



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 97, 2021, № 2  
Vol. 97, 2021, No. 2

[www.vestnikdv.ru/jour](http://www.vestnikdv.ru/jour)



## План научно-практических мероприятий РОДVK на 2021 год

г. Тула 26 марта

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

---

г. Самара 16 апреля

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

---

г. Саратов 27-28 мая

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

---

г. Нальчик 11 июня

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

---

г. Москва 7-10 сентября

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

---

г. Севастополь 1 октября

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма. Организуется 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. Организуется 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". Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

---

г. Казань 18-19 ноября

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

---

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал  
Т. 97, № 2, 2021



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](mailto:vestnik@cnikvi.ru)  
[www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru)

#### Менеджер по рекламе

Ершова Е. А.  
Тел.: (499) 785-20-21  
E-mail: [ershova@cnikvi.ru](mailto: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)  
Andris Rubins (Латвия)  
Jacek Szepietowski (Польша)  
Jerry Tan (Канада)  
Torello Lotti (Италия)

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](http://www.vestnikdv.ru) и сайте Научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://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. 97, No. 2, 2021



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)  
Andris Rubins (Latvia)  
Jacek Szepietowski (Poland)  
Jerry Tan (Canada)  
Torello Lotti (Italy)

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](http://www.vestnikdv.ru) and on the website of the Scientific Online Library. Please visit [www.elibrary.ru](http://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

САМЦОВ А.В., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., ТЕПЛЮК Н.П.,  
БЕЛОУСОВА И.Э., КОХАН М.М., МАТУШЕВСКАЯ Е.В.  
К вопросу о классификации пузырчатки

ХИСМАТУЛЛИНА З.Р., КОРЕШКОВА К.М.  
Роль поражения эндотелия и дислипидемий в развитии  
кардиоваскулярной патологии при псориатическом артрите

КАТУНИН Г.Л., ПЛАХОВА К.И., АБУДУЕВ Н.К., ВАСИЛЬЕВ М.М.  
Цефтриаксон в лечении больных сифилисом

## НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПАТРУШЕВ А.В., САМЦОВ А.В., СУХАРЕВ А.В.  
Особенности цитокинового профиля и результативность санации  
очагов хронической инфекции у больных псориазом

ПОНОМАРЕВ И.Г., ШАКИНА Л.Д., ТОПЧИЙ С.Б., КЛЮЧАРЕВА С.В.,  
ПУШКАРЕВА А.Е.  
Лечение пиогенной гранулемы излучением лазера на парах меди

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

СОКОЛОВСКИЙ Е.В., КОХАН М.М.  
Доказательные аспекты терапии псориаза гениталий  
с использованием генно-инженерной биологической терапии

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КРАСНОВА Н.В., ГИМАЛИЕВА Г.Г., СИНИЦЫНА Л.Г.  
Клинический случай туберозного склероза

ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

ЖУКОВ А.С., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., САМЦОВ А.В.  
Перспективные направления топической терапии больных псориазом

## REVIEW

ALEXEY V. SAMTSOV, EVGENY V. SOKOLOVSKIY,  
NATALIA P. TEPLYUK, IRENA E. BELOUSOVA, MUZA M. KOKHAN,  
ELENA V. MATUSHEVSKAYA  
Revisiting the question of pemphigus classification

ZAREMA R. KHISMATULLINA, KSENIA M. KORESHKOVA  
The role of endothelial damage and dyslipidemia in the  
development of cardiovascular pathology in psoriatic arthritis

GEORGIY L. KATUNIN, XENIA I. PLAKHOVA,  
NAZIRBEK K. ABUDUEV, MICHAEL M. VASILIEV  
Ceftriaxone treatment of syphilis

## ORIGINAL STUDIES

ALEXANDER V. PATRUSHEV, ALEXEY V. SAMTSOV,  
ALEXEY V. SOUKHAREV  
Features of the cytokine profile and the effectiveness of  
radical treatment of focal infection in patients with psoriasis

IGOR V. PONOMAREV, LYUDMILA D. SHAKINA,  
SERGEY B. TOPCHIY, SVETLANA V. KLUCHAREVA,  
ALEXANDRA E. PUSHKAREVA  
Treatment of pyogenic granuloma with copper vapor laser radiation

## GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

EVGENY V. SOKOLOVSKIY, MUZA M. KOKHAN  
Clinical evidence of therapy for genital psoriasis by biologic agents

## CLINICAL CASE REPORTS

NADEZHDA V. KRASNOVA, GELIYA G. GIMALIEVA,  
LARISA G. SINITSYNA  
Case report on tuberous sclerosis

DRUG TREATMENT  
IN DERMATOVENEROLOGY

ALEXANDER S. ZHUKOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV,  
ALEXEY V. SAMTSOV  
Perspective trends of topical therapy of patients with psoriasis

9

16

23

32

41

50

56

61



# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2021 года

Подписку на журнал  
можно оформить на сайтах:

- [www.akc.ru](http://www.akc.ru)
- [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

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

Подписной  
индекс:

**E33098**

## Комментарий редакции

*В статье представлены результаты обсуждения в рамках рабочей группы по классификации пузырчатки Комитета Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) по классификациям в дерматовенерологии. Группа была создана в 2020 г. для решения возникающих вопросов по разработке клинических классификаций дерматозов и ИППП, изменению и внесению дополнений в существующие классификации, по соотношению клинических классификаций и международной статистической классификации МКБ, а также иных вопросов, касающихся клинических классификаций в дерматовенерологии.*

*Основанием для выбора направления работы был рейтинговый анализ результатов опроса членов Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии, определивший перечень актуальных нозологий и порядок работы над ними. В список дерматозов для первоочередной работы включены васкулиты кожи, пузырчатка, токсидермии, псориаз, дерматит атопический, акне, герпетиформный дерматит Дюринга. Общий список дерматозов, по которым признано целесообразным проводить работу, включает более 30 нозологий. РОДВК предлагает как членам РОДВК, так и заинтересованным в такой работе членам других профессиональных сообществ присоединиться к обсуждению. Такая совместная работа может проводиться в рамках рабочих групп, научно-практических мероприятий РОДВК, дискуссий в профессиональных медицинских журналах.*

*Данная статья — первая в серии публикаций по классификациям в дерматовенерологии, которые планируются в нашем журнале.*

Редакция журнала  
«Вестник дерматологии и венерологии»

<https://doi.org/10.25208/vdv1216>

## К вопросу о классификации пузырчатки

© Самцов А.В.<sup>1\*</sup>, Соколовский Е.В.<sup>2</sup>, Теплюк Н.П.<sup>3</sup>, Белоусова И.Э.<sup>1</sup>, Кохан М.М.<sup>4</sup>, Матушевская Е.В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

119991, Россия, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

<sup>4</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии

620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

<sup>5</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА

125371, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

Анализ различных классификаций пузырчатки показывает, что принципиальных различий между ними нет, основные отличия связаны с использованием различной терминологии в обозначении некоторых форм пузырчатки, наличием или отсутствием тех или иных подтипов в классификациях. Авторы предлагают использовать в клинической работе врачей дерматовенерологов, в учебных и научных целях, при разработке клинических рекомендаций следующую классификацию пузырчатки: 1) вульгарная пузырчатка (1.1. Вегетирующая пузырчатка); 2) листовидная пузырчатка (2.1. Эндемичная пузырчатка (*Fogo selvagem*), 2.2. Эритематозная пузырчатка (*Senear — Usher*)); 3) герпетиформная пузырчатка; 4) паранеопластическая пузырчатка; 5) IgA-пузырчатка (5.1. Субкорнеальный пустулезный дерматоз, 5.2. Внутриэпидермальный нейтрофильный дерматоз).

**Ключевые слова:** пузырчатка, классификация, патофизиология.

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

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Самцов А.В., Соколовский Е.В., Теплюк Н.П., Белоусова И.Э., Кохан М.М., Матушевская Е.В. К вопросу о классификации пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):09–15. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1216>



# R

## Revisiting the question of pemphigus classification

© Alexey V. Samtsov<sup>1\*</sup>, Evgeny V. Sokolovskiy<sup>2</sup>, Natalia P. Teplyuk<sup>3</sup>, Irena E. Belousova<sup>1</sup>, Muza M. Kokhan<sup>4</sup>, Elena V. Matushevskaya<sup>5</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy  
Akademika Lebedeva str., 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg  
Lev Tolstoy str., 6–8, 197022, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Sechenov University  
Trubetskaya str., 8–2, 119991, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Ural Scientific Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology  
Shcherbakova str., 8, 620076, Ekaterinburg, Russia

<sup>5</sup> Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia  
Volokolamskoe hwy, 91, 125371, Moscow, Russia

Analysis of various classifications of pemphigus shows that there are no fundamental differences between them. The main distinctions consist in use of diverse terms in naming of some forms of pemphigus and in inclusion or exclusion of certain subtypes from the classifications. Authors propose to use the following classification in the dermatological clinical practice, for educational and scientific purposes and for clinical guidelines: 1) pemphigus vulgaris (1.1. Pemphigus vegetans); 2) pemphigus foliaceus (2.1. Pemphigus endemic (Fogo selvagem), 2.2. Pemphigus erythematosus (Senear — Usher)); 3) herpetiform pemphigus; 4) paraneoplastic pemphigus; 5) IgA pemphigus (5.1. Subcorneal pustular dermatosis, 5.2. Intraepidermal neutrophilic dermatosis).

**Keywords:** pemphigus, classification, pathophysiology.

**Conflict of interest:** the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Samtsov AV, Sokolovskiy EV, Teplyuk NP, Belousova IE, Kokhan MM, Matushevskaya EV. Revisiting the question of pemphigus classification. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(2):09–15.  
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1216>

■ Пемфигус (пузырчатка) представляет собой группу аутоиммунных буллезных дерматозов, характеризующихся вялыми пузырями на слизистых оболочках и/или коже, которые могут приводить к летальному исходу [1]. Патофизиология пузырчатки в настоящее время рассматривается как процесс образования патогенных аутоантител (обычно класса IgG, реже IgA), направленных против различных белков десмосом кератиноцитов — десмоглеинов, десмоколлинов, плакинов, а соединение аутоантител с компонентами десмосом нарушает внутриэпидермальную адгезию, приводя к акантолизу и образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках, при этом активность заболевания тесно коррелирует с уровнем аутоантител в сыворотке крови [2, 3].

Современные представления о пемфигусе начали формироваться в 1953 г. с опубликования книги W. Lever "Pemphigus" [4]. Автор впервые дифференцировал на основании клинико-гистологических критериев буллезный пемфигоид и вульгарный пемфигус. В дальнейшем W. Lever на основании гистологических данных выделил две формы пузырчатки в зависимости от уровня акантолиза — листовидную и ее вариант — себорейную, а также вульгарную и ее вариант — вегетирующую.

В 1975 г. S. Jablonska и соавт. впервые описали герпетиформную пузырчатку. Герпетиформная пузырчатка — редкий вариант пемфигуса, характеризующийся сочетанием клинической картины герпетиформного дерматита и иммунопатологических признаков листовидной или вульгарной пузырчатки [5].

В 1982 г. D. Wallach и соавт. выделили IgA пемфигус как самостоятельное заболевание [6]. IgA пемфигус представляет собой группу аутоиммунных интраэпидермальных буллезных дерматозов, характеризующихся везикулопустулезными высыпаниями, нейтрофильной инфильтрацией, акантолизом и циркулирующими аутоантителами против поверхности клеток эпидермиса [7]. В настоящее время выделяют два типа IgA пемфигуса: субкорнеальный пустулезный дерматоз (СПД) и интраэпидермальный нейтрофильный дерматоз (ИНД) [7].

В 1990 г. G. Anhalt и соавт. впервые ввели термин «паранеопластическая пузырчатка» [8]. Паранеопластическая пузырчатка относится к группе аутоиммунных буллезных дерматозов и характеризуется поражением слизистых оболочек, полиморфными высыпаниями на коже и наличием опухоли внутренних органов [8, 9].

Все перечисленные выше дерматозы в настоящее время относятся к пузырчатке, несмотря на то что различаются по патогенезу и клинической картине. Это объясняет наличие разнообразных классификаций, наиболее известные из которых за последние 10 лет мы приводим ниже.

В 2010 г. в многотомном руководстве "Rook's Textbook of Dermatology" F. Wojnarowska и V. A. Venning предложили следующую классификацию пузырчатки [10]:

#### **Вульгарная пузырчатка**

*Вариант:* вегетирующая пузырчатка

#### **Листовидная пузырчатка**

*Вариант:* герпетиформная пузырчатка

*Вариант:* эритематозная пузырчатка

#### **Индукцированная пузырчатка**

#### **Внутриклеточный IgA-дерматоз**

#### **Паранеопластическая пузырчатка**

В 2012 г. в монографии А. В. Самцова и И. Э. Белоусовой герпетиформная пузырчатка выделена как самостоятельная форма, а лекарственно-индуцированная пузырчатка отсутствует [11]:

#### **1. Вульгарная пузырчатка**

1.1. Вегетирующая пузырчатка (локализованная форма)

#### **2. Листовидная пузырчатка**

2.1. Эритематозная пузырчатка (локализованная форма)

2.2. Бразильская пузырчатка (Fogo selvagem) (эндемичная форма)

#### **3. Герпетиформная пузырчатка**

#### **4. IgA-пузырчатка**

#### **5. Паранеопластическая пузырчатка**

В 2015 г. в классификации, опубликованной в Европейском руководстве, выделили два типа IgA-пузырчатки [12]:

#### **Пузырчатка вульгарная**

#### **Пузырчатка вегетирующая**

Neumann-тип, характеризующийся периорифициальными папилломами

Halloreaux-тип, характеризующийся пустулами преимущественно в крупных складках

#### **Пузырчатка листовидная**

Пузырчатка эритематозная

Пузырчатка листовидная эндемичная

#### **Пузырчатка паранеопластическая / паранеопластический аутоиммунный синдром**

#### **IgA-пузырчатка**

Субкорнеальный пустулезный дерматоз

Интраэпидермальный нейтрофильный дерматоз

В 2016 г. была предложена наиболее развернутая классификация пузырчатки, в которой впервые выделили слизистый и слизисто-кожный типы вульгарной пузырчатки [13]:

#### **Пузырчатка вульгарная**

Слизистый тип

Слизисто-кожный тип

#### **Пузырчатка вегетирующая**

Neumann-тип

Halloreaux-тип

#### **Пузырчатка листовидная**

Пузырчатка эндемичная

Локализованная форма

Генерализованная форма

#### **Пузырчатка эритематозная**

#### **Пузырчатка паранеопластическая / паранеопластический аутоиммунный синдром**

#### **IgA-пузырчатка**

Субкорнеальный пустулезный дерматоз

Интраэпидермальный нейтрофильный дерматоз

#### **Пузырчатка лекарственно-индуцированная**

#### **Пузырчатка паранеопластическая**

В 2016 г. Н. В. Махнева, Н. П. Теплюк, Л. В. Белецкая в монографии «Аутоиммунная пузырчатка (от истоков развития до наших дней)» определили герпетиформную пузырчатку как вариант вульгарной пузырчатки [14]:

#### **1. Вульгарная пузырчатка**

1.1. Вегетирующая пузырчатка

1.2. Герпетиформная пузырчатка

## 2. Листовидная пузырчатка

2.1. Эндемичная Бразильская пузырчатка (*Fogo selvagem*)

2.2. Эритематозная пузырчатка (*Senear — Usher*)

## 3. Паранеопластическая пузырчатка

## 4. Лекарственно-индуцированная пузырчатка

## 5. IgA-зависимая пузырчатка

5.1. Субкорнеальный пустулез

5.2. Внутриэпидермальный нейтрофильный дерматоз

Члены рабочей группы сознательно не рассматривали и не проводили анализа форм пузырчатки, указанных в Международной классификации болезней (МКБ), так как последняя является не клинической, а международной статистической классификацией. В России МКБ принята как единый нормативный документ для учета заболеваемости, причин обращений населения в медицинские учреждения всех ведомств, причин смерти. МКБ является нормативным документом, обеспечивающим единство методических подходов и международную сопоставимость материалов — это опубликовано в преамбуле к действующей на территории России МКБ 10. Все это определяет ее значение и область использования. К сожалению, МКБ не отражает всего многообразия и возможных соотношений клинических ситуаций и диагнозов у пациента, именно поэтому во всем мире используются и будут применяться в клинической практике клинические классификации болезней и состояний, а их статистический учет будет проводиться с учетом принципов МКБ. Для облегчения работы врачей-дерматовенерологов мы приводим в таблице коды МКБ 10 и МКБ 11 (будет введена в действие в ближайšie годы), по которым проводится учет различных форм пузырчатки.

