. Анамнез заболевания: болен в течение

5 лет. Наследственный анамнез: отец страдал акне с 14 лет. Дебют заболевания в возрасте 19 лет. Другие существенные сведения по анамнезу заболевания: нет. Предшествовавшее лечение и его эффективность: топические препараты (без эффекта).

Визуально Status localis представлен на рис. 4.

Поражение кожи носит островоспалительный характер. На коже лица (височных областях, областях лба и щек, подбородка) локализуется обильная сыпь, состоящая из не менее 25 папулезных и пустулезных элементов на гиперемизированном основании, в том числе 5 вскрывшихся и 4 регрессирующих элемента. В основа-

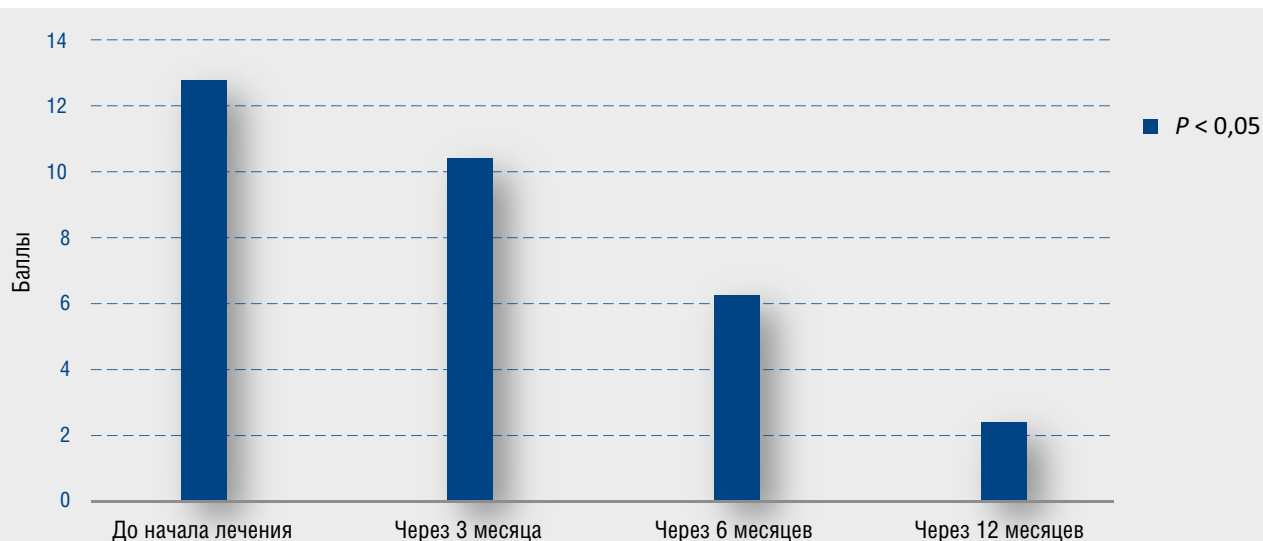


Рис. 2. Кардиффский индекс акне-инвалидизации (шкала CADI, баллы) (все данные статистически достоверны ($p < 0,05$ при каждом сравнении))
Fig. 2. Cardiff Acne Disability Index (CADI scale, points) (all data are statistically significant ($p < 0.05$ in each comparison))

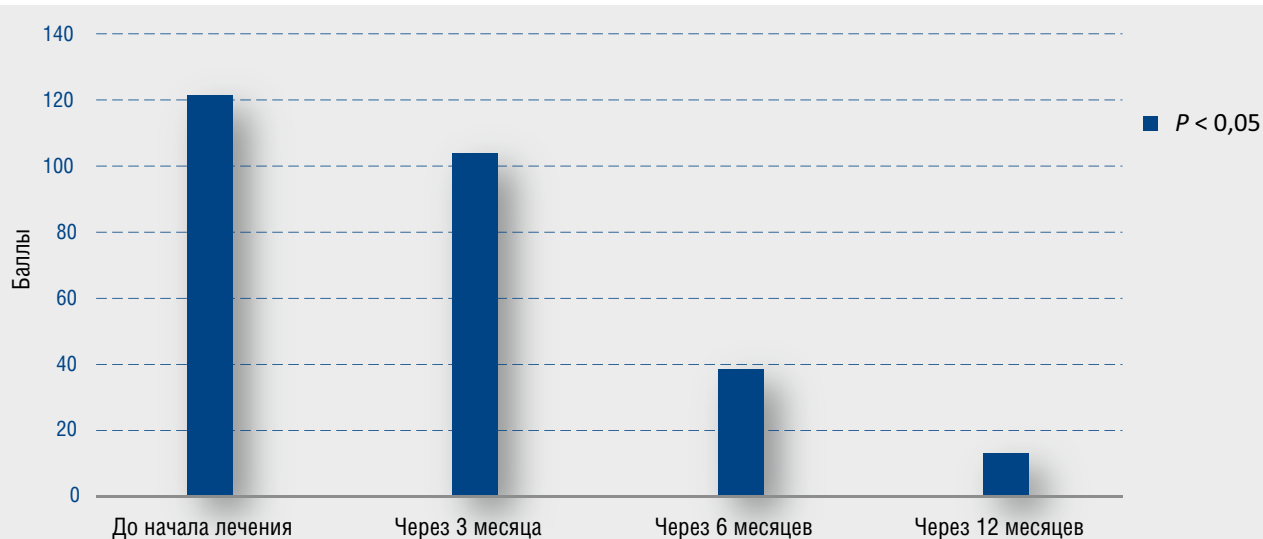


Рис. 3. Оценка психологического и социального влияния акне с помощью опросника APSEA (в баллах) (все данные статистически достоверны ($p < 0,05$ при каждом сравнении))
Fig. 3. Assessment of the psychological and social impact of acne using the APSEA questionnaire (in points) (all data are statistically significant ($p < 0.05$ in each comparison))



Рис. 4. Пациент В., 24 года. До начала лечения
Fig. 4. Patient V., 24 years old. Before starting treatment



Рис. 5. Пациент В., 24 года. Через 12 месяцев после начала лечения
Fig. 5. Patient V., 24 years old. 12 months after starting treatment

нии элементов воспалительная инфильтрация. На коже щек и подбородка имеются узловатые образования, темно-розового цвета, 0,5–0,7 см, плотные и болезненные при пальпации.

Эритема занимает всю зону поражения, умеренного характера, с неправильными очертаниями, резко отграничена от здоровой кожи, поверхность ее гладкая, плотноватой консистенции.

Множественные гипертрофические и атрофические рубцы.

В области лба, щек наблюдается блеск как результат гиперпродукции кожного сала.

Клинический диагноз: акне абсцедирующие. Осложнения: не выявлено.

Ход лечения, методы и результаты

Вес пациента 64 кг. Была назначена монотерапия изотретиноином (Сотрет). Начальная суточная доза: 0,5 мг/кг массы тела в сутки. Длительность терапии: 9 месяцев. Курсовая доза: 126 мг/кг. Дополнительно назначалась адъювантная терапия: эмоленты, фотопротекторы.

Визуально результаты лечения представлены на рис. 5.

Рассмотрим индивидуальную динамику степени тяжести течения акне, оценку качества жизни; оценку психологического и социального влияния угревой болезни.

1. Оценка ДИА.