Анализ классификаций пузырчатки свидетельствует о том, что принципиальных различий между ними нет. Вместе с тем обращает на себя внимание различ-

ная терминология некоторых форм пузырчатки, наличие или отсутствие тех или иных подтипов в классификациях. Это послужило основанием для обсуждения данной проблемы с целью создания единой отечественной классификации пузырчатки.

У экспертов возникли следующие вопросы, на которые после обстоятельного обсуждения были даны ответы.

1. Следует ли рассматривать вегетирующую пузырчатку как ограниченный вариант вульгарной пузырчатки или как самостоятельную форму с учетом различной клинической картины?

В подавляющем большинстве классификаций вегетирующая пузырчатка рассматривается как вариант вульгарной пузырчатки, поскольку различия в клинической картине объясняются интертригинозной локализацией. К тому же в обоих случаях выявляются аутоантитела к десмоглеину-3.

2. Целесообразно ли выделять две формы вегетирующей пузырчатки?

Мы не классифицировали вегетирующую пузырчатку по следующим соображениям. Вегетирующая пузырчатка (пиодермия) Hallopeau, по мнению некоторых авторов, по клинике напоминает вегетирующую пузырчатку Neumann с той лишь разницей, что в данном случае первичный морфологический элемент кожной сыпи представлен пустулой, а не пузырьком [15]. Вместе с тем следует отметить, что вегетирующая пузырчатка встречается исключительно редко, количество наблюдений, представленных для сравнения, незначительно. В связи с этим, на наш взгляд, оправдана точка зрения М. Megahed, который считает, что различия между этими типами представляют собой лишь исторический интерес. Тем более что сам F.H. Hallopeau изменил свою точку зрения, рассмотрев описанный им тип как пустулезный вариант вегетирующего пемфигуса Neumann [16].

Таблица. Коды различных форм пузырчатки в МКБ 10 и МКБ 11  
Table. Codes for the different species of Pemphigus in ICD 10 and ICD 11

	МКБ 10	МКБ 11
ПУЗЫРЧАТКА	L10.0	EB40
1. Вульгарная пузырчатка	L10.0	EB40.0
1.1. Вегетирующая пузырчатка (локализованная форма)	L10.1	EB40.0
	L10.2	EB40.1
2. Листовидная пузырчатка		
2.1. Эндемичная пузырчатка ( <i>Fogo selvagem</i> )	L10.3	EB40.1
2.2. Эритематозная пузырчатка ( <i>Senear — Usher</i> )	L10.4	EB40.1
3. Герпетиформная пузырчатка	L10.8	EB44
4. Паранеопластическая пузырчатка	L10.8	EB40.2
5. IgA-пузырчатка		
5.1. Субкорнеальный пустулез	L13.8	EB40.Y
5.2. Внутриэпидермальный нейтрофильный дерматоз		

3. *Рассматривать ли эритематозную (себорейную) пузырчатку как ограниченный вариант листовидной пузырчатки?*

В подавляющем большинстве классификаций эритематозная (себорейная) пузырчатка относится к варианту листовидной пузырчатки. Важно также то, что в обоих случаях выявляются аутоантитела к десмоглеину-1.

4. *Эндемичная пузырчатка — вариант листовидной или самостоятельная форма?*

Большинство авторов рассматривает ее как эндемичный вариант листовидной пузырчатки в связи с тем, что аутоантигеном, как и при листовидной пузырчатке, является десмоглеин-1.

5. *Рассматривать ли как самостоятельную форму лекарственно-индуцированную пузырчатку?*

Вопрос о выделении индуцированной формы (индукторами могут быть не только лекарства, но и другие факторы, в частности солнечные лучи) дискуссионный. Мы считаем, что индуцированную форму выделять как отдельный вариант пузырчатки нецелесообразно по следующим причинам.

1. Индуцированная форма клинически и гистологически может проявляться как вульгарная, листовидная и герпетиформная пузырчатки.

2. Нет убедительного ответа на самый важный вопрос — связано ли разрешение дерматоза с отменой препарата.

3. Учитывая, что большинство пациентов заболевают в возрасте от 40 до 60 лет (высока вероятность полипрагмазии), четко определить конкретный препарат бывает сложно, а лечение проводить необходимо максимально рано по общим принципам терапии пузырчатки. Вместе с тем вполне оправдано при сборе анамнеза обращать особое внимание на возможную роль лекарственного препарата в развитии пузырчатки.

6. *Следует ли выделять герпетиформную пузырчатку?*

В некоторых классификациях герпетиформную пузырчатку рассматривают как вариант вульгарной или листовидной пузырчатки, однако клиническая картина слишком отличается от них, поэтому целесообразно рассматривать ее как самостоятельную форму.

7. *Оправдано ли подразделять вульгарную пузырчатку на слизистый (изолированное поражение слизистой) и слизисто-кожный типы в связи с тем, что при слизистом типе выявляются аутоантитела к Dsg-1, а при слизисто-кожном — аутоантитела к Dsg-1, Dsg-3?*

Мы считаем это нецелесообразным по следующим причинам: во-первых, исследования 2019 г. показали, что при изолированном поражении слизистой оболочки полости рта при вульгарной пузырчатке

могут выявляться аутоантитела к Dsg-3 [17], во-вторых, в подавляющем большинстве случаев развиваются поражения кожи на фоне вовлечения слизистых оболочек, в-третьих, лечение этих форм практически не отличается.

8. *Добавить ли в классификацию раздел «Другие виды пузырчатки», в который внести IgA-пузырчатку в силу того, что патогенез этой формы кардинально отличается от истинной пузырчатки?*

Принято решение не усложнять классификацию, выделяя другие виды пузырчатки, поскольку в самом термине заложено отличие IgA-пузырчатки от истинной, кроме того, такой подход мы не встретили ни в одной классификации.

Обсуждение основных отечественных и зарубежных классификаций пузырчатки показало, что в их основе лежит выделение нозологических форм на основании клинико-морфологических критериев, данных прямой РИФ и реакции иммунопреципитации. Различия классификаций касаются в основном отдельных форм (лекарственно-индуцированная пузырчатка), подтипов (вегетирующая пузырчатка Ноймана и Аллопо; разделение IgA-пузырчатки на субкорнеальный и интрадермальный типы) или введения дополнительного раздела (другие виды пузырчатки), что в ряде случаев приводило, по мнению членов комиссии, к усложнению классификаций.

### Заключение

В результате обсуждения различных вариантов классификаций пузырчатки рабочая группа Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии предлагает использовать в клинической работе врачей-дерматовенерологов; в учебных и научных целях — при обучении в медицинских образовательных учреждениях высшего образования, при обучении по специальности «Дерматовенерология» (код ОККО 3.31.08.32), при планировании и проведении научных исследований, при публикациях в научных медицинских журналах, при разработке Клинических рекомендаций следующую классификацию пузырчатки:

#### 1. Вульгарная пузырчатка

1.1. Вегетирующая пузырчатка

#### 2. Листовидная пузырчатка

2.1. Эндемичная пузырчатка (Fogo selvagem)

2.2. Эритематозная пузырчатка (Senear — Usher)

#### 3. Герпетиформная пузырчатка

#### 4. Паранеопластическая пузырчатка

#### 5. IgA-пузырчатка

5.1. Субкорнеальный пустулезный дерматоз

5.2. Внутриэпидермальный нейтрофильный дерматоз ■

## Литература/References

1. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(9):1900–1913. doi:10.1111/jdv.16752

2. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. An Bras Dermatol. 2019;94(3):264–278. doi:10.1590/abd1806-4841.20199011

3. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1031–1047. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.013
4. Lever WF. Pemphigus. *Medicine (Baltimore).* 1953;32(1):1–123. doi:10.1097/00005792-195302000-00001
5. Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol.* 1975;14(5):353–359. doi:10.1111/j.1365-4362.1975.tb00125.x
6. Wallach D, Foldès C, Cottenot F. Pustulose sous-cornée, acantholyse superficielle et IgA monoclonale [Subcorneal pustulosis, superficial acantholysis and monoclonal IgA]. *Ann Dermatol Venereol.* 1982;109(11):959–963 (In French).
7. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(5 Pt 1):649–673. doi:10.1016/s0190-9622(99)70145-3
8. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323(25):1729–1735. doi:10.1056/NEJM199012203232503
9. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol.* 1997;12:77–97.
10. Wojnarowska F, Venning VA. Immunobullous Diseases. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C 8th, editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd.; 2010.
11. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»; 2012. [Samtsov AV, Belousova IE. *Bulleznye dermatozy.* Saint Petersburg: KOSTA; 2012 (In Russ.)]
12. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):405–414. doi:10.1111/jdv.12772
13. Marcel F. Jonkman. *Autoimmune Bullous Diseases. Text and Review.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
14. Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Белецкая Л.В. Аутоиммунная пузырчатка. От истоков развития до наших дней. Екатеринбург: Издательские решения; 2016. [Mahneva NV, Teplyuk NP, Beleckaja LV. *Autoimmunnaja puzyrchatka. Ot istokov razvitiya do nashih dnei.* Ekaterinburg: Izdatel'skie reshenija; 2016 (In Russ.)]
15. Korman N. Pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(6):1219–1238. doi:10.1016/s0190-9622(88)70128-0
16. Megahed M. *Histopathology of Blistering Diseases:* Springer; 2004;174–122. doi:10.1007/978-3-642-18651-6
17. Endo H, Rees TD, Niwa H, et al. Acantholysis may precede elevation of circulating anti-desmoglein 3 antibody levels in pemphigus vulgaris presenting with desquamative gingivitis. *Clin Exp Dent Res.* 2019;5(3):219–224. doi:10.1002/cre2.174

**Участие авторов:** концепция и дизайн статьи, поисково-аналитическая работа, написание статьи, прочтение, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — А.В. Самцов; написание статьи, прочтение, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — Е.В. Соколовский; анализ литературных данных, прочтение, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — Н.П. Теплюк; анализ литературных данных, прочтение, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — И.Э. Белоусова; анализ литературных данных, прочтение, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — М.М. Кохан; анализ литературных данных, прочтение, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — Е.В. Матушевская.

**Authors' participation:** the concept and design of the article, search and analytical work, writing the article, reading, approving the manuscript and sending the manuscript for publication — Alexey V. Samtsov; writing the article, reading, approving the manuscript and sending the manuscript for publication — Evgeny V. Sokolovskiy; analysis of literary data, reading, approving the manuscript and sending the manuscript for publication — Natalia P. Teplyuk; analysis of literary data, reading, approving the manuscript and sending the manuscript for publication — Irena E. Belousova; analysis of literary data, reading, approving the manuscript and sending the manuscript for publication — Muza M. Kokhan; analysis of literary data, reading, approving the manuscript and sending the manuscript for publication — Elena V. Matushevskaya.

---

## Информация об авторах

---

**\*Алексей Викторович Самцов** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

**Евгений Владиславович Соколовский** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru)

**Наталья Павловна Теплюк** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; eLibrary SPIN: 8013-3256; e-mail: [teplyukn@gmail.com](mailto:teplyukn@gmail.com)

**Ирена Эдуардовна Белоусова** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>; eLibrary SPIN: 6386-1117; e-mail: [irena.belousova@mail.ru](mailto:irena.belousova@mail.ru)

**Муза Михайловна Кохан** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>; eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: [mkokhan@yandex](mailto:mkokhan@yandex)

**Елена Владиславовна Матушевская** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>; eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: [matushevskaya@mail.ru](mailto:matushevskaya@mail.ru)

---

**Information about the authors**

---

**\*Alexey V. Samtsov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 2 Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

**Evgeny V. Sokolovskiy** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru)

**Natalia P. Teplyuk** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; eLibrary SPIN: 8013-3256; e-mail: [teplyukn@gmail.com](mailto:teplyukn@gmail.com)

**Irena E. Belousova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>; eLibrary SPIN: 6386-1117; e-mail: [irena.belousova@mail.ru](mailto:irena.belousova@mail.ru)

**Muza M. Kokhan** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>; eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: [mkokhan@yandex](mailto:mkokhan@yandex)

**Elena V. Matushevskaya** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>; eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: [matushevskaya@mail.ru](mailto:matushevskaya@mail.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 19.02.2021

Принята к публикации: 02.03.2021

Дата публикации: 15.04.2021

Submitted: 19.02.2021

Accepted: 02.03.2021

Published: 15.04.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1206>

# Роль поражения эндотелия и дислипидемий в развитии кардиоваскулярной патологии при псориатическом артрите

© Хисматуллина З.Р., Корешкова К.М.\*

Башкирский государственный медицинский университет  
450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

В настоящее время установлен повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих псориатическим артритом (ПА). Хроническое иммунное воспаление, лежащее в основе ПА, приводит к ускорению развития дислипидемии, атеросклероза и его осложнений, в частности, к высокому риску кардиоваскулярных событий. Для ПА наиболее характерны дислипидемии, проявляющиеся повышенными уровнями липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и общего холестерина, коррелирующими с активностью заболевания. В литературном обзоре изучены патогенез дислипидемий и поражения сосудистой стенки при псориатическом артрите, проведен анализ литературных источников о кардиоваскулярных осложнениях и смертности среди пациентов с ПА, изучены данные по суммарному сердечно-сосудистому риску, приведены результаты многочисленных клинических исследований, позволяющие считать ПА заболеванием, с которым ассоциируется повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений. Раннее выявление эндотелиального поражения представляет собой наиболее перспективное направление в предупреждении кардиоваскулярных заболеваний, которые являются основной причиной летальности у данной группы больных.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, дислипидемии, атеросклероз, кардиоваскулярные осложнения.

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

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Хисматуллина З.Р., Корешкова К.М. Роль поражения эндотелия и дислипидемий в развитии кардиоваскулярной патологии при псориатическом артрите. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):16–22. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1206>

# The role of endothelial damage and dyslipidemia in the development of cardiovascular pathology in psoriatic arthritis

© Zarema R. Khismatullina, Ksenia M. Koreshkova\*

Bashkir State Medical University  
Lenina str., 3, 450008, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

An increased risk of cardiovascular events has now been identified in patients with psoriatic arthritis. The chronic immune-mediated inflammation underlying psoriatic arthritis (PA) leads to the development of dyslipidemia, atherosclerosis and its complications, in particular, a high risk of cardiovascular complications. For PA, dyslipidemias are most characteristic, manifested by an increased level of low and very low density lipoproteins, triglycerides and total cholesterol, which correlates with the activity of the disease. The literature review studied the pathogenesis of dyslipidemias and vascular wall lesions in psoriatic arthritis, analyzed the literature on cardiovascular complications and mortality among patients with PA, studied the issues of total cardiovascular risk, presented the results of numerous clinical studies that allow PA to be considered a disease associated with increased the risk of cardiovascular complications. Considering the role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of psoriatic arthritis, early detection of endothelial lesions represents the most promising direction in the prevention of cardiovascular diseases, which are the main cause of mortality in this group of patients.