Результат: до лечения получен результат 12 баллов — соответствует тяжелой степени акне; через 3 месяца после начала лечения 11 баллов, наметилась положительная динамика (узлы уменьшились в размере, стали светло-розовыми с тенденцией к рассасыванию, незначительно сократилось число элементов сыпи); через 6 месяцев после начала лечения результат 6 баллов, значительный регресс папулезных и пустулезных высыпаний, узлы рассосались; через 12 месяцев после начала лечения 4 балла, кожа лица очистилась, видны единичные комедоны, рубцовая атрофия кожи (рис. 6).

2. Шкала CADL. Кардиффский индекс акне-инвалидации (социальной дезадаптации).

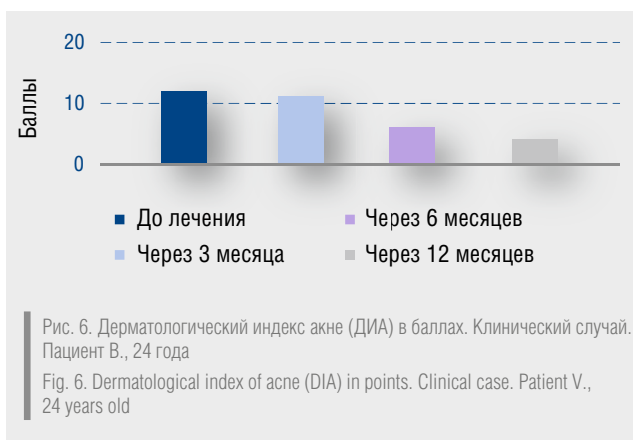


Рис. 6. Дерматологический индекс акне (ДИА) в баллах. Клинический случай. Пациент В., 24 года
Fig. 6. Dermatological index of acne (DIA) in points. Clinical case. Patient V., 24 years old

Результат: результат до начала лечения 84% (13 баллов) — соответствует очень высокому уровню тревожности; через 3 месяца после начала лечения 66% (10 баллов) — соответствует высокому уровню тревожности; через 6 месяцев после начала лечения 37% (6 баллов) — уровень тревожности носит умеренный характер; через 1 год после начала лечения 8% (1 балл) — низкий уровень тревожности (рис. 7).

3. Оценка психологического и социального влияния угревой болезни с помощью опросника APSEA.

Результат: до начала лечения 117 баллов — соответствует значительному психологическому и социальному влиянию заболевания акне; через 3 месяца после начала лечения 106 баллов — соответствует значительному психологическому и социальному влиянию данного заболевания, наметилась положительная динамика; через 6 месяцев после начала лечения 38 баллов — соответствует умеренному психологическому влиянию акне; через 1 год от начала лечения 19 баллов — соответствует незначительному психологическому и социальному влиянию заболевания (рис. 8).

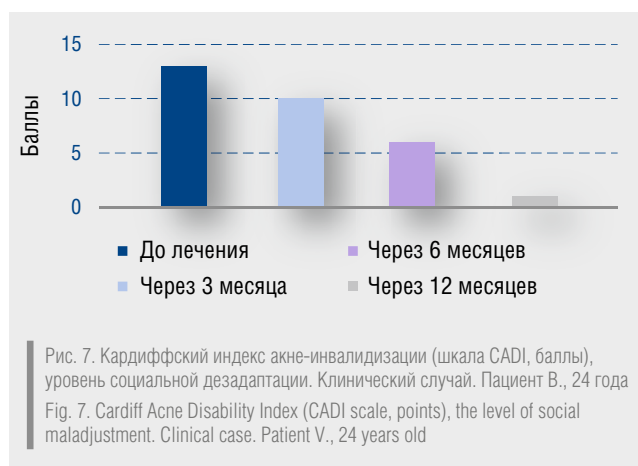


Рис. 7. Кардиффский индекс акне-инвалидизации (шкала CADI, баллы), уровень социальной дезадаптации. Клинический случай. Пациент В., 24 года
Fig. 7. Cardiff Acne Disability Index (CADI scale, points), the level of social maladjustment. Clinical case. Patient V., 24 years old

Обсуждение

Во время проведения курса лечения ни у одного пациента серьезных побочных эффектов зафиксировано не было. Особенно часто встречались: хейлит (100%) и дерматит лица (46%), сухость слизистой носа (30%), кожи (22%). Чуть реже: кожный зуд (12%) и сухость конъюнктивы (6%), кровоточивость слизистой носа (3%), миалгии (2%). В то же время сухость кожи, хейлит и дерматит лица благополучно устранялись увлажняющими средствами. Для профилактики сухости конъюнктивы пациентам с акне назначали препараты гипромеллозы. Причиной миалгии, отмеченной лишь у 2% пациентов, явились занятия профессиональными видами спорта. После коррекции дозы препарата и уменьшения физической нагрузки данные симптомы исчезли. Для уменьшения рисков возникновения побочных эффектов со стороны печени и поджелудочной железы перед началом лечения и в процессе терапии пациентам проводился биохимический анализ крови с обязательным определением трансаминаз и липидов. В ходе нашего исследования клинически значимых отклонений от нормы этих показателей диагностировано не было: несущественное повышение уровня холестерина зарегистрировано у 4%, активности трансаминаз — у 1,5%. Данные показания полностью корректировались диетой с низким содержанием жиров и назначением гепатопротекторов.

Сотрет является препаратом, который отличается выраженной эффективностью и противорецидивной активностью в терапии акне средней и тяжелой степени тяжести. Все побочные действия терапии легко предсказуемы и поддаются коррекции, поэтому, несмотря на большое количество заявленных возможных нежелательных эффектов, стандартный курс терапии акне препаратом Сотрет хорошо переносится и относительно безопасен. Некоторые описываемые неудачи в лечении следует увязывать с неверной оценкой или недостаточной диагностикой основного и сопутствующих

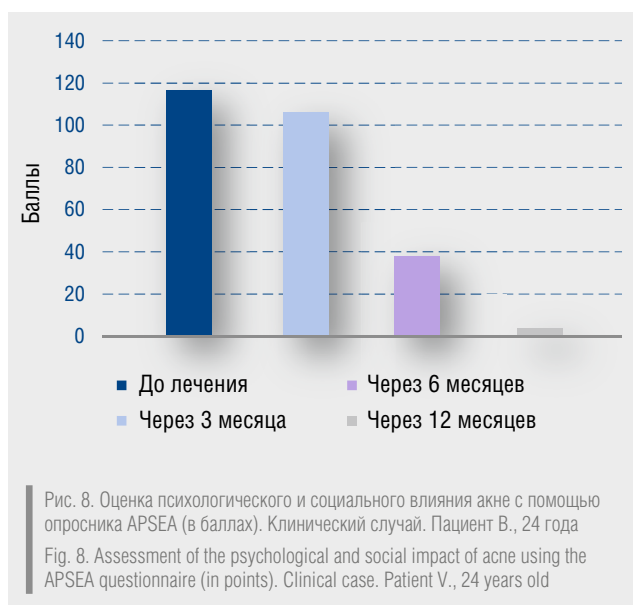


Рис. 8. Оценка психологического и социального влияния акне с помощью опросника APSEA (в баллах). Клинический случай. Пациент В., 24 года
Fig. 8. Assessment of the psychological and social impact of acne using the APSEA questionnaire (in points). Clinical case. Patient V., 24 years old

заболеваний пациента, взятием на лечение без учета предварительного обследования и противопоказаний, а также с отсутствием мер профилактики возможных осложнений (адекватной фотопротекции, применения эмолентов) [4–6].

Заключение

Результаты психологических тестирований в различные промежутки времени дали сопоставимые данные: у всех пациентов был выраженный стойкий уровень социальной дезадаптации, по данным психологических тестирований, который снижался в ходе лечения изотретиноином (Сотрет). Важным показателем эффективности терапии акне препаратом Сотрет является частота случаев формирования стойкого клинического эффекта лечения, что наглядно выражается в восстановлении психоэмоционального фона пациентов, улучшении качества жизни пациентов.

Применение Сотрета в терапии средней и тяжелой форм акне является эффективным и безопасным и соответствует требованиям современных принципов лечения. Сотрет показал высокую терапевтическую эффективность, низкий риск серьезных нежелательных эффектов, что говорит о целесообразности его активного назначения с целью повышения качества оказания квалифицированной специализированной медицинской помощи пациентам с акне. Высокая эффективность, безопасность и оптимальный фармакоэкономический индекс повышают комплаентность терапии. Лечение позволило изменить психоэмоциональный фон наших пациентов в лучшую сторону, что повысило их интерес к учебе, желание к общению, стремление к саморазвитию. ■

Литература/References

1. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. М., РОДVK, 2015. 23 с. [Samtsov AV, Araviyskaya ER, et al. Federal clinical guidelines for the management of acne patients. M., RODVK, 2015. 23 p. (In Russ.)]
2. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Apr 25; 111(17):301–12. doi: 10.3238 / arztebl.2014.0301
3. Pawin H, Chivot M, Beylot C, et al. Living with acne. A study of adolescents' personal experiences. *Dermatology.* 2007; 215(4):308–14. doi: 10.1159/ 00010762
4. Plewig G, Kligman AM. *Acne and rosacea.* Springer Science & Business Media, 2012. P. 270. doi: 10.1007/978-3-642-97234-8
5. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, et al. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jun; 32 Suppl 2:5–14. doi: 10.1111 / jdv.15043
6. Rocha MA, Costa CS, Bagatin E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014; 13(3):162–7. doi:10.2174/1871528113666140606110024
7. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016;768 с. [Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed., reprint. Moscow: Delovoy express, 2016;768 p. (In Russ.)]
8. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Aug; 30(8):1261–8. doi: 10.1111 / jdv.13776
9. Franzke N, Zimmer L, Schäfer I, et al. Quality of medical care of patients with acne vulgaris in Germany — nationwide survey of pharmacy clients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Dec; 7(12):1060–3. doi: 10.1111 / j.1610-0387.2009.07155
10. Стаценко А.В., Белоусова И.Э., Хайрутдинов В.Р. и др. Клинический опыт применения изотретиноина в терапии тяжелых форм акне. Эффективная фармакотерапия. 2014;1(4):4–6. [Statsenko AV, Belousova IE, Khairutdinov VR, et al. Clinical experience of isotretinoin use in the treatment of severe acne. Effective pharmacotherapy. 2014;1 (4):4–6 (In Russ.)]
11. Арипова М.Л., Хардикова С.А. Психоземotionalное состояние пациентов с тяжелой степенью акне на фоне терапии изотретиноином. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;91(5):122–127. [Aripova ML, Hardikova SA. Psychoemotional state of patients with severe acne on the background of isotretinoin therapy. Vestnik of Dermatology and Venereology. 2015; 91(5):122–127 (In Russ.)]

Информация об авторах

***Антонина Александровна Арсеньева** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>; eLibrary SPIN: 777266; e-mail: a.arsenieva2014@yandex.ru
Павел Евгеньевич Коннов — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6505-7953>; eLibrary SPIN:349555; e-mail: konnoff@yandex.ru
Юрий Алексеевич Токарев — к.э.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9842-8504>; eLibrary SPIN: 8507-2981; e-mail: tokarev_ya@mail.ru

Information about the authors

***Antonina A. Arsenieva** — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; address: 89 Chapaevskaya street, 443099, Samara, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>; eLibrary SPIN: 777266; e-mail: a.arsenieva2014@yandex.ru
Pavel E. Konnov — MD, Cand. Sci. (Med), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6505-7953>; eLibrary SPIN:349555; e-mail: konnoff@yandex.ru
Yuri A. Tokarev — Cand. Sci. (Econ.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9842-8504>; eLibrary SPIN: 8507-2981; e-mail: tokarev_ya@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 24.11.2020

Принята к публикации: 18.12.2020

Дата публикации: 30.12.2020

Submitted: 24.11.2020

Accepted: 18.12.2020

Published: 30.12.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1194>

Себорейный дерматит: сравнительная эффективность стандартной и интермиттирующей наружной терапии

© Васильев-Ступальский Е.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² ГБУЗ Самарской области «Тольяттинский кожно-венерологический диспансер»
445004, Россия, Самарская область, г. Тольятти, Автозаводское шоссе, д. 7

Обоснование. Хронический и рецидивирующий характер себорейного дерматита, его широкая распространенность и многофакторность этиопатогенеза требуют сравнения эффективности различных подходов к терапии.

Цель исследования. В нерандомизированном контролируемом исследовании оценить эффективность стандартной и интермиттирующей терапии с применением топического глюкокортикостероида и пиритиона цинка активированного (крема Скин-кап) в уменьшении выраженности клинических проявлений, продолжительности ремиссии заболевания, комплаентности лечению.

Методы. Проведена оценка эффективности наружной терапии у больных с себорейным дерматитом лица с переходом на волосистую часть головы. У всех обследованных пациентов отмечалось наличие не менее двух эпизодов обострения за год. Назначался мометазона фураат 0,1%, крем 1 раз в сутки наружно в течение 14 дней или пиритион цинка активированный 0,2%, крем (Скин-кап) 2 раза в сутки наружно в течение 14 дней, в дальнейшем 1 раз в сутки 2 раза в неделю в течение 14 дней.

Результаты. Отмечена сопоставимая клиническая эффективность противовоспалительной терапии в краткосрочном периоде с более стойкими результатами интермиттирующей терапии с применением препарата цинка пиритиона активированного (Скин-кап) в долгосрочном периоде.

Заключение. Применение пиритиона цинка активированного, крема (Скин-кап) в качестве интермиттирующей терапии себорейного дерматита лица с переходом на волосистую часть головы позволяет достигнуть стойких результатов. Профиль безопасности препарата позволяет пациентам самостоятельно применять препарат по требованию в случае действия стрессовых факторов, нарушения диеты, без риска развития нежелательных явлений, характерных для топических глюкокортикостероидов, что увеличивает его комплаентность.

Ключевые слова: себорейный дерматит, интермиттирующая терапия, пиритион цинка активированный, Скин-кап.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Васильев-Ступальский Е.А. Себорейный дерматит: сравнительная эффективность стандартной и интермиттирующей наружной терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):56–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1194>

Seborrheic dermatitis: comparative effectiveness of standard and intermittent external therapy

© Evgeny A. Vasiliev-Stupalsky^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia

² State budgetary institution of health care of the Samara region “Togliatti dermatovenerologic dispensary”
Avtozavodskoe hwy., 7, Togliatti, 445004, Russia

Background. The chronic and recurrent nature of seborrheic dermatitis, its wide prevalence and multifactorial etiopathogenesis require a comparison of the effectiveness of different treatment strategies.