**Keywords:** psoriatic arthritis, dyslipidemias, atherosclerosis, cardiovascular complications.

**Conflict of interest:** the authors of this article have confirmed that they have no conflict of interest to report.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Khismatullina ZR, Koreshkova KM. The role of endothelial damage and dyslipidemia in the development of cardiovascular pathology in psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(2):16–22.  
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1206>



■ Псориатический артрит (ПА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание из группы серонегативных периферических спондилоартритов. Частота встречаемости ПА среди лиц, страдающих псориазом, колеблется от 13,5 до 47,5% [1]. В настоящее время ПА, в основе которого лежит хроническое иммунное воспаление, характеризуется как заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [1]. Данный обзор литературы посвящен определению основных звеньев патогенеза повреждения эндотелия, дислипидемии и их роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПА.

Был проведен анализ российской и зарубежной литературы, посвященной проблемам хронического иммунного воспаления при ПА, повреждениям сосудистой стенки (в особенности — интимы артерий) и сердечно-сосудистым осложнениям при данном заболевании. Были проанализированы научные публикации, вышедшие в период 2010–2020 гг., содержащие материалы по вышеуказанным темам. Литературные источники, вышедшие ранее 2010 г., в исследование не включались.

В российской и зарубежной литературе представлены результаты клинических исследований, выявляющие более высокую частоту заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий у больных, страдающих ПА, в сравнении с лицами без данного заболевания [2]. Повреждение и следующая за этим дисфункция эндотелия как ответ на хроническое системное иммунное воспаление являются проявлением атеросклероза, осложнения которого приводят к преждевременной летальности у больных ПА [2]. По данным некоторых авторов, ПА сокращает ожидаемую продолжительность жизни в среднем на 3–4 года, при этом наиболее распространенными причинами летальности являются инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Среди женщин, страдающих данным заболеванием, смертность превышает популяционную на 59%, среди мужчин на 65% [3]. Считается, что сердечно-сосудистые осложнения находятся в прямой зависимости от степени тяжести ПА и могут быть объяснены иммунным характером системного воспаления [3]. Согласно данным Рекомендаций Европейского общества кардиологов, пациенты с тяжелым течением ПА имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий [4].

#### Актуальность проблемы

По данным Е.И. Маркеловой и соавт. (2016 г.), в структуре причин смертности при ПА сердечно-сосудистые осложнения находятся на первом месте (23,6%) и опережают онкозаболевания, болезни органов дыхания и желудочно-кишечного тракта [5]. Эти данные подтверждаются результатами крупного исследования E. Lishi и соавт. (2014 г.), согласно которым среди причин смертности при ПА на первое место выступили болезни системы кровообращения (32%). Авторы исследования делают вывод о повышенной смертности среди больных с ПА в популяции, прогностическими факторами для которой выступают высокая активность заболевания, выражающаяся величиной СОЭ, СРБ и скоростью рентгенологической деструкции [6]. При нормальных показателях СОЭ смертность у больных составила 3,2%, в то время как при СОЭ более 15 мм/ч — 17%. Была выявлена ассоциация между скоростью костной

деструкции и повышенной смертностью. Еще в одном исследовании (О.В. Дегтярев и соавт., 2015 г.) была выявлена наиболее высокая смертность больных ПА от сердечно-сосудистых событий, где 33% летальных случаев приходилось на инфаркт миокарда и ОНМК [7]. D. D. Gladman (2019 г.) и соавт. в своем наблюдении о структуре сердечно-сосудистой патологии отмечают инфаркт миокарда (28%), ОНМК (4%) и сердечную недостаточность (4%), а также более высокую смертность от заболеваний системы кровообращения у больных ПА по сравнению с популяционным уровнем [8]. Таким образом, псориатический артрит ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности.

#### Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при ПА

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при ПА особенно выделяют отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), наличие артериальной гипертензии, дислипидемии и метаболического синдрома [9]. По данным М.Н. Favarato и соавт. (2014), артериальная гипертензия встречается у 87,55% больных ПА [9]. По данным И.З. Гайдуковой и соавт. (2015 г.), данная патология обнаруживается в 53% случаев, гиперхолестеринемия — в 55%, повышение уровня триглицеридов — в 14,4% наблюдений соответственно [10]. С. Francesco и соавт. (2020 г.) считают ПА независимым фактором риска для артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой смертности [11]. Важно отметить, что причиной липидных изменений могут быть препараты для лечения ПА, например, циклоспорин и ингибиторы ФНО-а, которые предположительно приводят к повышению уровня триглицеридов [12]. Особую роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений играет то, что большая часть больных не получают рационального гипотензивного лечения [12].

#### Липидные нарушения

Изучению обмена холестерина при ПА уделяется особое внимание. Патология липидного спектра на сегодняшний день позволяет нам рассматривать псориаз в тесной связи с атеросклерозом [13]. По данным М.В. Ахлупкиной и соавт. (2011 г.), синтез холестерина и ЛПНП с последующим выбросом их в системный кровоток вызывается гиперпродукцией цитокинов и нарушением регуляции клеточного иммунитета, сопровождающих ПА [13]. Дислипидемия при ПА характеризуется повышением проатерогенных липидных фракций. Изучение липидного спектра у больных ПА позволило обнаружить повышение уровня липопротеидов (ЛП) преимущественно низкой и очень низкой плотности, коррелирующее с длительностью заболевания, — уже на ранней стадии заболевания уровень ЛП был выше, чем в популяции, и нарастал с увеличением длительности ПА [14]. Повышение в сыворотке крови уровня общего холестерина выше верхней границы нормы, по данным некоторых авторов, при ПА широко варьирует — от 20 до 80%, а наиболее часто встречающимися типами гиперлипидемий являются гиперлипопротеидемии IIА, IIВ и IV типов, а также повышение уровня апопротеинов (что, предположительно, косвенно свидетельствует о тяжелом течении заболевания) [15]. По данным В. Kirby и соавт. (2020 г.), гиперхолестеринемия у больных ПА встречается

в 2,5 раза чаще, чем в общей популяции (18 и 8% соответственно), и нередко предшествует клинической манифестации артрита [16]. Некоторые данные также свидетельствуют об обнаружении значимых нарушений липидного профиля (увеличения уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, общего холестерина) уже на ранней (субклинической) стадии ПА [17]. Так, С. Асехес и соавт. (2015 г.) провели исследование 200 больных ПА, не имеющих жалоб и симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, и выявили повышение концентрации липопротеинов низкой плотности, не коррелирующее с уровнем С-реактивного белка, полом, давностью артрита или индексом распространенности и тяжести псориаза (PASI) [17]. В другом исследовании (W. Badaiki и соавт., 2019 г.) повышенный уровень аполиipoproteина-B и триглицеридов обнаруживается уже на момент дебюта ПА [18]. Таким образом, повышенный кардиоваскулярный риск при ПА по большей части связан с системным характером иммунного воспаления, а липидные нарушения можно рассматривать как маркер повреждения эндотелия и субклинического атеросклероза. Результаты проведенных исследований позволяют считать дис- и гиперлипидемию косвенным признаком поражения эндотелия и атеросклероза уже на доклинической стадии ПА, не всегда отражающим активность артрита. Эти изменения развиваются рано и длительное время, задолго до клинических симптомов атеросклероза сосудов, остаются незамеченными, а к моменту выявления липидных нарушений у многих пациентов уже имеются проявления ИБС, в т.ч. инфаркт миокарда. Манифестации нарушений липидного обмена способствуют и другие патогенетические звенья сердечно-сосудистых осложнений: ускорение процессов перекисидации и гликирование рецепторов липопротеидов плазмы, нарушения в свертывающей системе и эндотелиальная дисфункция. В результате значительно возрастает суммарный риск развития ССЗ [19]. С целью изучения особенностей течения ПА у больных с дислипидемиями W. H. Boehncke (2010 г.) обследовал 72 пациента. Автор выяснил, что у 76% больных с дислипидемией IIA типа (гиперхолестеринемия) наблюдался дистальный вариант суставного синдрома, у 82% с дислипидемией IIB типа — полиартритический и спондилоартритический варианты, у 69% с IV типом дислипидемии — олигоартритический и полиартритический варианты [20]. Можно предположить, что определенный тип дислипидемии также может быть связан с клинической формой суставного синдрома ПА.

#### **Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция**

Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с особенностями патогенеза ПА и факторами сердечно-сосудистого риска — ведущий фактор патогенеза сердечно-сосудистой патологии при данном заболевании. Факторами кардиоваскулярных осложнений для больных ПА также являются молодой возраст начала заболевания, большая длительность и высокая активность артрита [21]. Патогенез кардиоваскулярных осложнений при ПА берет свое начало в повреждении сосудистой стенки. Иммунный ответ у больных ПА сопровождается гиперпродукцией провоспалительных медиаторов, где наибольший интерес представляют медиаторы воспаления — провоспалительные цитокины, матриксные металлопротеиназы, иммунные комплексы

и С-реактивный белок, уровень которого определяют в клинической практике для общей оценки активности воспалительного процесса при ПА [21]. На поверхности активированного эндотелия образуются медиаторы, обладающие прокоагулянтными и проатерогенными свойствами, вызывающие отложение липидов в сосудистой стенке и, в последующем, гиперкоагуляцию и образование атеросклеротической бляшки [22]. Можно предположить, что эффективная терапия ПА способствует подавлению продукции провоспалительных цитокинов, нормализации гемостаза и уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции.

#### **Эхокардиографические изменения при псориатическом артрите**

Изменения сосудистой стенки при ПА, обусловленные повреждением эндотелия, подробно изучаются с помощью ультразвукового исследования. По современным данным, сочетание ПА и артериальной гипертензии является состоянием, ассоциированным с повреждением эндотелия [23]. Вовлечение сердечно-сосудистой системы в системное воспаление в виде прогрессирующего атеросклероза отражается не только в изменении липидного профиля, но и в утолщении комплекса интима-медиа (КИМ) артерий. Наиболее удобными для ультразвукового исследования являются сонные артерии. Данные некоторых работ показывают, что для больных ПА характерно раннее развитие атеросклероза — величина комплекса интима-медиа (КИМ) при данной патологии достоверно повышается [23]. О значимом увеличении КИМ при ПА сообщает также P. Mease (2020 г.), отмечая, что ультразвуковое исследование позволяет выявить его уже на ранней стадии заболевания [24]. По результатам исследования R. V. Mueller и соавт. (2013 г.), среднее значение КИМ в группе больных ПА было значительно выше (0,76 мм), чем в группе контроля (0,64 мм) [25]. Обращает на себя внимание то, что в приведенных исследованиях не была выявлена зависимость толщины КИМ от уровня ЛПНП, ЛПОНП, СРБ, а также наличия артериальной гипертензии, однако изменения КИМ коррелировали с тяжестью ПА, наличием спондилита и не зависели от проводимой противовоспалительной терапии. Это согласуется с данными исследования K. Fitzgerald и соавт. (2012 г.), в котором в группе пациентов с ПА наблюдались достоверно более высокие значения КИМ (0,7 мм), чем в контрольной группе (0,6 мм), величина КИМ также коррелировала с длительностью заболевания [26]. Мы можем предположить, что изменение толщины КИМ ассоциировано с ПА и является одним из ключевых факторов поражения сосудистой стенки при данном заболевании.

#### **Нарушения вегетативной регуляции работы сердца у больных ПА**

Хроническое системное воспаление оказывает негативное влияние и на вегетативную регуляцию сердечной деятельности посредством снижения вариабельности сердечного ритма (ВСР) [27]. Последнее, вероятно, можно расценивать как независимый фактор неблагоприятного прогноза и сердечно-сосудистых событий при ПА [27]. По данным клинического исследования А. П. Реброва и соавт. (2011 г.), ухудшение показателей ВСР установлено у всех больных ПА (в исследовании принимали участие только лица, не имеющие

признаков сердечно-сосудистых заболеваний и соответствующих жалоб). Изменения вегетативной регуляции преимущественно выявляются в виде снижения ВСР и избыточной активации ее симпатического звена, что, безусловно, свидетельствует об отрицательном влиянии системного воспаления на автономную регуляцию работы сердца и отражает напряжение механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы [27].

#### **Наиболее часто встречающиеся сердечно-сосудистые нарушения при ПА**

По данным различных авторов, к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям при ПА относят: гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца с/без нарушения ритма, утолщение стенки/дилатацию камер желудочков, приобретенные пороки клапанов, миокардиодистрофию, неревматический миокардит [28]. Артериальная гипертензия (АГ) — один из независимых факторов риска развития сосудистых осложнений, при ПА встречается чаще, чем в общей популяции [28]. Закономерным следствием повышенного кардиоваскулярного риска, проявляющегося более частым, чем в популяции, проведением аортокоронарного шунтирования, является высокая заболеваемость инфарктом миокарда, составляющая 4,38 на 1000 пациенто-лет [29]. Анализ распространенности кардиоваскулярных заболеваний среди больных ПА был проведен F. Atzeni и соавт. (2013 г.). Согласно результатам исследования гиперлипидемия, клинические проявления атеросклероза и, наконец, частота инфаркта миокарда были достоверно выше при ПА, чем в контрольной группе. Также был выявлен высокий уровень кардиоваскулярной смертности [29]. По данным Y. Z. Трасу и соавт. (2012 г.), относительный риск развития инфаркта миокарда является довольно высоким даже у молодых пациентов. Количество случаев инфаркта миокарда у больных ПА составило 5,13 на 1000 пациенто-лет против 3,58 в контрольной группе [30]. Авторы отмечают более высокую частоту стеноза левой коронарной артерии у больных ПА [30].

#### **Органические изменения сердечно-сосудистой системы при ПА**

Наиболее значимой находкой при ЭХО-КГ у больных ПА является аортит [31]. По данным И.З. Гайдуковой (2011 г.), дилатация аорты и очаговые уплотнения на ее задней стенке, обнаруживаемые у 36% больных, предположительно ассоциированы с псориатическим спондилитом. Эхокардиографические изменения были выявлены у 21 больного (5,7%) — аортальная недостаточность превалировала над митральной в 6 раз, комбинированный митрально-аортальный порок встречался вдвое чаще изолированных [31]. F. Atzeni и соавт. (2010 г.) в своем исследовании структуры сердечно-сосудистых нарушений у 30 больных с ПА, не имеющих кардиальных жалоб, получили следующие результаты: у 27% пациентов была обнаружена диастолическая дисфункция, у 17% — систолическая дисфункция миокарда левого желудочка, аортальная и митральная недостаточность были выявлены у 37% и 16,7% больных соответственно [32]. Эти данные позволяют нам предположить наличие сердечно-сосудистых расстройств у пациентов, не имеющих соответствующих жалоб, что затрудняет своевременную

диагностику заболеваний. Крупное российское исследование, проведенное И.З. Гайдуковой (2011 г.), было направлено на выявление зависимости между повреждением эндотелия и кардиоваскулярными осложнениями у 120 больных ПА без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии. По результатам исследования, артериальная гипертензия была выявлена у 55,29% больных, дислипидемии — у 63% пациентов с ПА (28% в группе сравнения), у 34,38% пациентов выявлено наличие атеросклеротических бляшек. Среди больных с традиционными факторами риска клиническая манифестация ИБС развилась у пациентов с более высокой длительностью и активностью заболевания. По мнению И.З. Гайдуковой, активность ПА напрямую связана с повышением жесткости сосудов [33]. В аналогичном исследовании, проведенном U. Wollina и соавт. (2010 г.), принимали участие 153 больных ПА. Артериальная гипертензия была выявлена у 53% пациентов (30,9% в группе контроля), гиперхолестеринемия — 55 и 16,4%, триглицеридемия — 14,4 и 7,2% соответственно. Лишь 44,4% больных ПА принимали гипотензивные препараты (81,8% — в группе сравнения). Также авторы оценивали риск смерти от ССЗ по шкале SCORE: низкий риск был выявлен у 62% больных, умеренный — у 17,5%, высокий — у 16,1%, и у 4,7% больных — очень высокий. В группе сравнения аналогичная оценка составила 83,3, 11,1, 5,6 и 0% соответственно [34]. Таким образом, артериальная гипертензия у больных ПА обнаруживается на 22,1% чаще, при этом прием гипотензивных препаратов, напротив, меньше на 37,4%, что еще раз подчеркивает роль рациональной комбинированной терапии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у данных больных.