Aim. In a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of standard and intermittent therapy with topical corticosteroids and activated zinc pyrithione (Skin-cap cream) in reducing the severity of clinical manifestations, the duration of remission of the disease, and compliance with treatment.

Methods. The effectiveness of external therapy in patients with seborrheic dermatitis of the face and scalp was studied. All the examined patients had at least two episodes of exacerbation per year. Doctor's prescription — Mometasone furoate cream 0.1% 1 time/day externally for 14 days, activated zinc pyrithione (Skin-cap cream) 2 times/day externally for 14 days, further 1 time a day 2 times a week for 14 days.

Results. There was a comparable clinical effectiveness of antiinflammatory therapy in the short term with more stable results of intermittent therapy with the use of (Skin-cap cream) in the long term.

Conclusions. Usage of activated zinc pyrithione (Skin-cap cream) according to the intermittent scheme in the treatment of seborrheic dermatitis of the face with the transition to the scalp is associated with long-term results. Safety of medicine allows to use it pro re nata by patients, e.g., in case of increased stress levels, diet incompliance, with no risks of adverse events, specific to topical corticosteroids, those increases treatment compliance.

Keywords: seborrheic dermatitis, intermittent therapy, zinc pyrithione activated, Skin-cap.

Conflict of interest: the author declares that there is no conflict of interest.

For citation: Vasiliev-Stupalsky EA. Seborrheic dermatitis: comparative effectiveness of standard and intermittent external therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(6):56–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1194>

Обоснование

Себорейный дерматит как хроническое воспалительное заболевание кожи характеризуется рецидивирующим течением и локализацией в областях скопления сальных желез, таких как лицо, волосистая часть головы, верхняя часть туловища, складки [1].

По данным различных исследований, распространенность данного заболевания составляет от 2 до 5% населения в возрасте 20–50 лет [2, 3]. Отмечается 3 возрастных пика заболевания: период новорожденности до 10–12 недель, пубертатный период и взрослое население 30–40 лет [4, 5]. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и у мужчин проявляется более распространенными и обширными высыпаниями. В течении заболевания отмечаются сезонные обострения с улучшением состояния в летний период [2].

Патогенез себорейного дерматита до конца не изучен. По данным многочисленных исследований предполагается, что факторами, влияющими на возникновение заболевания, являются дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* [1, 6], изменения качественного и количественного состава кожного сала, возникающие под влиянием гормональных, нейроэндокринных нарушений (болезнь Паркинсона, травмы головного и спинного мозга), изменения состояния иммунной системы (ВИЧ-инфицированные лица) [7, 8]. Как один из факторов развития рассматривается генетическая предрасположенность [9, 10].

Провоцирующими факторами рецидивов себорейного дерматита могут являться хронические инфекции, перенесенные стрессы, злоупотребление лекарственными препаратами, неправильное питание, несоблюдение личной гигиены, недостаток сна, влияние внешней среды [11, 12]. В результате сочетания ряда факторов происходят изменения функциональной активности сальных желез, что способствует активации липофильных грибов рода *Malassezia* [10, 13].

Характерными клиническими симптомами себорейного дерматита являются воспаление кожи, шелушение, которые могут сопровождаться зудом [14]. Клиническая картина варьирует в зависимости от локализации и тяжести заболевания. На коже лица и туловища высыпания чаще всего представлены в виде ограниченных эритематозных очагов различных размеров и очертаний. Могут присутствовать мелкоузелковые элементы, инфильтрация и шелушение. В складках на фоне эритемы и отека наблюдается мокнутие с образованием болезненных трещин [1, 7]. Клинические проявления на видимых участках кожи и рецидивирующее течение заболевания приводят к ухудшению психоэмоционального состояния пациентов, снижают социальную активность [15] и качество жизни [16], способствуют развитию комплекса неполноценности [11, 17].

По данным различных авторов, наиболее часто локализацией кожного процесса являются лицо (88%) и волосистая часть головы (70%) [18, 19].

Кожа лица преимущественно поражается в области лба, переносицы, носогубных складок, боковых поверхностей носа, заушной области и чаще сочетается с поражением волосистой части головы. Клиническая картина представлена шелушением, гиперемией и небольшой инфильтрацией с образованием эритематозных очагов округлой или кольцевидной формы [1, 20]. Шелушению часто сопутствует зуд, при этом избыточной выработки кожного сала может не наблюдаться [21]. С переходом

воспалительного процесса на волосистую часть головы высыпания характеризуются большими по площади очагами эритемы, инфильтрацией и шелушением, возможно образование корок, мокнутия [7].

Диагноз ставится на основании наличия характерных клинических проявлений. При неоднозначной картине себорейный дерматит дифференцируют с псориазом: шелушение отмечается при обоих заболеваниях, но при себорейном дерматите чешуйки желтоватого цвета, при псориазе — серебристо-белые с положительными симптомами псориатической триады. Для атопического дерматита характерен более выраженный зуд и высыпания в типичных зонах с повышенной сухостью и мелким отрубевидным шелушением [5]. При подозрении на дерматофитию для исключения патологической грибковой флоры проводят исследование лампой Вуда и микроскопические, микологические исследования. По показаниям применяются дополнительные методы обследования: клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, глюкоза крови, бактериологический посев на микрофлору кишечника [22]. Подозрение на аллергический дерматит требует проведения кожных тестов [1].

В связи с широкой распространенностью себорейного дерматита и сложностью его этиопатогенеза выбор эффективной терапии является одной из актуальных проблем современной клинической дерматологии. При выборе тактики лечения учитываются клиническое течение заболевания, его длительность, индивидуальные особенности пациента, наличие сопутствующих заболеваний. Цели назначения наружной терапии — уменьшение выраженности клинических проявлений, устранение сухости или жирности кожи, профилактика вторичного инфицирования, восстановление структуры и барьерных функций эпидермиса [23]. В лечении используются наружные средства с различным механизмом действия: противовоспалительные, противогрибковые, антигистаминные, при вторичном инфицировании — антибактериальные и антисептические [1].

Алгоритмы наружной терапии себорейного дерматита предполагают использование топических глюкокортикостероидных препаратов, эффективность и безопасность которых хорошо известны [14]. Однако при длительном применении могут возникать такие нежелательные явления, как развитие вторичной инфекции, атрофии кожи, что ограничивает длительность их применения на открытых участках кожного покрова, особенно при высыпаниях в области лица [24]. Хронический характер заболевания повышает риск самостоятельного и бесконтрольного применения пациентом наружных глюкокортикостероидов. С другой стороны, стероидофобия может приводить к снижению комплаентности и отсутствию эффекта от лечения, что вызывает неудовлетворенность терапией, ведет к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение [24].

Приверженность местной терапии является ключевой проблемой при хронических дерматозах. При назначении топических средств отдается предпочтение препаратам с высокой эффективностью и безопасностью, удобным в применении (комплаентным), которые возможно длительно использовать на любых участках кожного покрова любой площади, без формирования резистентности к проводимой терапии [5, 25].

Во избежание риска развития нежелательных явлений, характерных для топических кортикостероидов,

используют препараты, действующим веществом которых является активированный пиритион цинка, обладающий выраженным противовоспалительным эффектом в сочетании с противогрибковым и антибактериальным действием. Его клиническая эффективность при псориазе, атопическом дерматите (включая различные типы течения), себорейном дерматите была оценена во многих работах [25, 26]. Цинк как важный элемент для функционирования широкого спектра физиологических функций живых организмов обладает противовоспалительными свойствами [27], что позволяет применять его как для профилактики, так и для лечения воспалительных дерматозов; антиоксидантными свойствами [28]; эпителизирующими свойствами, что способствует заживлению ран; антибактериальными свойствами [29].