#### **Оценка кардиоваскулярного риска у больных с ПА**

Повышение сердечно-сосудистой смертности при ПА на популяционном уровне продемонстрировали результаты 4-летнего европейского исследования, которое включало 446 больных со спондилоартритами, в т. ч. ПА [35]. Авторы оценивали риск сердечно-сосудистых осложнений по SCORE и фиксировали их появление через 1 и 4 года. По результатам исследования, появление ИБС и фибрилляции предсердий у пациентов с ПА было зарегистрировано чаще, чем в группе контроля, риск смерти от ССЗ по шкале SCORE составил 1%. На первом году и к концу исследования клиника стенокардии была выявлена у 8,3 и 51,2% пациентов, артериальная гипертензия — у 12,5 и 49%, инфаркт миокарда развился у 1,6 и 5,8%, фибрилляция предсердий — у 1,6 и 7,0% пациентов соответственно. За время исследования 3 пациента умерли от инфаркта миокарда [35]. По данным M. J. Peters и соавт. (2010 г.), уровень кардиоваскулярного риска (КВР) был средним и выше среднего у большинства больных ПА (55%) [36].

#### **Заключение**

У больных ПА имеется дисфункция эндотелия, выраженность которой, вероятно, коррелирует со степенью активности данного заболевания. К «классическим» факторам кардиоваскулярного риска у пациентов с ПА добавляются высокая активность заболевания, ранний возраст дебюта ПА, увеличение С-реактивного белка и рентгенологическая деструкция суставов. Можно предположить наличие связи между КВР и утолще-

нием КИМ сонных артерий, уровнем общего холестерина и ЛПНП у больных ПА. Изучение данной проблемы представляется перспективным направлением в профилактике сердечно-сосудистой смертности у пациентов данной группы. Эффективная терапия ПА способствует подавлению продукции провоспалительных цитокинов, нормализации гемостаза и уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции. Исходные риски развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ПА превосходят аналогичные риски у лиц, не страдающих

данным заболеванием. Своевременное выявление факторов сердечно-сосудистого риска, поиск надежных и современных методов диагностики (дуплексное сканирование сонных артерий, определение циркулирующих эндотелиальных клеток и т. д.) и критериев оценки эндотелиального поражения и атеросклероза с учетом патогенеза ПА продиктовано необходимостью начала ранних мер, направленных на предупреждение/уменьшение смертности от сердечно-сосудистых осложнений при данном заболевании. ■

## Литература/References

- Horreau C, Pouplard C, Brenaut E. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):12–29. doi: 10.1111/jdv.12163
- Schoels MM, Braun J, Dougados M. Treating axial and peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondylarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):238–242. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860
- Johnsson H, McInnes IB, Sattar N. Cardiovascular and metabolic risks in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:480–483. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200567
- Joep P, Guy De B, Helmut G. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Version 2012). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(4):585–667. doi: 10.1177/2047487312450228
- Маркелова Е.И., Коротаева Т.В., Новикова Д.С. и др. Распространенность метаболического синдрома у больных псориазом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54:20–24. [Markelova EI, Korotaeva TV, Novikova DS, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: its relationship with inflammation and subclinical atherosclerosis. *Scientific and practical rheumatology.* 2016;54:20–24 (In Russ.)]
- Lih E, Arane T, Vinod C, et al. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;10:1–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205267
- Дегтярев О.В., Меснянкина О.А. Патогенетическая роль нарушений липидного профиля при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(1): 30–33. [Degtyarev OV, Mesnyankina OA. Pathogenetic role of lipid profile disorders in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2015;18(1):30–33 (In Russ.)]
- Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019;20;8:F1000 Faculty Rev-1665. doi: 10.12688/f1000research.19144.1
- Favarato MH, Mease P, Gongalves CR, et al. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):182–187.
- Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лебединская О.А. и др. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псориазом артрите — результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения. *Практическая медицина.* 2015;2:3(88):123–129. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lebedinskaya OA, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis — the results of a single-center four-year follow-up. *Practical medicine.* 2015;2:3(88):123–129 (In Russ.)]
- Caso F, Costa L, Chimenti MS, et al. Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Crit Rev Immunol.* 2019;39(5):361–377. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2020033243
- Holzer M, Wolf P, Inzinger M. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):635–642. doi: 10.1038/jid.2013.359
- Ахлупкина М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л. и др. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011;7(2):434–437. [Akhlyupkina MV, Svistunov AA, Bakulev AL, et al. Features of disorders in the system of cytokines and lipid metabolism in patients with psoriasis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2011;7(2):434–437 (In Russ.)]
- Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, et al. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2012;22(3):337–344. doi: 10.1684/ejd.2012.1714
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;9;376(10):957–970. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Kirby B, Fitzgerald O. A new biomarker for psoriatic arthritis? *Br J Dermatol.* 2020;183(5):805–806. doi: 10.1111/bjd.19141
- Acebes C., Harvie J. Psoriatic Arthritis. In: El Miedany Y., editors. *Musculoskeletal Ultrasonography in Rheumatic Diseases.* Springer, Cham. 2015. doi: 10.1007/978-3-319-15723-8\_5
- Badaiki W, Quan Li, Burry TN, Landells F, et al. Predicting Risk of Developing Psoriatic Arthritis (PsA) in Siblings of Patients with Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71 (suppl 10).
- Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(10):1187–1193. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03947.x
- Boehncke WH. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ.* 2010;340:b5666. doi: 10.1136/bmj.b5666
- Гайдукова И.З., Ребров А.П. Взаимосвязь жесткости сосудистой стенки и ремоделирования миокарда при псориазом артрите. Системные ревматические болезни и спондилиты: Материалы ежегодной научно-практической конференции. М., 2010;12. [Gajdukova IZ, Rebrov AP. Vzaimosvjaz' zhestkosti sosudistoj stenki i remodelirovanija miokarda pri psoriaticeskom artrite. Sistemnye revmaticeskie bolezni i spondylity: Materialy ezhegodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Moscow, 2010;12 (In Russ.)]
- Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):266–82. doi: 10.1111/bjd.12355
- Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):76–85. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.03
- Mease P. Preface to the psoriatic arthritis supplement. *Rheumatology (Oxford).* 2020;1;59(Suppl 1):i1–i3. doi: 10.1093/rheumatology/keaa041

25. Mueller R, Kempis von J. Psoriatic Arthritis. In clinical trials in rheumatology. Springer-Verlag London: 2013. doi: 10.1007/978-1-4471-2870-0\_3
26. Fitzgerald K, Hyman M, Swift K. Psoriatic arthritis. *Glob Adv Health Med.* 2012;1(4):54–61. doi:10.7453/gahmj.2012.1.4.009
27. Ребров А.П., Поддубный Д.А., Гайдукова И.З. Нарушения автономной регуляции сердечной деятельности у больных псориазическим артритом. *Клиницист.* 2011;2:57–61. [Rebrov AP, Poddubny DA, Gaidukova IZ. Violations of the autonomic regulation of cardiac activity in patients with psoriatic arthritis. *Clinician.* 2011;2:57–61 (In Russ.)]
28. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):303–307. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x
29. Atzeni F, Turiel M, Boccassini L, et al. Cardiovascular involvement in psoriatic arthritis. *Reumatismo.* 2011;9:63(3):148–154. doi: 10.4081/reumatismo.2011.148
30. Zhu TY, Li EK, Tam LS. Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:714321. doi: 10.1155/2012/714321
31. Gaydukova IZ, Poddubnyi DA, Rebrov AP. Heart rate variability in patients with psoriatic arthritis: associations with systemic inflammation and traditional cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(2):88–92. doi: 10.15829/1728-8800-2011-2-88-92
32. Atzeni F, Straub RH, Cutolo M, Sarzi-Puttini P. Psoriatic arthritis: clinical improvement and correlation with hormone axes in etanercept-treated patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1193:176–178. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05363.x
33. Гайдукова И.З. Изменение жесткости сосудистой стенки у больных псориазическим артритом при изменении активности заболевания. *Материалы II Всероссийского конгресса ревматологов.* [Gaidukova IZ. Changes in the rigidity of the vascular wall in patients with psoriatic arthritis with changes in the activity of the disease. *Materials of the II All-Russian Congress of Rheumatology.* 2011:16 (In Russ.)]
34. Wollina U, Unger L, Heinig B, Kittner T. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2010;23(2):123–136. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01306.x
35. Barbarash OL, Kashtalov VV, Shibanova IA. Cardiovascular Comorbidity: Patient with coronary artery disease and peripheral artery atherosclerosis. How to identify and manage the risks of ischemic events? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(4):607–613. doi: 10.20996/1819-6446-2020-08-08
36. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–331. doi: 10.1136/ard.2009.113696

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование, направление на публикацию — З.Р. Хисматуллина; сбор и обработка материала, написание текста — К.М. Корешкова.

**Authors' participation:** research concept and design, editing, direction for publication — Zarema R. Khismatullina; collection and processing of material, text writing — Ksenia M. Koreshkova.

## Информация об авторах

**\*Ксения Михайловна Корешкова** — ассистент; адрес: Россия, Республика Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, д. 13, кв. 65; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>; eLibrary SPIN: 4427-1594; e-mail: [saitik16@yandex.ru](mailto:saitik16@yandex.ru)

**Зарема Римовна Хисматуллина** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: [hzi07@mail.ru](mailto:hzi07@mail.ru)

## Information about the authors

**\*Ksenia M. Koreshkova** — assistant lecturer; address: 13 street 50 years of the USSR, apt. 65, 450000, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>; eLibrary SPIN: 4427-1594; e-mail: [saitik16@yandex.ru](mailto:saitik16@yandex.ru)

**Zarema R. Khismatullina** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: [hzi07@mail.ru](mailto:hzi07@mail.ru)

Статья поступила в редакцию: 12.01.2021

Принята к публикации: 10.02.2021

Дата публикации: 15.04.2021

Submitted: 12.01.2021

Accepted: 10.02.2021

Published: 15.04.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1208>

# Цефтриаксон в лечении больных сифилисом

© Катунин Г.Л.\*, Плахова К.И., Абдуев Н.К., Васильев М.М.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В статье представлены обобщенные данные литературы о применении антибактериальных препаратов для лечения больных сифилисом, где основное внимание уделяется цефтриаксону. По материалам отечественных и зарубежных исследований проанализированы данные об эффективности цефтриаксона в лечении больных различными формами сифилиса, а также приведены сведения, характеризующие фармакологические и фармакокинетические особенности цефтриаксона. На основании научного и клинического опыта, накопленного за предшествующие годы как в России, так и за рубежом, подведены некоторые итоги применения цефтриаксона в терапии сифилиса. Для поиска необходимой литературы использованы базы данных PubMed, MedLine, Web of Science и РИНЦ.

**Ключевые слова:** сифилис, лечение, цефтриаксон, обзор.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Катунин Г.Л., Плахова К.И., Абдуев Н.К., Васильев М.М. Цефтриаксон в лечении больных сифилисом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):23–31. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1208>

# Ceftriaxone treatment of syphilis

© Georgiy L. Katunin\*, Xenia I. Plakhova, Nazirbek K. Abuduev, Michael M. Vasiliev

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology  
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

The article presents literature data on the use of antibacterial drugs for the treatment of patients with syphilis, where the main focus is on ceftriaxone. Based on the materials of national and foreign studies, data on the effectiveness of ceftriaxone in the treatment of patients with various forms of syphilis have been analyzed, and information characterizing the pharmacological and pharmacokinetic features of ceftriaxone has been presented. Based on the scientific and clinical experience accumulated over previous years, both in Russia and abroad, some results of the use of ceftriaxone in the treatment of syphilis have been summed up. To search for the necessary literature, the PubMed, MedLine, Web of Science and RSCI databases were used.

**Keywords:** syphilis, treatment, ceftriaxone, review.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Katunin GL, Plakhova XI, Abuduev NK, Vasiliev MM. Ceftriaxone treatment of syphilis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(2):23–31. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1208>

■ История применения антибактериальных препаратов для лечения больных сифилисом начинается с 40-х гг. прошлого века, когда впервые для этой цели был успешно использован пенициллин [1]. Дальнейшие научные исследования, основанные на экспериментальном и клиническом опыте, а также на изучении фармакологических свойств различных препаратов пенициллинового ряда, были направлены на оптимизацию схем лечения всех форм сифилиса. Результаты этих исследований отражены в многочисленных публикациях как в отечественной, так и в зарубежной литературе. В настоящее время применение пенициллина как основного препарата в лечении и профилактике сифилиса регламентируется национальными руководствами большинства развитых стран мира [2–5]. Возбудитель сифилиса до сих пор остается чувствительным к пенициллину, однако некоторые зарубежные исследователи [6–8] допускают возможность развития устойчивости бледной трепонемы к данному антибактериальному препарату после его многолетнего использования.

Со второй половины XX в. проводились поиск и изучение антибактериальных препаратов для лечения больных сифилисом с непереносимостью пенициллина. Одним из первых альтернативных препаратов для лечения больных ранними формами сифилиса был антибактериальный препарат из группы макролидов — эритромицин [9, 10]. Другой, более современный препарат из этой группы — азитромицин применили для лечения больных сифилисом в 1990-х гг. [11–13]. Однако дальнейшие исследования выявили штаммы бледной трепонемы, устойчивые к макролидам, что привело к неудачам в лечении больных ранними формами сифилиса [14–16]. Кроме того, по данным зарубежных исследователей [17, 18], лечение сифилиса у беременных с использованием макролидов может привести к развитию врожденного сифилиса в связи с недостаточным проникновением данных препаратов через гематоплацентарный барьер [19].

Еще одна резервная группа антибактериальных препаратов — тетрациклины, также используются в лечении больных сифилисом с непереносимостью пенициллина [20–22]. Однако применение этой группы препаратов имеет существенные ограничения. Тетрациклины противопоказаны беременным женщинам из-за неблагоприятного воздействия на костные ткани плода, а также детям до 8 лет [2]. По данным отечественных исследователей [23], при проведении молекулярного типирования и определения антибиотикорезистентности 190 штаммов *T. pallidum*, полученных на территории Российской Федерации в 2011–2012 гг. от больных первичным и вторичным сифилисом, были выявлены молекулярные маркеры резистентности не только к макролидам, но и к тетрациклинам.

В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных сифилисом [2] тетрациклины и макролиды (эритромицин) можно использовать как препараты резерва для лечения больных ранними формами сифилиса. Согласно Европейскому руководству по ведению больных сифилисом (European Guideline on the Management of Syphilis) [4] и рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and prevention) США [3], при непереносимости пенициллина у больных сифилисом предпочтительнее применение антибактериальных препаратов тетрациклинового ряда, но в случае отсутствия последних назначают макролиды.