Одним из известных и эффективных препаратов цинка, показывающих хорошую эффективность в терапии себорейного дерматита, является препарат Скин-кап, выпускаемый в разных формах. Его системная абсорбция незначительна, что обеспечивает безопасность препарата и возможность применения на лице и в складках кожи [23]. Пиритион цинка обладает противовоспалительной активностью и участвует в процессах регуляции апоптоза клеток воспалительного инфильтрата (проапоптогенное действие), что способствует уменьшению выраженности клинических проявлений дерматозов. Противовоспалительные и антипролиферативные свойства не оказывают негативного действия на нормально делящиеся клетки, препарат не обладает атрофогенным действием, установлена также способность цинка ингибировать выделение гистамина тучными клетками и уменьшать зуд кожи [30, 31].

В последнее время особое внимание уделяется интермиттирующей терапии различных кожных заболеваний. Эффективность интермиттирующей терапии была продемонстрирована при таких хронических дерматозах, как псориаз, себорейный дерматит, атопический дерматит [25, 32, 33]. Данный подход позволяет длительно контролировать течение дерматоза, поддерживать состояние ремиссии, сократить частоту и тяжесть обострений.

Целью проведенного нерандомизированного контролируемого исследования явилась оценка эффективности стандартной и интермиттирующей терапии рецидивирующего себорейного дерматита с применением топического глюкокортикостероида и негормонального противовоспалительного препарата. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с себорейным дерматитом [1] в качестве топического глюкокортикостероида, с учетом выраженности симптомов, был рекомендован препарат мометазона фураат 0,1%, крем. Для интермиттирующей терапии был выбран негормональный противовоспалительный препарат пиритион цинка активированный 0,2%, крем с учетом длительности его применения, локализации высыпаний в области лица с переходом на волосистую часть головы, а также сочетания противовоспалительной и противогрибковой активности в отношении грибов рода *Malassezia*.

Методы

Материал и методы. Под наблюдением находилось 42 пациента в возрасте от 19 до 38 лет с установленным диагнозом себорейный дерматит рецидивирующей формы с локализацией поражений кожи лица в области

лба, переносицы, носогубных складок, заушной области с переходом на волосистую часть головы. У всех пациентов отмечались высыпания в виде очагов эритемы, шелушение, инфильтрация, зуд. Диагноз основывался на типичных клинических проявлениях, данных анамнеза болезни, жалобах пациентов.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 40 лет; продолжительность заболевания не менее 1 года, типичная клиническая картина заболевания; наличие не менее двух обострений дерматоза за год; отсутствие стойких клинических ремиссий после ранее проводимого лечения, наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения: наличие в анамнезе аллергических реакций и индивидуальной непереносимости компонентов, входящих в состав применяемых препаратов; пациенты с тяжелыми формами заболевания; пациенты, нуждающиеся в проведении системной кортикостероидной и антибактериальной терапии; пациенты, использующие системные биологические препараты; наличие в анамнезе тяжелых сопутствующих заболеваний; беременность, период лактации.

Пациенты были разделены на две статистически сопоставимые группы по 21 пациенту в каждой. Группы не различались по возрасту, полу, диагнозу, клинической форме и длительности заболевания. Перед включением в наблюдение проводилось изучение анамнеза (демографические данные, сведения о сопутствующих заболеваниях и о сопутствующей терапии), оценка общих показателей (ЧСС, АД, температура тела), физикальное обследование. До назначения терапии оценивались объективные и субъективные симптомы заболевания (эритематозные очаги, инфильтрация и образование корок, шелушение, зуд). У всех обследованных пациентов отмечалось наличие не менее двух эпизодов обострения за год, отсутствовали значимые различия в выраженности клинических проявлений.

Степень выраженности клинических симптомов определялась по 3-балльной системе: минимальная, средняя, максимальная, 0 баллов — отсутствие проявлений.

Основными субъективными симптомами себорейного дерматита с локализацией на лице с переходом на волосистую часть головы у пациентов 1-й группы являлись: эритема — у 21 (100%) пациента, зуд — у 14 (66,6%), шелушение — у 15 (71,4%), инфильтрация — у 9 (42,8%). Во 2-й группе предъявляли жалобы на зуд — 13 (61,9%) пациентов, на шелушение — 14 (66,6%), инфильтрация наблюдалась у 10 (47,6%) пациентов, эритема — у 21 (100%) пациента. Степень выраженности клинических проявлений у пациентов обеих групп до начала терапии достоверно не различалась, в основном наблюдалась максимальная и средняя выраженность симптомов.

Наличие клинических симптомов у 1-й и 2-й групп отражено на рис. 1.

Все пациенты получали только наружную терапию. Пациентам 1-й группы назначался мометазона фураат 0,1%, крем 1 раз в сутки наружно в течение 14 дней. Пациентам 2-й группы — пиритион цинка активированный 0,2%, крем (Скин-кап) 2 раза в сутки наружно в течение 14 дней, далее по интермиттирующей схеме 1 раз в сутки 2 раза в неделю в течение 14 дней. Тонкий слой крема наносился на пораженные участки кожи.

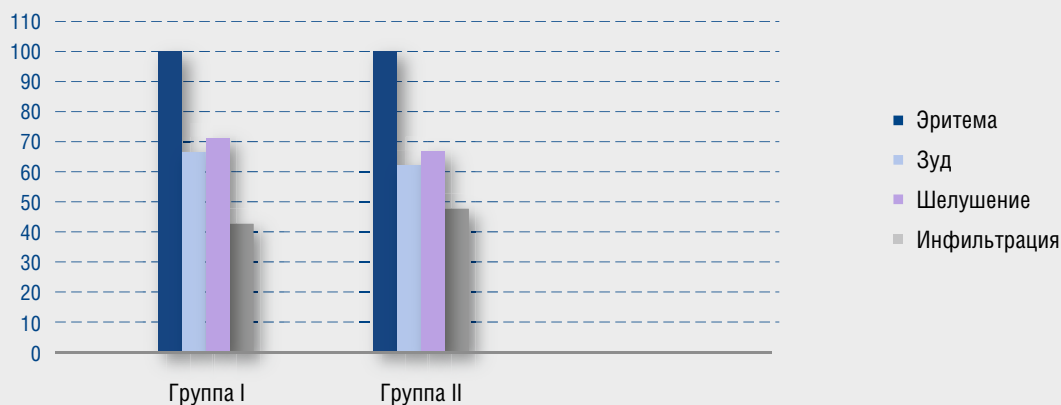


Рис. 1. Клинические проявления себорейного дерматита у обследованных пациентов, %

Fig. 1. Clinical manifestations of seborrheic dermatitis in the examined patients, %

Контроль эффективности наружной терапии осуществлялся на 14-й и 28-й день после начала лечения в соответствии с критериями (отсутствие и уменьшение клинических проявлений). Окончательный результат оценивался через 3 месяца от начала терапии. В ходе наблюдения пациентам проводилось обследование, включавшее осмотр кожных покровов и определение признаков (симптомов) по совокупности показателей, фиксирование любых нежелательных явлений с момента последнего визита.