Ограничения применения тетрациклинов и макролидов ввиду их фармакодинамических свойств (таблица) потребовало поиска новых препаратов для лечения сифилиса в случае непереносимости пенициллина.

Первые сообщения об успешном лечении больных манифестными ранними формами сифилиса антибактериальными препаратами из группы цефалоспоринов — цефалоридином и цефалотином — появились в зарубежной литературе в 60–70-х гг. XX в. [24–26]. Однако более обстоятельное изучение эффективности цефалоспоринов при лечении сифилиса возобновилось

Таблица. Основные характеристики антибактериальных препаратов, применяемых для лечения сифилиса  
Table. The main characteristics of antibacterial drugs used to treat syphilis

	Пенициллины	Цефтриаксон	Доксициклин	Эритромицин
<b>Безопасность (FDA)</b>	Категория В*	Категория В	Категория D**	Категория В
<b>Проникновение через плацентарный барьер</b>	+	+	+	–
<b>Проникновение через гематоэнцефалический барьер</b>	В обычных условиях препараты бензилпенициллина плохо проникают в ликвор, однако при воспалении мозговых оболочек проницаемость через ГЭБ возрастает	Хорошо проникает в органы, жидкости организма (интерстициальную, перитонеальную, синовиальную, при воспалении мозговых оболочек — в спинно-мозговую), костную ткань	Плохо (10–20% от уровня в плазме)	Плохо (10% от уровня в плазме)

\* Изучение репродукции на животных не выявило неблагоприятного действия лекарственного средства на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено. \*\* Противопоказано при беременности (возможно образование нерастворимых комплексов с кальцием и отложение доксициклина в костном скелете).

\* The study of reproduction in animals did not reveal an adverse effect of the drug on the fetus, and adequate and strictly controlled studies in pregnant women have not been carried out. \*\* Contraindicated during pregnancy (possible formation of insoluble complexes with calcium and deposition of doxycycline in the bone skeleton).



с появлением цефтриаксона — представителя третьего поколения данной группы антибиотиков. Цефтриаксон, так же как и пенициллин, обладает антибактериальным действием бета-лактамных антибиотиков, активностью которых обусловлена торможением синтеза пептидогликана — структурной основы микробной клеточной стенки. Необходимо отметить, что реализация бактерицидного действия цефтриаксона осуществляется за счет инактивации так называемых пенициллинсвязывающих белков (penicillin-binding proteins — PBP) — энзимов, принимающих участие в синтезе пептидогликана в процессе роста и размножения бактерий [27, 28]. Важной особенностью фармакокинетики цефтриаксона является его способность проникать в различные ткани и среды организма, включая легкие, сердце, печень, органы малого таза, а также в плевральную, синовиальную и цереброспинальную жидкость (ЦСЖ), причем концентрация препарата в ЦСЖ повышается при нарушении барьерных функций анатомических структур центральной нервной системы (ЦНС) [29–31]. Цефтриаксон проходит через гематоплацентарный барьер, что, по данным ряда авторов [32, 33], обеспечивает необходимый терапевтический противомикробный уровень антибиотика в амниотической жидкости. Кроме того, цефтриаксон, в отличие от большинства цефалоспоринов, обладает более длительным периодом полувыведения, который в среднем составляет у взрослых 8 ч, что обеспечивает сохранение в жидкостях и тканях организма бактерицидной концентрации препарата для чувствительных к нему возбудителей на протяжении 24 ч, что позволяет вводить его внутримышечно или внутривенно [28, 29].

В 80-х гг. прошлого века экспериментальным путем были продемонстрированы антибактериальная активность цефтриаксона в отношении возбудителя сифилиса и клиническая эффективность данного препарата [34–36]. Так, в 1982 г. R. C. Johnson и соавт. [34] с помощью электронной микроскопии отмечали морфологические изменения в бледных трепонемах, которых обнаруживали в тканях зараженных сифилисом кроликов на фоне лечения цефтриаксоном. Другие исследователи [35] провели сравнительное изучение чувствительности *Treponema pallidum* штамма *Nichols* к антибиотикам пенициллинового и цефалоспоринового ряда и установили, что активность цефтриаксона практически не уступает соответствующей активности пенициллина G. Опытным путем в условиях *in vitro* исследователями было показано, что концентрация пенициллина G — 0,002 мкг/мл приводит к ингибированию 50% бледных трепонем. Для цефтриаксона соответствующий показатель составил 0,01 мкг/мл. В дальнейших исследованиях оценивалась клиническая эффективность цефалоспоринов в сравнении с препаратами пенициллина при лечении больных сифилисом. В 1987 г. T. T. Moorthy и соавт. [37] сообщили о применении цефтриаксона в лечении больных первичным сифилисом. Клиническую эффективность цефтриаксона при лечении больных первичным и вторичным сифилисом отмечали A. Katsambas и соавт. [38]. На основании данных клинико-серологического контроля эффективное использование цефтриаксона на ранних стадиях сифилитической инфекции также подтвердили E. W. Hook и соавт. (1988) [39] и H. Schofer и соавт. (1989) [40]. Учитывая фармакокинетические способности цефтриаксона, а именно хорошее проникновение

в ЦСЖ и создание достаточно высоких бактерицидных концентраций в ликворе, некоторыми зарубежными исследователями [41–45] рассматривалась возможность применения данного препарата в лечении больных с сифилитическим поражением нервной системы, в том числе инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Несмотря на полученные обнадеживающие результаты в отношении применения цефтриаксона для лечения больных сифилисом, интерес зарубежных исследователей к данному препарату в лечении сифилиса на некоторое время угас. Возможно, это было связано с некоторым снижением уровня заболеваемости сифилисом в западных странах в 90-х гг. прошлого века [46]. В доступной зарубежной литературе за данный период времени количество публикаций, посвященных использованию цефтриаксона при лечении больных сифилисом, ограничено. M. Augenbraun и K. Workowski (1999), обобщая данные литературы о применении цефтриаксона для лечения больных сифилисом, пришли к выводу, что антибиотик обладает высокой активностью в отношении возбудителя сифилиса и может быть рекомендован как альтернативный препарат при непереносимости пенициллина [47].

Резкий рост заболеваемости сифилисом в России в 90-х гг. прошлого века [48, 49] и широкое использование амбулаторных методов лечения сифилиса определили необходимость поиска новых антибактериальных препаратов, в том числе непенициллинового ряда. Цефтриаксон привлек внимание российских дерматовенерологов благодаря своим фармакологическим свойствам, высокой степени безопасности применения и отсутствию данных об устойчивости возбудителя сифилиса к данному препарату.

Отечественными исследователями (1997) была показана высокая эффективность цефтриаксона в лечении больных первичным и вторичным сифилисом, подтвержденная не только клиническими наблюдениями и контрольными серологическими исследованиями крови, но и данными электронно-микроскопических исследований, показавших непосредственное воздействие антибиотика на бледную трепонему в процессе лечения на ультраструктурном уровне [50, 51]. Результаты данной работы послужили основой для разработки новых схем лечения больных ранними формами сифилиса препаратом цефтриаксон. В опубликованных в 1999 г. методических указаниях «Лечение и профилактика сифилиса» цефтриаксон был включен в перечень резервных препаратов для лечения сифилиса [52]. Доказав принципиальную возможность успешного применения цефтриаксона в терапии сифилиса, дальнейшие исследования были направлены на расширение показаний к его применению и разработке схем применения. Так, была показана эффективность применения цефтриаксона в комплексном лечении у пациентов с серорезистентностью [53]. По данным A. A. Кубановой и O. B. Доля (2001), после окончания лечения беременных женщин с непереносимостью пенициллина с использованием цефтриаксона в дозе 1 г внутримышечно 1 раз в сутки в течение 14 дней по поводу ранних форм сифилиса (вторичный и ранний сифилис скрытый) были отмечены негативация и снижение позитивности комплекса серологических реакций (КСР) у 44 и у 39% женщин соответственно при наблюдении на протяжении 18 месяцев [54]. Кроме того, в данном исследовании была показа-

на возможность использования цефтриаксона для лечения детей с ранним врожденным сифилисом, а также у детей с серорезистентностью. В работе С. Г. Александровой [55] была изучена фармакокинетика генерического препарата цефтриаксона — мегиона параллельно с оценкой его клинической эффективности при лечении беременных женщин, больных ранними формами сифилиса. Установлено, что даже минимальная концентрация цефтриаксона (мегиона) — 1,3 мкг/мл, отмеченная в провизорных органах (амниотическая жидкость, плацента) и тканях плода (печень, легкое, мозг), через 24 ч после внутримышечного введения в дозе 1 г намного превышает минимальный трепонемоцидный уровень (0,018 мкг/мл). В то же время автор указала на необходимость увеличения длительности специфического лечения беременных цефтриаксоном для обеспечения надежного профилактического эффекта в отношении врожденного сифилиса. В другом исследовании, проведенном О. М. Ющенко и соавт. [56, 57], были изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения цефтриаксоном больных ранними формами сифилиса, получавших различные суточные дозы антибиотика: 0,25 г, 0,5 г и 1 г внутримышечно ежедневно. В процессе наблюдения за больными были отмечены как благоприятные результаты лечения, так и неудачные — случаи клинических рецидивов заболевания и серорезистентности. Неудачи терапии авторы отнесли за счет меньшей продолжительности курса лечения цефтриаксоном в сравнении с пенициллинотерапией — 10 и 20 дней соответственно. Кроме того, при изучении фармакокинетических характеристик, а именно определении концентрации цефтриаксона в ЦСЖ больных вторичным и скрытым ранним сифилисом, было установлено, что при внутримышечном введении антибиотика в дозе 1 г его терапевтический уровень сохраняется в течение 24–27 ч.

Полученные отечественными исследователями данные позволили скорректировать существующие на тот момент схемы специфического лечения и нашли отражение в клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов по ведению больных сифилисом [58], согласно которым цефтриаксон может использоваться для лечения больных различными формами сифилиса, а также для проведения дополнительного лечения.

В российских публикациях последнего десятилетия обсуждались вопросы, посвященные особенностям фармакокинетики цефтриаксона, а именно изучению уровня концентрации антибиотика в тканях и биологических жидкостях у больных сифилисом [59, 60]. Приводились данные об эффективности цефтриаксона в лечении больных ранними формами сифилиса [61] и раннего врожденного сифилиса [62]. В ретроспективном исследовании (2014) проведен анализ медицинской документации 115 пациентов с различной давностью сохранения резкоположительных результатов нетрепонемных серологических тестов — реакции микропреципитации (РМП) и теста быстрых плазменных реагинов (РПР) после специфического лечения сифилиса и получивших дополнительное лечение по методике: цефтриаксон по 1 г внутримышечно один раз в сутки в течение 20 дней. На основании данных клинико-серологического контроля было установлено, что в течение 2 лет после окончания дополнительного лечения негативация РМП/РПР наступила у 34 человек, что составило 29,6%

от общего числа пациентов. Снижение позитивности нетрепонемных тестов до положительных (3+) и слабоположительных (2+) результатов было отмечено у 29 (25,1%) и 41 (35,7%) пациента соответственно. За весь период наблюдения у 11 (9,6%) человек сохранялись резкоположительные (4+) результаты РМП/РПР [63].

В другом исследовании [64], сравнивая результаты лечения больных поздним нейросифилисом цефтриаксоном и пенициллином, установлено, что эффективность лечения позднего асимптомного и менингovasкулярного нейросифилиса цефтриаксоном и пенициллином сопоставима, в то время как при прогрессивном параличе более эффективен пенициллин. Большим с поздними формами нейросифилиса с симптомами, пролежнем цефтриаксоном, чаще требуется, кроме основного, также дополнительное лечение. Учитывая эти данные, авторы статьи считают, что применение цефтриаксона у больных поздним нейросифилисом, не имеющим аллергии на пенициллин, нецелесообразно.

В зарубежных публикациях последних лет показана эффективность цефтриаксона в лечении больных ранними формами сифилиса, в том числе у ВИЧ-инфицированных [65], и пациентов с серологическими рецидивами [66]. В недавно опубликованных систематическом обзоре (2017) и метаанализе (2016) авторы оценили эффективность цефтриаксона при лечении ранних форм сифилиса как сопоставимую с пенициллином и рекомендуют данный антибиотик как альтернативный препарат [67, 68]. Некоторые зарубежные авторы [69], опираясь на фармакокинетические исследования, проведенные у беременных, считают, что парентеральное введение цефтриаксона в суточной дозе 1 г создает достаточную трепонемоцидную концентрацию антибиотика в материнской крови, фетальной сыворотке и амниотической жидкости. Р. Zhou и соавт. (2005) отметили эффективность цефтриаксона у беременных женщин, больных первичным и вторичным сифилисом, получавших его в дозе 250 мг внутримышечно 1 раз в сутки [70]. В литературном обзоре (2019) о применении альтернативных антибиотиков для лечения беременных, больных сифилисом, исследователи отмечают успешное применение цефтриаксона [71]. Другие зарубежные исследователи [72–76] на основании контрольных исследований крови и ЦСЖ в целом дают положительную оценку применения цефтриаксона для лечения больных нейросифилисом, в том числе с сопутствующей ВИЧ-инфекцией [77–82], указывая, что наиболее эффективным является внутривенное введение данного антибиотика.

В современных зарубежных руководствах по ведению больных сифилисом [3, 4] авторы рекомендуют использовать цефтриаксон для лечения сифилиса как альтернативный препарат при непереносимости пенициллина. Согласно Европейскому руководству по ведению больных сифилисом (European Guideline on the Management of Syphilis) и рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США, цефтриаксон применяют для лечения больных ранними формами сифилиса и нейросифилисом. Кроме того, в руководстве CDC [10] цефтриаксон используется для лечения детей с врожденным сифилисом в случае отсутствия препаратов пенициллина. Для проведения дополнительных курсов лечения цефтриаксон за рубежом не используется.

В последние годы в России цефтриаксон все более широко используется для лечения сифилиса, особенно в амбулаторной практике дерматовенерологов. Активное использование дюрантных препаратов пенициллина (бензатин-бензилпенициллин) в определенном проценте случаев приводит к неудачам лечения. Выбор методик лечения для больных различными формами сифилиса зависит от давности заболевания: чем больше длительность инфекции от момента заражения до начала лечения, тем менее целесообразно применение дюрантных препаратов и тем более обоснованно использование препаратов средней дюрантности [2]. В настоящее время отсутствие на российском фармацевтическом рынке препаратов пенициллина средней дюрантности решило вопрос выбора между использованием дюрантных препаратов пенициллина в пользу цефтриаксона. В то же время нет достаточных данных об эффективности цефтриаксона при поздних формах сифилиса [83], и существующие в настоящее время схемы терапии сформированы исходя из методик лечения препаратами пенициллиновой группы. Кроме того, подтверждение излечения больных поздним скрытым сифилисом после окончания специфической терапии нередко объективно затруднено, так как у таких больных частота отрицательных результатов нетрепонемных тестов широко варьирует при установлении диагноза, либо результаты нетрепонемных тестов после лечения (в том числе и дополнительного) нередко остаются положительными при длительном нахождении на клинико-серологическом контроле [2].

Необходимо отметить, что схемы лечения сифилиса цефтриаксоном разрабатывались на основании изучения фармакокинетики оригинального цефтриаксона. Исследований по изучению эффективности и эквивалентности (фармацевтической, фармакокинетической, терапевтической) большинства генерических препаратов цефтриаксона и оригинального

препарата не проводилось, что может приводить к неудачам лечения больных сифилисом [2, 83]. Так, по данным Р. А. Lambert, В. R. Conway [84], при проведении в 2004 г. сравнительного исследования 34 генерических препаратов цефтриаксона было установлено, что все тестируемые аналоги не соответствовали в полной мере фармацевтическому качеству оригинального цефтриаксона. Наиболее частым отклонением было более низкое содержание активного вещества в образце, чем у оригинала, а также наличие примеси — тиотриазина, представляющего собой продукт разрушения цефтриаксона. Это может иметь значение с точки зрения клинической эффективности этого антибиотика, когда решающую роль играет соотношение между минимальным уровнем препарата в биологических жидкостях и трепонемной концентрацией препарата, при которой происходит гибель бактерий в течение определенного периода времени.

Как правило, цефтриаксон хорошо переносится пациентами. Однако возможна непереносимость цефтриаксона, как и возможна перекрестная аллергическая реакция между  $\beta$ -лактамами антибиотиками. По данным литературы [85], у лиц с непереносимостью пенициллина перекрестная аллергия на цефалоспорины III поколения, в том числе на цефтриаксон, наблюдается в 1–3% случаев.

### Заключение

С точки зрения активности в отношении возбудителя сифилиса и удобства клинического использования, а также сравнительных характеристик применяемых препаратов (таблица) цефтриаксон является привлекательным антибактериальным препаратом, в то же время его эффективность при различных формах сифилиса, а также уточнение схем лечения требуют проведения дальнейших сравнительных исследований. ■

## Литература/References

- Mahoney JF, Arnold RC, Harris A. Penicillin treatment of early syphilis—A preliminary report. *Am J Public Health Nations Health*. 1943;33(12):1387–1391. doi:10.2105/ajph.33.12.1387
- Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и дополн. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 768. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya. 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererabotannye i dopolnennye. Moscow: Delovoj ekspress, 2016. P. 76 (In Russ.)]
- Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;5:64(RR-03):1–137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2015;28;64(33):924.
- Janvier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014;28(12):1581–1593. doi: 10.1111/jdv.12734
- Kingston M, French P, Higgins S, et al. UK National Guidelines of the Management of Syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016;27(6):421–446. doi: 10.1177/0956462415624059
- Deka RK, Machius M, Norgard MV, Tomchick DRJ. Crystal structure of the 47-kDa lipoprotein of *Treponema pallidum* reveals a novel penicillin-binding protein. *Biol Chem*. 2002;277(44):41857–41864. doi: 10.1074/jbc.M207402200
- Cha JY, Ishiwata A, Mobashery SJ. A novel beta-lactamase activity from a penicillin-binding protein of *Treponema pallidum* and why syphilis is still treatable with penicillin. *Biol Chem*. 2004;279(15):14917–14921. doi: 10.1074/jbc.M400666200
- Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(2):583–589. doi: 10.1128/AAC.01095-09
- Montgomery CH, Knox JM, Sciple GW, Vander Stoep EM. Erythromycin in treatment of early syphilis. *Arch Intern Med*. 1961;107:732–735. doi: 10.1001/archinte.1961.03620050098010
- Лебедева Г.В. Лечение эритромицином больных сифилисом. *Вестник дерматологии венерологии*. 1965;10:45–48. [Lebedeva GV. Lechenie eritromicinom bol'nyh sifilisom. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1965;10:45–48 (In Russ.)]

11. Verdon MS, Handsfield HH, Johnson RB. Pilot study of azithromycin for treatment of primary and secondary syphilis. *Clin Infect Dis*. 1994;19:486–488. doi: 10.1093/clinids/19.3.486
12. Борисенко К.К., Лосева О.К., Бондаренко Т.Ф. Некоторые отдаленные результаты лечения больных ранними формами сифилиса сумамедом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1997;2:42–44. [Borisenko KK, Loseva OK, Bondarenko TF. Nekotorye otdalennye rezul'taty lecheniya bol'nyh rannimi formami sifilisa sumamedom. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1997;2:42–44 (In Russ.)]
13. Hook EW, Martin DH, Stephens J, et al. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis*. 2002;29(8):486–490. doi: 10.1097/00007435-200208000-00010
14. Marra CM, Colina AP, Godornes C, et al. Antibiotic selection may contribute to increases in macrolide-resistant *Treponema pallidum*. *J Infect Dis*. 2006;194:1771–1773. doi: 10.1086/509512
15. Matejkova P, Flasarova M, Zakoucka H, et al. Macrolide treatment failure in a case of secondary syphilis: a novel A2059G mutation in 23S rRNA gene of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *J Med Microbiol*. 2009;58:832–836. doi: 10.1099/jmm.0.007542-0
16. Beale MA, Marks M, Sahi SK, et al. Genomic epidemiology of syphilis reveals independent emergence of macrolide resistance across multiple circulating lineages. *Nat Commun*. 2019;22:10(1):3255. doi: 10.1038/s41467-019-11216-7
17. Hartmann JF, Lescoeur B, Mercier JC, et al. Neonatal syphilis despite erythromycin treatment of the Mother. *Presse Médicale*. 1984;13(35):2133–2135.
18. Zhou P, Qian Y, Xu J, Gu Z, et al. Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. *Sex Transm Dis*. 2007;34(7):472–474. doi: 10.1097/01.olq.0000246314.35047.9
19. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG*. 2000;107(6):770–775. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13339.x
20. Onoda Y. Therapeutic effect of oral doxycycline on syphilis. *Br J Vener Dis*. 1979;55(2):110–115. doi: 10.1136/sti.55.2.110
21. Ghanem KG, Erbeling EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2006;15:42(6):e45–9. doi: 10.1086/500406
22. Li J, Zheng HY. Early syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *J Infect Dev Ctries*. 2014;13(8(2)):228–232. doi: 10.3855/jidc.3013
23. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В. и др. Первый опыт молекулярного типирования и определения антибиотикорезистентности штаммов возбудителя сифилиса *Treponema pallidum* в Российской Федерации. *Вестник дерматологии венерологии*. 2013;3:34–46. [Kubanov AA, Kubanov AA, Frigo NV, et al. First experience of molecular typing and determining the antibiotic resistance of syphilis pathogen *Treponema pallidum* in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2013;3:34–46 (In Russ.)]
24. Gonzalez-Ochoa A, Moreno JB. The treatment of early syphilis with cephaloridine. *Postgrad Med J*. 1967;43(Suppl 43):134–135.
25. Glicksman JM, Short DH, Knox JM. Parenteral cephaloridine treatment of patients with early syphilis. *Arch Intern Med*. 1968;121(4):342–344.
26. Nicolis G, Loucopoulos A. Cephalothin in the treatment of syphilis. *Br J Vener Dis*. 1974;50(4):270–271. doi: 10.1136/sti.50.4.270
27. Cleeland R, Squires E. Antimicrobial activity of ceftriaxone: a review. *Am J Med*. 1984;19;77(4C):3–11.
28. Горчакова Н.А. Клиническая фармакология антибиотиков группы цефалоспоринов. *Therapia*. 2008;5(26):42–48. [Gorchakova NA. Klinicheskaja farmakologija antibiotikov grupy cefalosporinov. *Therapia*. 2008;5(26):42–48 (In Russ.)]
29. Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. *Clin Pharmacokinet*. 1989;17(4):223–235. doi: 10.2165/00003088-198917040-00002
30. Nau R, Prange HW, Muth P, et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninfamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(7):1518–1524. doi: 10.1128/aac.37.7.1518
31. Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(5):335–343. doi: 10.2165/00003088-200039050-00003
32. Matsuda S, Suzuki M, Shimizu T, et al. Pharmacokinetic and clinical evaluations of ceftriaxone in perinatal infections in obstetrics and gynecology. *Jpn J Antibiot*. 1988;41(9):1251–1260.
33. Bourget P, Fernandez H, Quinquis V, Delouis C. Pharmacokinetics and protein binding of ceftriaxone during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:54–59. doi: 10.1128/aac.37.1.54
34. Johnson RC, Bey RF, Wolgamot SJ. Comparison of the activities of ceftriaxone and penicillin G against experimentally induced syphilis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;21(6):984–989. doi: 10.1128/aac.21.6.984
35. Korting HC, Walther D, Teithmuller U. et al. Comparative in vitro susceptibility of *Treponema pallidum* to ceftriaxone, ceftriaxone and penicillin G. *Chemotherapy* 1986;32(4):352–355. doi: 10.1159/000238434
36. Korting HC, Walther D, Riethmüller U, Meurer M. Ceftriaxone given repeatedly cures manifest syphilis in the rabbit. *Chemotherapy*. 1987;33(5):376–380. doi: 10.1159/000238523
37. Moorthy TT, Lee CT, Lim KB, Tan T. Ceftriaxone for treatment of primary syphilis in men: a preliminary study. *Sex Transm Dis*. 1987;14(2):116–118. doi: 10.1097/00007435-198704000-00013
38. Katsambas A, Adoniou C, Katsarou A, Kerkidou A, Stratigos J. Comparative study of ceftriaxone and benzathine penicillin G in the treatment of primary and secondary syphilis. *Chemioterapia*. 1987;6(2 Suppl):549–550.
39. Hook EW, Roddy RE, Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J Infect Dis*. 1988;158(4):881–884. doi: 10.1093/infdis/158.4.881
40. Schofer H, Vogt HJ, Milbradt R. Ceftriaxone for the treatment of primary and secondary syphilis. *Chemotherapy*. 1989;35:140–145. doi: 10.1159/000238661
41. Hook EW, Baker-Zander SA, Moskovitz BL, et al. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis. Case report and Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis*. 1986;13(3 Suppl):185–188.
42. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1992;93(5):481–488. doi: 10.1016/0002-9343(92)90574-u
43. Marra CM, Slatyer V, Tartaglione TA, et al. Evaluation of aqueous penicillin G and ceftriaxone for experimental neurosyphilis. *J Infect Dis*. 1992;165(2):396–397. doi: 10.1093/infdis/165.2.396
44. Cnossen WM, Niekus H, Nielsen O, et al. Ceftriaxone treatment of penicillin resistant neurosyphilis in alcoholic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat*. 1995;59:194–195. doi: 10.1136/jnnp.59.2.194
45. Gentile JH, Viviani C, Sparo MD, Arduino RC. Syphilitic meningomyelitis treated with ceftriaxone: case report. *Clin Infect Dis*. 1998;26(2):528. doi: 10.1086/517112
46. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. Geneva: WHO, 2001.
47. Augenbraun M, Workowski K. Ceftriaxone therapy for syphilis: report from the emerging infections network. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1337–1338. doi: 10.1086/313489
48. Привалова Н.К., Тихонова Л.И. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации: анализ тенденций и прогноз развития эпидемической ситуации. *Инфекции, передаваемые половым путем* 2000;5:35–40. [Privalova NK, Tihonova LI. Zaboлеваemost' sifilisa v Rossijskoj Federacii: analiz tendencij i prognoz razvitiya epidemicheskoi situacii. *Infekcii peredavaemye polovym putem* 2000;5:35–40 (In Russ.)]

49. «О мерах по предупреждению распространения инфекции, передаваемых половым путем»: Приказ Минздрава РФ № 291 от 30.07.2001. М.: МЗ РФ, 2001. [“O merah po preduprezhdeniyu rasprostraneniya infekcii, peredavaemyh polovym putem”: Prikaz Minzdrava RF № 291 ot 30.07.2001. Moscow: MZ RF, 2001 (In Russ.)]
50. Аковбян В.А., Кубанов А.А., Дмитриев Г.А. Цефтриаксон (роцефин) при лечении больных сифилисом. Вестник дерматологии и венерологии. 1997;3:27–29. [Akovbyan VA, Kubanov AA, Dmitriev GA. Ceftriaxon (rocefim) pri lechenii bol'nyh sifilisom. Vestnik dermatologii i venerologii. 1997;3:27–29 (In Russ.)]  
doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-45-52
51. Дмитриев Г.А., Аковбян В.А., Кубанов А.А. и др. Ультраструктурные изменения *Treponema pallidum* в процессе лечения больных сифилисом цефтриаксоном (роцефином). Вестник дерматологии и венерологии. 1997;5:11–14. [Dmitriev GA, Akovbyan VA, Kubanov AA, et al. Ul'trastrukturnye izmeneniya *Treponema pallidum* v processe lecheniya bol'nyh sifilisom ceftriaksonom (rocefinom). Vestnik dermatologii i venerologii. 1997;5:11-14 (In Russ.)]  
doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-45-52
52. Методические указания № 98/273 «Лечение и профилактика сифилиса». М.: Минздрав России, 1999. 20 с. [Metodicheskie ukazaniya № 98/273 “Lechenie i profilaktika sifilisa”. Moscow: Minzdrav Rossii, 1999. 20 s. (In Russ.)]
53. Давыдова Т.В., Кулагин В.И., Чистякова Т.В. и др. Антиоксидантный статус у больных серорезистентным сифилисом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002;6:51–55. [Davydova TV, Kulagin VI, Chistyakova TV, et al. Antioksidantnyj status u bol'nyh serorezistentnym sifilisom. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2002;6:51–55 (In Russ.)]
54. Кубанова А.А., Доля О.В. Опыт применения цефтриаксона (роцефин) при сифилисе у беременных и новорожденных, а также у детей с серорезистентностью. Вестник дерматологии и венерологии. 2001;2:70–75. [Kubanova AA, Dolya OV. Opyt primeneniya ceftriaksona (rocefim) pri sifilise u beremennyh i novorozhdennyh, a takzhe u detej s serorezistentnost'yu. Vestnik dermatologii i venerologii. 2001;2:70–75 (In Russ.)]
55. Александрова С.Г. Фармакокинетическое обоснование профилактики врожденного сифилиса цефтриаксоном. Антибиотики и химиотерапия. 2004;49(6):15–19. [Aleksandrova SG. Farmakokineticheskoe obosnovanie obosnovaniya profilaktiki vrozhdyonnogo sifilisa ceftriaksonom. Antibiotiki i himioterapiya. 2004;49(6):15–19 (In Russ.)]
56. Ющенко О.М., Лосева О.К., Боровик В.З. и др. Ближайшие и отдаленные результаты лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. Вестник дерматологии и венерологии. 2003;6:55–58. [YUshchenko OM, Loseva OK, Borovik VZ, et al. Blizhajshie i otdalennye rezul'taty lecheniya ceftriaksonom bol'nyh vtorychnym i rannim skryтым sifilisom. Vestnik dermatologii i venerologii. 2003;6:55–58 (In Russ.)]
57. Ющенко О.М., Кабанова И.А., Лосева О.К. и др. Фармакокинетические характеристики и эффективность лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. Consilium medicum. Урогенитальные инфекции. 2003;5(3):82–84. [YUshchenko OM, Kabanova IA, Loseva OK, et al. Farmakokineticheskie harakteristiki i effektivnost' lecheniya ceftriaksonom bol'nyh vtorychnym i rannim skryтым sifilisom. Consilium medicum. Urogenital'nye infekcii. 2003;5(3):82–84 (In Russ.)]
58. Кубанова А.А. Дерматовенерология 2010. Клинические рекомендации (Российское общество дерматовенерологов). 4 изд. М.: ДЭК-ПРЕСС, 2010. 347–386. [Kubanova AA. Dermatovenerologiya 2010. Klinicheskie rekomendacii (Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov). 4 izd. Moscow: DEKS-PRESS, 2010. 347–386 (In Russ.)]
59. Наволоцкая Т.И., Лосева О.К., Фриго Н.В. и др. Содержание прокаин-пенициллина и цефтриаксона в сыворотке крови, биологических жидкостях и тканях при лечении больных ранними формами сифилиса. Вестник последипломного медицинского образования. 2007;1:43–44. [Navolockaya TI, Loseva OK, Frigo NV, et al. Soderzhanie prokain-penicillina i ceftriaksona v syvorotke krvi, biologicheskikh zhidkostyah i tkanyah pri lechenii bol'nyh rannimi formami sifilisa. Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya. 2007;1:43–44 (In Russ.)]
60. Лосева О.К., Ющенко О.М., Александрова С.Г. Исследование содержания цефтриаксона в жидкостях и тканях у больных сифилисом. Consilium medicum. Дерматология. 2008;1:67–70. [Loseva OK, YUshchenko OM, Aleksandrova SG. Issledovanie soderzhaniya ceftriaksona v zhidkostyah i tkanyah u bol'nyh sifilisom. Consilium medicum. Dermatologiya. 2008;1:67–70 (In Russ.)]
61. Корепанова М.В., Коробейникова Э.А., Крюкова О.И. Клиническая эффективность цефтриаксона в терапии ранних форм сифилиса. Клиническая дерматология и венерология. 2011;1:55–58. [Korepanova MV, Korobejnikova EA, Kryukova OI. Klinicheskaya effektivnost' ceftriaksona v terapii rannih form sifilisa. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2011;1:55–58 (In Russ.)]
62. Заторская Н.Ф. Опыт применения цефтриаксона в лечении раннего врожденного сифилиса. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011;3:22–26. [Zatorskaya NF. Opyt primeneniya ceftriaksona v lechenii rannego vrozhdenogo sifilisa. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. 2011;3:22–26 (In Russ.)]
63. Катунин Г.Л., Рубцов А.Б. Анализ отдаленных результатов лечения больных сифилисом с сохраняющимися положительными показателями нетрепонемных серологических тестов препаратом цефтриаксон. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;1:46–52. [Katunin GL, Rubcov AB. Analysis of the long-term outcome of treatment of syphilitic patients with positive non-treponemal serology tests with the use of ceftriaxone. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2014;1:46–52 (In Russ.)]
64. Стрибук П.В., Лосева О.К., Юдакова В.М. Сравнительная эффективность лечения позднего нейросифилиса пенициллином и цефтриаксоном. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(1):18–22. [Stribuk PV, Loseva OK, YUdakova VM. Sravnitel'naya effektivnost' lecheniya pozdnego nejrosifilisa penicillinom i ceftriaksonom. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2016;15(1):18–22 (In Russ.)]  
doi: 10.17116/klinderma201615118-22
65. Psomas KC, Brun M, Causse A, et al. Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. Med Mal Infect. 2012;42(1):15–19. doi: 10.1016/j.medmal.2011.10.003
66. GE Hua, Wang Yu. Efficacy of ceftriaxone in treatment of serum recurrent syphilis cases. China tropical medicine. 2014;14(10):1284–1285.
67. Liu HY, Han Y, Chen XS, et al. Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. PLoS One. 2017;28;12(6):e0180001. doi: 10.1371/journal.pone.0180001
68. Liang Z, Chen YP, Yang CS, Guo W, Jiang XX, Xu XF, Feng SX, Liu YQ, Jiang G. Meta-analysis of ceftriaxone compared with penicillin for the treatment of syphilis. Int J Antimicrob Agents. 2016;47(1):6–11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.020
69. Wendel GD Jr, Sheffield JS, Hollier LM, et al. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. Clin Infect Dis. 2002;15;35(Suppl 2):S200-9. doi: 10.1086/342108
70. Zhou P, Gu Z, Xu J, et al. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. Sexually Transmitted Diseases. 2005;32(8):495–498.  
doi: 10.1097/01.olq.0000170443.70739.cd
71. Roberts CP, Raich A, Stafylis C, Klausner JD. Alternative treatments for syphilis during pregnancy. Sex Transm Dis. 2019; 46(10):637–640. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001050
72. Gentile JH, Viviani C, Sparo MD, Arduino RC. Syphilitic meningomyelitis treated with ceftriaxone: case report. Clin Infect Dis. 1998;26(2):528. doi: 10.1086/517112
73. Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. Sex Transm Infect. 2003;79:415–416. doi: 10.1136/sti.79.5.415