Результаты

Согласно полученным данным, у пациентов 1-й группы по результатам наружного применения мометазона фууроата 0,1%, крема на 14-й день контроля клиническое излечение отмечено у 95,2% (20) пациентов, симптомы себорейного дерматита в виде эритемы средней степени выраженности и минимальной инфильтрации наблюдались у 1 пациента (4,7%).

Во 2-й группе отсутствие симптомов заболевания отмечено у 71,4% (15) пациентов. Клинические проявления сохранялись у 6 пациентов (25,8%), при этом их интенсивность в целом была снижена до средней степени выраженности:

эритема у 5 пациентов — 2 балла, у 1 пациента — 1 балл; зуд у 4 пациентов — 2 балла, у 2 пациентов — 1 балл; проявление шелушения и инфильтрации оценивалось как 2 балла. Терапия пациентов 2-й группы была продолжена по интермиттирующей схеме: пиритион цинка активированный 0,2%, крем (Скин-кап) 1 раз в сутки наружно 2 раза в неделю в течение 14 дней.

По данным наблюдения, на 28-й день у пациентов 1-й группы после краткосрочного применения топического глюкокортикостероида мометазона фууроата 0,1%, крема показатели клинических проявлений достоверно не изменились, эффективность терапии составила 90,5% (19) пациентов, у 2 пациентов отмечено возобновление клинических проявлений в виде эритемы (2 балла), зуда (1 балл) и шелушения (2 балла).

Во 2-й группе на фоне длительного курса применения пиритиона цинка активированного 0,2%, крема отсутствие симптомов заболевания наблюдалось у 95,2% пациентов, у 1 пациента (4,7%) сохранялись симптомы заболевания в виде эритемы (1 балл), зуда (1 балл) и шелушения (1 балл).

Динамика клинических симптомов у 1-й и 2-й групп отражена на рис. 2 и 3.

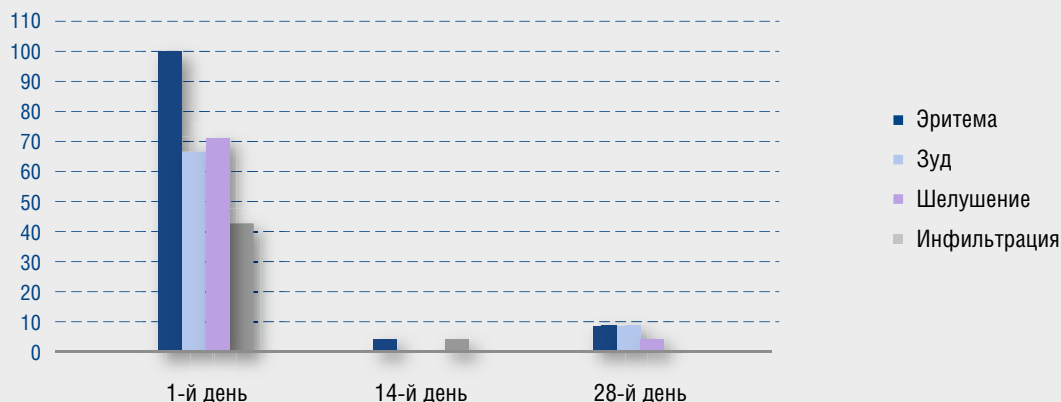


Рис. 2. Динамика клинических симптомов пациентов 1-й группы, %

Fig. 2. Dynamics of clinical symptoms in group 1 patients, %

По результатам оценки терапии, проведенной через 3 месяца, у пациентов 1-й группы, получавших лечение по стандартной схеме препаратом мометазона фураат 0,1%, крем, клиническое излечение сохранялось у 76,2% (16) пациентов, симптомы заболевания возобновились у 5 пациентов (23,8%). При этом степень выраженности эритемы у 2 пациентов составила 3 балла, у 3 пациентов — 2 балла; степень выраженности зуда колебалась от 1 до 3 баллов; шелушение и инфильтрация составляли 2 балла.

Во 2-й группе пациентов на фоне длительного курса терапии с применением пиритиона цинка активированного 0,2%, крема (Скин-кап) по интермиттирующей схеме клиническое выздоровление составило 85,7% (18) пациентов, проявление клинических симптомов отмечено у 14,2% (3) пациентов, степень выраженности эритемы, зуда и шелушения составляла от 1 до 2 баллов. Нежелательные явления не выявлены.

Результаты наблюдения пациентов 1-й и 2-й групп представлены на рис. 4.