74. Лукьянов А.М., Алексеев Н.А. Концентрация цефтриаксона в зависимости от различных режимов дозирования в сыворотке крови и гомогенате головного мозга в эксперименте, сыворотке крови и ликворе больных сифилисом с поражением структур нервной системы. Медицинская панорама. 2007;12:38–42. [Luk'yanov AM, Alekseev NA. Koncentraciya ceftriaksona v zavisimosti ot razlichnykh rezhimov dozirovaniya v syvorotke krvi i gomogenate golovnoogo mozga v eksperimente, syvorotke krvi i likvore bol'nykh sifilisom s porazheniem struktur nervnoj sistemy. Medicinskaya panorama. 2007;12:38–42 (In Russ.)]

75. Güler E, Leyhe T. A late form of neurosyphilis manifesting with psychotic symptoms in old age and good response to ceftriaxone therapy. Int Psychogeriatr. 2011;23(4):666–669. doi: 10.1017/S104161021000181X

76. Ahmad Alam, Mohd Ashraf Alam, Khan HS, Rahman SZ. A vintage case with a novel treatment for neurosyphilis: A case report. Journal of pharmacovigilance and drug safety. 2019;16:10–12. doi: 10.21276/jpds.2019.16.01.05

77. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. Clin Infect Dis. 2000;30(3):540–544. doi: 10.1086/313725

78. Smith NH, Musher DM, Huang DB, et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. Int J STD AIDS. 2004;15(5):328–332. doi: 10.1177/095646240401500511

79. Pubben PGA, Soydemir S. Treatment of neurosyphilis in HIV-infected patients. A systematic review. Erasmus Journal of Medicine. 2011;1(2):27–30.

80. Spornraft-Ragaller P, Abraham S, Lueck C, Meurer M. Response of HIV-infected patients with syphilis to therapy with penicillin or intravenous ceftriaxone. Eur J Med Res. 2011;16(2):47–51. doi: 10.1186/2047-783x-16-2-47

81. Si WK, Suh KH, Lee MH, et al. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone in a patient infected with human immunodeficiency virus. Infect Chemother. 2011;43(3):262–265. doi:10.3947/IC.2011.43.3.262

82. Chen TC, Wang JH, Tsai TC. Repeated episodes of acute stroke as manifestation of neurosyphilis in a well-controlled human immunodeficiency virus-infected patient—Successful treatment with ceftriaxone. J Formos Med Assoc. 2017;116(9):725–726. doi: 10.1016/j.jfma.2017.01.007

83. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II). Вестник дерматологии и венерологии. 2015;2:23–40. [Krasnosel'skikh TV, Sokolovskiy EV. Current standards for syphilis treatment: comparing the russian and foreign guidelines (part II). Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;2:23–40 (In Russ.)]

84. Lambert PA, Conway BR. Comparison of the pharmaceutical quality of generic ceftriaxone and rocefin preparations. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2004;6 (3):260–272.

85. Antunez C, Blanca Lopez M, Torres MJ. Immediate allergic reactions to cephalosporins evaluation of cross reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):404–410. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.032

**Участие авторов:** работа с литературой, сбор и анализ литературных данных — Г.Л. Катунин; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — К.И. Плахова; отбор литературных данных, редактирование статьи — Н.К. Абудуев; редактирование статьи, подготовка к публикации — М.М. Васильев.

**Authors' participation:** collection and analysis of literature data — Georgiy L. Katunin; literature data analysis, formation of the structure of the article — Xenia I. Plakhova; selection of literature data, the article editing — Nazirbek K. Abuduev; the article editing, preparing for publication — Michael M. Vasiliev.

## Информация об авторах

\***Георгий Леонидович Катунин** — к.м.н., врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; e-mail: [g.katunin@rambler.ru](mailto:g.katunin@rambler.ru)

**Ксения Ильинична Плахова** — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: [plakhova@cnikvi.ru](mailto:plakhova@cnikvi.ru)

**Назирбек Каримуллаевич Абудуев** — д.м.н., ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6550-9348>; e-mail: [ankor@mail.ru](mailto:ankor@mail.ru)

**Михаил Михайлович Васильев** — д.м.н., профессор; e-mail: [ainfo@omxcourson.ru](mailto:ainfo@omxcourson.ru)

## Information about the authors

\***Georgiy L. Katunin** — MD, Cand. Sci. (Med), dermatovenerologist; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; e-mail: [g.katunin@rambler.ru](mailto:g.katunin@rambler.ru)

**Xenia I. Plakhova** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: [plakhova@cnikvi.ru](mailto:plakhova@cnikvi.ru)

**Nazirbek K. Abuduev** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6550-9348>; e-mail: [ankor@mail.ru](mailto:ankor@mail.ru)

**Michael M. Vasiliev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; e-mail: [ainfo@omxcourson.ru](mailto:ainfo@omxcourson.ru)

Статья поступила в редакцию: 20.01.2021

Принята к публикации: 05.03.2021

Дата публикации: 15.04.2021

Submitted: 20.01.2021

Accepted: 05.03.2021

Published: 15.04.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1200>

# Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных псориазом

© Патрушев А.В.\*, Самцов А.В., Сухарев А.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

**Обоснование.** Очаги хронической инфекции (ОХИ) являются важными триггерными факторами развития псориаза, а значит, могут утяжелять течение дерматоза, в том числе и за счет повышения в крови определенных провоспалительных цитокинов.

**Цель исследования.** Изучить цитокиновый профиль больных псориазом в стадии обострения заболевания, а также оценить влияние радикального лечения очагов хронической инфекции на течение дерматоза.

**Материал и методы.** В проспективное сравнительное нерандомизированное исследование включены 52 больных вульгарным псориазом в возрасте от 18 до 65 лет, подписавших добровольное информированное согласие. В первую группу вошли пациенты, санировавшие выявленные ОХИ (16 человек), во вторую — не санировавшие (16 человек), и третью группу составили пациенты, у которых ОХИ выявлены не были (20 человек).

Концентрации цитокинов были измерены в прогрессирующую стадию заболевания у 52 больных псориазом и 20 лиц контрольной группы (здоровые лица). Спектр определяемых цитокинов включал: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, а также INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ . При детекции всех цитокинов, кроме IL-17A, использовались реагенты компании «Вектор-Бест», Россия. Для определения концентрации IL-17A был выбран набор Human ELISA MAX<sup>TM</sup> DeluxeSet фирмы BioLegend, США.

В период проведения основного курса лечения (0, 2 и 4-я недели), а также последующего наблюдения пациентов (12, 24 и 52-я недели) проводилась оценка тяжести псориаза с расчетом индекса PASI. В момент завершения исследования (неделя 52) фиксировались количество рецидивов и общая продолжительность ремиссии.

**Результаты.** Уровень IL-8 оказался увеличенным у 90,6% больных псориазом с наличием ОХИ. В данном случае получены значимые различия в сравнении с группой больных псориазом без диагностированных ОХИ и с контрольной группой, в которых повышение концентрации IL-8 отмечалось, соответственно, в 65 и 30% случаев. Выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем IL-8 и индексом PASI ( $r_s = 0,48$ ;  $p = 3,6 \times 10^{-4}$ ). Уровни INF- $\alpha$  и IL-6 у больных псориазом с наличием ОХИ были повышены, соответственно, в 15,6 и 21,9% случаев и значимо отличались от группы практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), различий с группой больных псориазом без ОХИ выявлено не было. Концентрация TNF- $\alpha$  не отличалась во всех трех группах. Уровень IL-17A был значимо повышен в сравнении с практически здоровыми лицами как в группе больных псориазом, имеющих ОХИ, так и в группе больных без ОХИ ( $Me = 3,3$  и  $4,3$  пг/мл против  $0,2$  пг/мл). Концентрации пяти цитокинов, а именно IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10 и INF- $\gamma$ , не превышали верхней границы референсного диапазона у всех пациентов опытных (больные псориазом) и контрольной групп.

Оценка индекса PASI в процессе наблюдения за пациентами в первой и второй группах показала существенно более низкие значения данного показателя на неделях 24 и 52 именно в первой группе (0,2 против 7,0 при  $p = 0,02$  и 0,1 против 7,2 при  $p = 0,002$ ). Относительный риск развития рецидива заболевания в случае несанации ОХИ составил 2,4 (95% ДИ от 1,1 до 5,2).

**Заключение.** Получены данные, свидетельствующие о роли IL-8 и очагов хронической инфекции, с наличием которых ассоциирована его повышенная продукция, в ухудшении течения псориаза с частым развитием рецидивов. Важными профилактическими мероприятиями, приводящими к уменьшению количества рецидивов псориаза, являются своевременная диагностика и радикальная санация очагов хронической инфекции.

**Ключевые слова:** псориаз, очаги хронической инфекции, цитокины, санация, профилактика рецидивов.

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

**Источник финансирования:** исследование выполнено за счет целевого финансирования в рамках проведения научно-исследовательской работы, утвержденной Главным военно-медицинским управлением.

Для цитирования: Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В. Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):32–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1200>

# Features of the cytokine profile and the effectiveness of radical treatment of focal infection in patients with psoriasis

© Alexander V. Patrushev\*, Alexey V. Samtsov, Alexey V. Soukharev

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

**Background.** Focal infection (FI) are important trigger factors for the development of psoriasis, which means they can aggravate the course of dermatosis, including due to an increase in certain pro-inflammatory cytokines in the blood.

**Aim.** To study the cytokine profile of patients with psoriasis in the progressive period of the disease, as well as to assess the effect radical treatment of focal infection on the course of dermatosis.

**Material and methods.** Prospective comparative non-randomized study included 52 patients with psoriasis vulgaris, aged 18 to 65 years, who signed a informed consent. The first group consisted of patients who underwent radical treatment FI (16 people), the second — those who did not treat FI (16 people), and the third group consisted of patients in whom FI was not detected (20 people). Cytokine concentrations were measured in the progressive stage of the disease in 52 patients with psoriasis and 20 individuals in the control group (healthy individuals). The spectrum of detected cytokines included: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, as well as INF- $\alpha$  and INF- $\gamma$ . For the detection of all cytokines, except for IL-17A, reagents from Vector-Best, Russia were used. The Human ELISA MAX™ Deluxe Set (BioLegend, USA) was used to determine the concentration of IL-17A.

During the main course of treatment (0, 2 and 4 weeks), as well as the follow-up of patients (12, 24 and 52 weeks), the severity of psoriasis was assessed with the calculation of the PASI index. At the end of the study (week 52), the number of relapses and the total duration of remission were recorded.

**Results.** The level of IL-8 was increased in 90,6% of psoriasis patients with FI. In this case, significant differences were obtained in comparison with the group of patients with psoriasis without diagnosed FI and with the control group, in which an increase in the concentration of IL-8 was noted, respectively, in 65% and 30% of cases. A moderate positive correlation was found between the IL-8 level and the PASI index ( $r_s = 0,48$ ;  $p = 3,6 \times 10^{-4}$ ). The levels of INF- $\alpha$  and IL-6 in psoriasis patients with FI were increased, respectively, in 15,6% and 21,9% of cases and significantly differed from the group of practically healthy individuals ( $p < 0,05$ ), differences from the group of patients with psoriasis without FI was not identified. The concentration of TNF- $\alpha$  did not differ in all three groups. The level of IL-17A was significantly increased in comparison with practically healthy individuals both in the group of psoriasis patients with FI and in the group of patients without FI (Me = 3,3 and 4,3 pg/ml versus 0,2 pg/ml). The concentrations of five interleukin cytokines, namely IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10 and INF- $\gamma$ , did not exceed the upper limit of the reference range in all patients of the experimental (patients with psoriasis) and control groups.

Evaluation of the PASI index during the observation of patients in the first and second groups showed significantly lower values of this indicator for weeks 24 and 52 in the first group (0,2 vs. 7,0;  $p = 0,02$  and 0,1 vs. 7,2;  $p = 0,002$ ). The relative risk of disease recurrence in the absence of radical treatment for FI was 2,6 (CI 1,1 to 5,2).