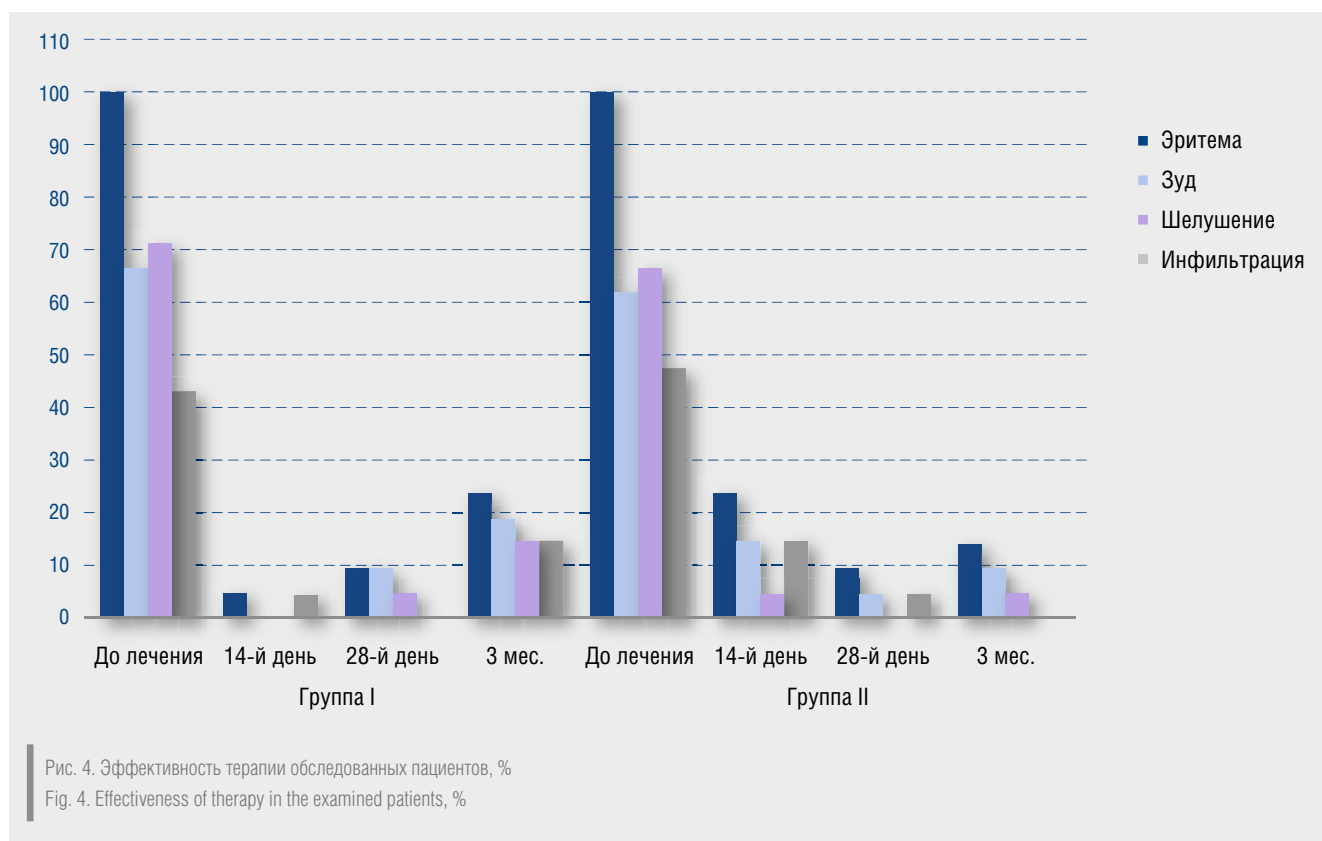
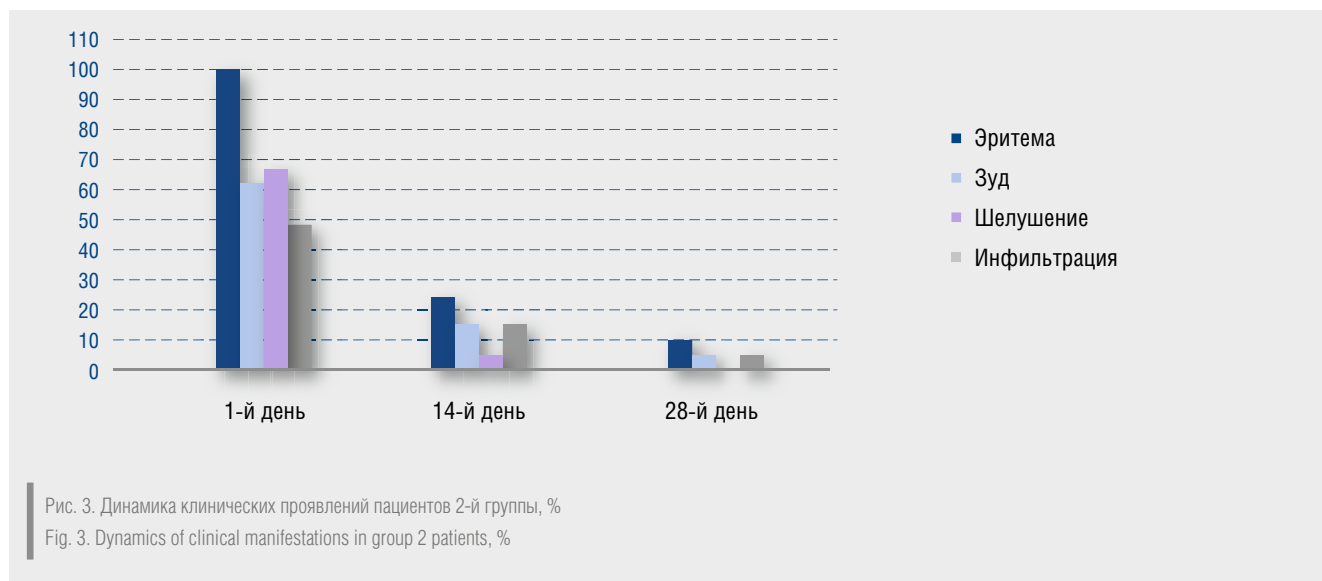




Рис. 5. Себорейный дерматит: а — до лечения; б — через 3 месяца от начала лечения
 Fig. 5. Seborrheic dermatitis: a — before treatment; b — 3 months after the start of treatment

Обсуждение

В ходе проведенного наблюдения применения топического глюкокортикостероида мометазона фууроата 0,1%, крема по стандартной схеме и интермиттирующей терапии с применением пиритиона цинка активированного 0,2%, крема (Скин-кап) в лечении себорейного дерматита с локализацией на лице с переходом на волосистую часть головы установлено, что оба препарата эффективны в краткосрочном периоде, положительные результаты по истечении 14 дней наблюдения достигнуты в обеих группах. Достоверных различий в наступлении клинического улучшения не выявлено. Однако в долгосрочном периоде интермиттирующая терапия продемонстрировала более стойкие результаты — через 3 месяца наблюдения в группе пациентов, получавших пиритион цинка активированный 0,2%, крем, интенсивность эритемы, зуда и шелушения была ниже, инфильтрация отсутствовала. Таким образом, применение пиритиона цинка активированного 0,2%, крема (Скин-кап) приводит к подавлению воспалительного процесса в коже, сравнимому по эффективности с топическим глюкокортикостероидом (рис. 5). Применение препарата пиритиона цинка активированного в качестве интермиттирующей терапии позволит осуществлять контроль заболевания и снизить интенсивность дальнейших обострений себорейного дерматита.

Ограничением данного исследования является малый объем выборки, однако полученные результаты демонстрируют необходимость проведения дальнейших, более масштабных исследований для оценки различных схем интермиттирующей терапии себорейного дерматита.

Заключение

Несомненное преимущество пиритиона цинка активированного, крема (Скин-кап) — высокая противовоспалительная активность, сопоставимая с действием топического глюкокортикостероида, и безопасность, что позволяет использовать один препарат как для купирования обострения себорейного дерматита на чувствительных участках кожи, так и дальнейшего применения по интермиттирующей схеме, повышая приверженность к терапии.

Возможность применения препарата Скин-кап по интермиттирующей схеме приводит к достижению стойких результатов и в дальнейшем позволяет пациентам самостоятельно применять препарат по требованию в случае действия стрессовых факторов, нарушения диеты, без риска развития нежелательных явлений, характерных для топических глюкокортикостероидов. ■

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016;768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Delovoj ekspress, 2016;768 p. (In Russ.)]

2. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти; Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008;736. [European Handbook of Dermatological Treatments edited by Katsambas AD, Lotti TM. M.: MEDpress-inform, 2008;736 (In Russ.)]

3. Gupta AK, Kogan N. Seborrheic dermatitis: current treatment practices. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:8:1755–1765.
4. Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva M, Paus R. Seborrheic dermatitis — Looking beyond Malassezia. *Exp Dermatol*. 2019;28(9):991–1001. doi: 10.1111/exd.14006
5. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш. и др. Себорейный дерматит: патогенетические аспекты, клинические формы и терапия больных. *Лечащий врач*. 2019;8:48–51. [Yusupova LA, Yunusova EI, Garaeva ZSh, et al. Seborrheic dermatitis: pathogenic aspects, clinical forms and treatment of patients. *Lechaschii vrach*. 2019;8:48–51 (In Russ.)]
6. Gupta AK, Madzia SE, Batra R. Etiology and management of seborrheic dermatitis. *Dermatology*. 2004;208:89–93.
7. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(1):13–26. doi:10.1111/j.1468-3083.2004.00693.x
8. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):343–351. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.01.001
9. Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(4):451–458. [Polonskaya AS, Shatokhina EA, Kruglova LS. Seborrheic dermatitis: actual ideas of the etiology, pathogenesis and treatment approaches. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(4):451–458 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019041451
10. Невозинская З.А., Данилин И.Е., Корсунская И.М. и др. Себорейный дерматит у больных с психоневрологическими расстройствами. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(6):138–142. [Nevozinskaya ZA, Danilin IE, Korsunskaya IM, et al. Seborrheic dermatitis in patients with psychoneurological disorders. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(6):138–142 (In Russ.)]
11. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013;6:100–116. [Khlebnikova AN, Petrunin DD. The biologic role of zinc and it's usage in practical dermatology. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013;6:100–116 (In Russ.)]
12. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Invest Dermatol*. 2015;3(2):10. doi: 10.13188/2373-1044.1000019
13. Bukvic Moks Z, Kralj M, Basta-Juzbasic A, Lakos Jukic I. Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2012;20(2):98-104.
14. Клиническая дерматовенерология: руководство. В 2 томах. Том 2. ГЭОТАР-Медиа / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. 2009. Глава 16. Болезни волос, сальных и потовых желез. С. 469–475. [Clinical dermatovenerology: a guide. In 2 volumes. Vol. 2. GEOTAR-Media / Edited by Skripkin UK, Butov US. 2009. Chapter 16. Diseases of the hair, sebaceous and sweat glands. P. 469–475 (In Russ.)]
15. Manuel F, Ranganathan S. A new postulate on two stages of dandruff: a clinical perspective. *Int J Trichology*. 2011;3(1):3–6. doi:10.4103/0974-7753.82117
16. Монахов С.А. Современный подход к терапии себорейного дерматита. *Consilium medicum. Дерматология*. 2010;(1):7-9. [Monahov SA. Modern approach to the treatment of seborrheic dermatitis. *Consilium medicum. Dermatology*. 2010;(1):7-9 (In Russ.)]
17. Maietta G, Fornaro P, Rongioletti F, Rebora A. Patients with mood depression have a high prevalence of seborrheic dermatitis. *Acta Derm. Venereol*. 1990;70:432–434. doi: 10.2340/0001555570432434
18. Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Катранова Д.Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: современные представления об этиологии, патогенезе и терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013;6:132–138. [Belousova TA, Goryachkina MA, Katranova DG. Seborrheic scalp dermatitis: current concepts of its etiology, pathogenesis and therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013;6:132–138 (In Russ.)]
19. Peyri J, Leonart M. Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis. *Acta Dermosifil* 2007;98:476–482.
20. Круглова Л.С., Жукова О.В., Пониц Е.С., Бабушкин А.М. Дифференцированный подход к терапии себорейного дерматита с локализацией на волосистой части головы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;(6):74–80. [Kruglova LS, Zhukova OV, Ponich ES, Babushkin AM. The differentiated approach to treatment of seborrheic dermatitis localized on the scalp. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;6:74–80 (In Russ.)]
21. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Руководство по дерматокосметологии под редакцией Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского. СПб.: Фолиант, 2008. [Araviyskaya ER, Sokolovskiy EV. Textbook of Dermatocosmetology edited by Araviyskaya ER, Sokolovskiy EV. SBB; Foliant, 2008 (In Russ.)]
22. Храмова Т.Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: от диагностики к лечению. Иркутск: ГБОУ ВПО ИГМУ МЗ РФ, 2016;46. [Hramova TG. Seborrheic dermatitis of the scalp: from diagnosis to treatment. Irkutsk: GBOU VPO IG MU MOH RF, 2016;46 (In Russ.)]
23. Позднякова О.Н. Местная терапия себореи и себорейного дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005;5:45–47. [Pozdnykova ON. Local therapy of seborrhea and seborrheal dermatitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2005;5:45–47 (In Russ.)]
24. Das A, Panda S. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian J Dermatol*. 2017;62(3):237–250. doi:10.4103/ijid.IJD_169_17 doi: 10.25208/vdv1119
25. Панюкова С.В., Пирюзян А.Л., Корсунская И.М. Себорейный дерматит: как помочь пациенту. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):46–48. [Paniukova SV, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Seborrheic dermatitis: how to help the patient. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):46–48 (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2020.7.200314
26. Кубанова А.А. Активированный пиритион цинка (Скин-кап) в лечении легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза. Результаты рандомизированного, плацебо контролируемого исследования АНТРАЦИТ. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2008;(1):59–65. [Kubanova AA. Activated zinc pyrithione (Skin-cap) in the treatment of mild-to-moderate plaque type psoriasis. The results of a randomized, placebo-controlled trial ANTRATSIT. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2008;1:59–65 (In Russ.)]
27. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, et al. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surfaceexpression by keratinocytes. *Eur J Dermatol*. 2007;17(6):492–496.
28. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnel SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 2002;41:606–611.
29. Lansdown AB, Mirastschijski U., Stubbs N, et al. Zinc in wound healing: theoretical, experimental and clinical aspects. *Wound Repair Regen* 2007;15(1):2–16.
30. Фассахов Р.С. Пиритион цинка в комплексной терапии atopического дерматита: патогенетическое обоснование и результаты исследований. *Медицинский совет*. 2017;20:171–176. [Fassakhov RS. Zinc pyrithione in the treatment of atopic dermatitis: pathogenetic justification and research results. *Medical advice*. 2017; 20:171–176 (In Russ.)]
31. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;97(2):64–70. [Zhukov AS, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Comparative study of anti-inflammatory activity of zinc pyrition on a psoriasis laboratory model. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;97(2):64–70 (In Russ.)]
32. Круглова Л.С., Петрунин Д.Д. Влияние наружной противовоспалительной терапии на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Оптимизация схем лечения atopического

дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(4):73–82. doi:10.25208/0042-4609-2018-94-4-73-82. [Kruglova LS, Petrunin DD. Effect of topical anti-inflammatory therapy on the morphofunctional characteristics of the epidermal barrier. Optimization of treatment regimens for atopic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(4):73–82. doi:10.25208/0042-4609-2018-94-4-73-82 (In Russ.)]

33. Круглова Л.С., Турбовская С.Н., Хотко А.А. Псориаз волосяной части головы — актуальные вопросы диагностики и терапии. Фарматека. 2018;(5):35–42. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s5.35-42>. [Kruglova LS, Turbovskaya SN, Chotko AA. Scalp psoriasis—current matters of diagnosis and therapy. Pharmateca. 2018;94(4):73–82. doi:10.25208/0042-4609-2018-94-4-73-82 (In Russ.)]

Информация об авторе

Евгений Александрович Васильев-Ступальский — к.м.н., ассистент; адрес: Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1013-7855>; eLibrary SPIN: 1732-2847; e-mail: vsea@inbox.ru

Information about the author

Evgeny A. Vasiliev-Stupalsky — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant lecturer; address: 89 Chapaevskaya street, 443099, Samara, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1013-7855>; eLibrary SPIN: 1732-2847; e-mail: vsea@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 27.11.2020
Принята к публикации: 17.12.2020
Дата публикации: 30.12.2020

Submitted: 27.11.2020
Accepted: 17.12.2020
Published: 30.12.2020

План научно-практических мероприятий РОДVK на 2021 год

 г. Тула 26 марта

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа. Организуетея Тульским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Самара 16 апреля

X Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области. Организуетея Самарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Саратов 27-28 мая

VIII Научно-практическая конференция дерматовенерологов "Тригорьевские чтения". Организуетея Саратовским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Нальчик 11 июня

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа. Организуетея Кабардино-Балкарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Москва 7-10 сентября

XX Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Организуетея Российским обществом дерматовенерологов и косметологов.

 г. Севастополь 1 октября

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма. Организуетея региональными отделениями Российского общества дерматовенерологов и косметологов в г. Севастополь и Республики Крым.

 г. Новосибирск 21-22 октября

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа. Организуетея Новосибирским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Санкт-Петербург 28-30 октября

XV Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов "Санкт-Петербургские дерматологические чтения". Организуетея Санкт-Петербургским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Казань 18-19 ноября

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Организуетея региональным отделением Республики Татарстан Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