**Conclusion.** Data were obtained showing the role of IL-8 and focal infection, with the presence of which its increased production is associated, in the worsening of the course of psoriasis with the frequent development of relapses. Important preventive measures leading to a decrease in the number of relapses of psoriasis are timely diagnosis and radical treatment of focal infection.

**Keywords:** psoriasis, focal infection (FI), cytokines, radical treatment, prevention of relapses.

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

**Source of funding:** the study was carried out at the expense of targeted funding as part of the research work approved by the Main Military Medical Directorate.

For citation: Patrushev AV, Samtsov AV, Soukharev AV. Features of the cytokine profile and the effectiveness of radical treatment of focal infection in patients with psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(2):32–40.  
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1200>



■ Псориаз — распространенное хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи и суставов, которым страдает 2–4% населения [1]. Тяжелый псориаз оказывает сильное влияние на качество жизни, сопоставимое с инсулинозависимым диабетом, депрессией и стенокардией [2]. Псориатический артрит развивается в 30% случаев [3]. Кроме того, данные больших регистров продемонстрировали повышенный риск развития у больных псориазом рака кожи, лимфомы, диабета, метаболического синдрома, ожирения, венозной тромбоэмболии, инсульта и инфаркта миокарда [4–8].

Считается, что развитие дерматоза является результатом взаимодействия между генетическим компонентом, иммунной дисфункцией и факторами окружающей среды [9]. Иммунный ответ при псориазе характеризуется пролиферацией продуцирующих интерлейкин (IL)-17 Т-клеток, Т-хелперов (Th)-1 и Th-22, что приводит к выделению целого ряда провоспалительных медиаторов: интерферона (INF)- $\gamma$ , фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , IL-6, IL-17 и IL-22. Действие данных цитокинов приводит к развитию воспалительной реакции в дерме и эпидермальной гиперпролиферации [10].

Несмотря на большой объем накопленных данных, продолжается активная работа по выяснению причин и механизмов развития заболевания. Бактериальная инфекция традиционно рассматривается в качестве важного триггерного фактора развития как каплевидного, так и бляшечного псориаза [11, 12]. Ведущее значение придается  $\beta$ -гемолитическому стрептококку групп А, С и G, содержащему в составе клеточной стенки М-белок. В данном случае возможно развитие аутоиммунного процесса, основным механизмом которого является антигенная мимикрия [13]. Другие микроорганизмы могут поддерживать системные иммуннопатологические реакции за счет образования в очаге воспаления различных провоспалительных цитокинов или суперантигенов [14, 15]. В связи с этим логично предположить, что длительное существование очагов хронической инфекции (ОХИ) в организме будет влиять на течение иммуноопосредованных дерматозов, в том числе псориаза.

Проведенное нами пилотное ретроспективное исследование подтвердило значимость ОХИ для псориаза. Был проведен анализ архивного материала клиники за период 2011–2014 гг., а именно 338 историй болезни больных псориазом в возрасте от 18 до 87 лет. ОХИ диагностированы в 124 случаях (36,7%). Из большого спектра ОХИ, выявленных у больных псориазом, значимые результаты в сравнении с общей популяцией были получены только в случае хронического тонзиллита (ХТ) (превалентность ХТ составила 20,1% против 7,5% в общей популяции,  $p < 0,001$ ). Так же часто встречались такие ОХИ, как хронический апикальный периодонтит (ХАП) — в 10,1% случаев, хронический синусит — в 2,4%, хронический холецистит — в 2,1%, хронический пиелонефрит — в 1,2%. Остальные ОХИ определялись менее чем в 1% случаев [16].

Последние научные данные дополняют микробную теорию патогенеза псориаза. Н.В. Allen и соавт. (2018) провели патоморфологическое исследование небных миндалин больных псориазом и выявили существование стрептококковой инфекции в виде биопленок как во внеклеточной локализации (в глубине крипт), так и внутриклеточно (в толще эпителия). Несмотря

на то, что в контрольной группе (больные хроническим рецидивирующим тонзиллитом без псориаза) наблюдались аналогичные результаты, авторы посчитали данный факт весьма существенным и обосновали теорию «двойного удара» в развитии заболевания. «Первый удар» — формирование хронического очага инфекции (тонзиллита), в котором стрептококк уклоняется от действия иммунной системы и антибиотиков за счет формирования биопленок. «Второй удар» — наличие у пациента определенных генов предрасположенности к развитию заболевания (PSORS). Только при соблюдении двух условий возможно формирование иммунного ответа по типу антигенной мимикрии [17]. Также, учитывая данные результаты, становится понятным кратковременный эффект консервативной терапии хронического тонзиллита и необходимость выполнения тонзиллэктомии.

В 2019 г. был опубликован систематический обзор, в котором оценивали антистрептококковые вмешательства (тонзиллэктомия или системная антибактериальная терапия) у больных каплевидным и бляшечным псориазом по сравнению с группами без оперативного лечения, плацебо или друг с другом. Авторы сделали вывод об отсутствии убедительных доказательств эффективности как медикаментозного лечения, так и радикальной санации из-за малого количества исследований и их низкого качества [18]. Аналогичных работ по другим очагам хронической инфекции в доступной литературе найдено не было. Таким образом, проблема влияния санации очагов хронической инфекции на течение псориаза остается нерешенной, что требует продолжения исследований в данном направлении. Также представляет интерес изучение цитокинового профиля у больных псориазом применительно к наличию очаговой инфекции, так как это позволит выявить новые патогенетические механизмы в развитии заболевания.

### Цель исследования

Изучить цитокиновый профиль больных псориазом в стадии обострения заболевания, а также оценить влияние радикального лечения очагов хронической инфекции на течение дерматоза.

### Материал и методы

В проспективное сравнительное нерандомизированное исследование включено 52 больных вульгарным псориазом в возрасте от 18 до 65 лет, подписавших добровольное информированное согласие. В первую группу вошли пациенты, санировавшие выявленные ОХИ (16 человек), во вторую — не санировавшие (16 человек), и третью группу составили пациенты, у которых ОХИ выявлены не были (20 человек).

Набор пациентов проводился на кафедре кожных болезней Военно-медицинской академии в 2017–2020 гг., к работе привлекались смежные специалисты, а именно оториноларингологи, челюстно-лицевые хирурги, рентгенологи, врачи клинической лабораторной диагностики. Исследование одобрено независимым Этическим комитетом образовательного учреждения (протокол № 187 от 21.03.2017).

Пациенты проходили физикальную диагностику с подробным описанием дерматологического статуса и определением тяжести псориаза (расчет индекса PASI в соответствии с общепринятой методикой). Дополнительно выполнялись инструментальные исследования

с целью выявления очаговой инфекции (ортопантомография, рентгенография околоносовых пазух, УЗИ брюшной полости, почек, малого таза). Все оборудование имело необходимые сертификаты соответствия, а персонал прошел специальную подготовку.

Больные псориазом получали стандартную терапию (при включении в исследование, а также в случае обострения дерматоза), включающую дезинтоксикационные препараты (1,5% — 400 мл меглюмина натрия сукцината № 14 через день) в случае распространенного процесса, гепатопротекторы (при наличии показаний), антигистаминные препараты (при наличии зуда), наружную противовоспалительную терапию (0,1% мометазона фуроата в форме мази 2 раза в день в течение 14 дней с постепенным снижением дозировки — 1 раз в день в течение 7 дней, через день в течение 7 дней), в течение 4 недель.

В случае согласия пациента выполнялось радикальное лечение (удаление или резекция корней зуба, тонзиллэктомия, холецистэктомия, пункция и дренаж гайморовой пазухи) выявленного ОХИ. Пациент включался во вторую группу при условии выполнения санации в течение 2 месяцев после подписания информированного согласия.

Продолжительность исследования составила 52 недели (4 недели — период лечения, 48 недель — период наблюдения), контрольные обследования с расчетом индекса PASI проводились на 2, 4, 8, 12, 24 и 52-й неделе. На неделе 52 также фиксировались частота рецидивов и общая продолжительность ремиссии в месяцах (за весь период наблюдения) как дополнительные показатели результативности проведенной терапии.

Концентрации цитокинов были измерены в прогрессирующую стадию заболевания у 52 больных псориазом и 20 лиц контрольной группы (здоровые лица). Спектр определяемых цитокинов включал: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, а также INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ . При детекции всех цитокинов, кроме IL-17A, использовались реагенты компании «Вектор-Бест», Россия. Для определения концентрации IL-17A был выбран набор Human ELISA MAX™ DeluxeSet фирмы BioLegend, США. Референсные значения взяты из официальной инструкции по определению цитокинов.

### Ограничения исследования

Учитывая требования независимого Этического комитета, отсутствовала рандомизация пациентов в группы. Решение о радикальной санации очага хронической инфекции или об отказе от хирургического лечения пациент принимал самостоятельно на основании рекомендаций соответствующих специалистов (оториноларинголога, стоматолога, хирурга).

### Статистический анализ

Все полученные результаты фиксировались в электронной базе данных, которая формировалась в Microsoft Access. Следующим этапом была проверка на соответствие рядов данных закону нормального распределения. В связи с тем, что по всем признакам получены отрицательные результаты (распределение, отличное от нормального), дальнейший анализ включал непараметрические критерии. Для сравнения групп применялся U-критерий Манна — Уитни, критический уровень значимости (альфа) был установлен в 0,05. Описание количественных признаков в груп-

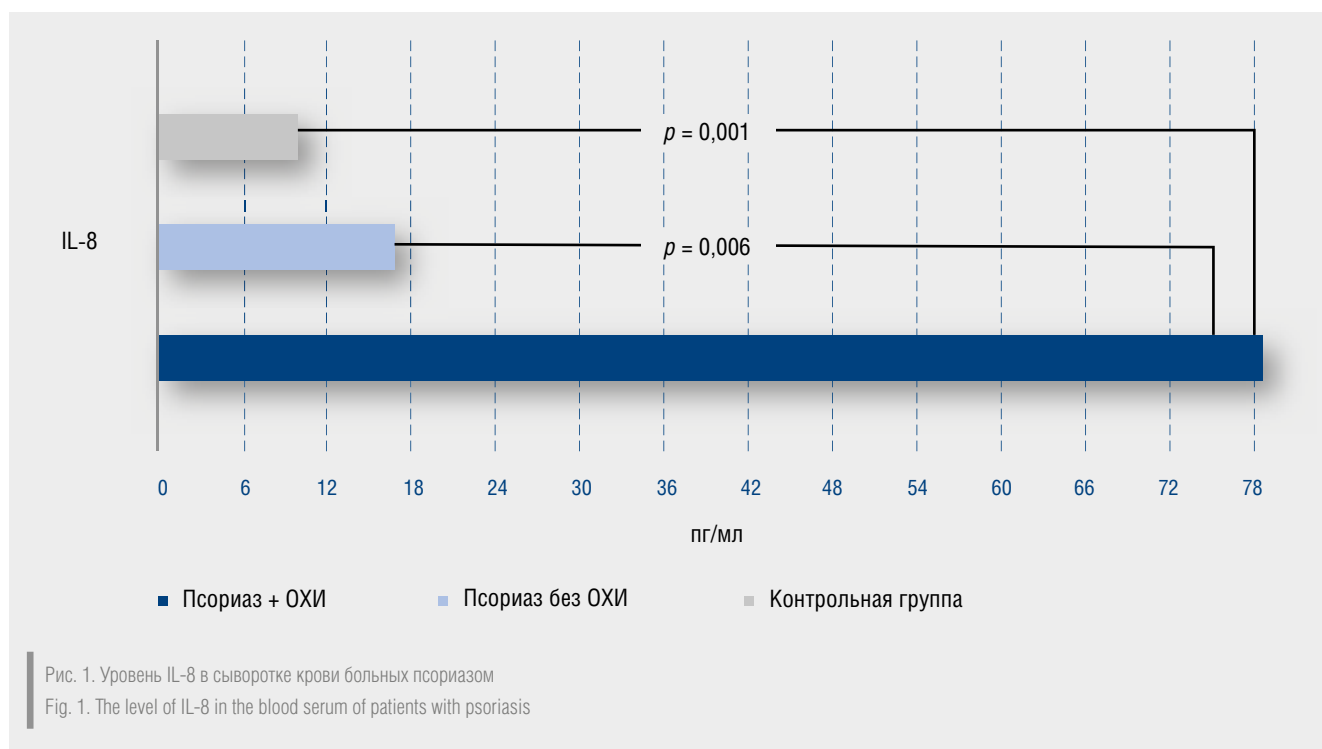
пах проводилось с использованием срединного значения (медианы (Me)) и интерквартильного размаха. Для оценки взаимосвязи между тяжестью течения псориаза (индексом PASI) и уровнем IL-8 в крови рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Влияние радикального лечения очагов инфекции на развитие рецидивов дерматоза оценивалось с помощью вычисления показателя относительного риска. Анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ StatSoft, версия 10.0.

### Результаты

По итогам клинического обследования распределение пациентов в соответствии с формами вульгарного псориаза выглядело следующим образом: доля бляшечного псориаза составила 55,8% (29 человек из 52), доля каплевидного псориаза — 44,2% (23 человека из 52). Тяжесть заболевания определялась по показателям индекса PASI: более 20 — тяжелая, 10–20 — средняя и менее 10 — легкая. Тяжелая степень диагностирована у 11,5% больных, средняя степень тяжести у 38,5% и легкая степень тяжести у 50,0% пациентов. Анамнестические данные показали высокую долю пациентов, у которых заболевание развивалось через 1–4 недели после перенесенной ангины (у 18 из 23 больных каплевидным псориазом и у 8 из 29 больных бляшечным псориазом).

Врачами-консультантами, после применения необходимых инструментальных методов обследования, были диагностированы следующие варианты очаговой инфекции: на первом месте по частоте встречаемости — хронический тонзиллит (44,2%), во втором — хронический апикальный периодонтит (15,4%), на третьем — хронический гайморит (1,9%) и хронический пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни (1,9%). В одном случае имелось сочетание одновременно хронического апикального периодонтита и хронического гайморита. В целом превалентность очаговой инфекции составила 61,5% (32/52). Превалентность очагов хронической инфекции в зависимости от тяжести псориаза была следующей: у больных легкой степени тяжести — 53,8% (14/26), средней степени — 75,0% (15/20), тяжелой степени — 50,0% (3/6).

Цитокиновый профиль у больных псориазом в прогрессирующей стадии показал следующие результаты. Уровень IL-8 (срединное значение с интерквартильным размахом) в обследованных группах составил: больные псориазом с диагностированными ОХИ (1-я и 2-я группы) — 78,5 (17,2; 211,5) пг/мл, больные псориазом без ОХИ (3-я группа) — 16,7 (8,8; 47,3) пг/мл, контрольная группа — 8,9 (6,3; 28,7) пг/мл. При этом повышение уровня IL-8 выше верхнего значения референсного диапазона (0–10 пг/мл) отмечалось у 90,6% больных псориазом с наличием ОХИ и 65,0% — у больных псориазом без ОХИ. Различия оказались статистически значимыми при сравнении объединенной (1-я и 2-я) группы больных псориазом как с 3-й группой, так и с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), различий между 3-й группой и практически здоровыми лицами выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). Корреляционный анализ, проведенный для оценки наличия связи между данным показателем и тяжестью дерматоза (индексом PASI), показал следующие результаты: между уровнем IL-8 в крови и индексом PASI существует средней силы (умеренная) прямая взаимосвязь ( $r_s = 0,48$ ;  $p = 3,6 \times 10^{-4}$ ;  $n = 52$ ).

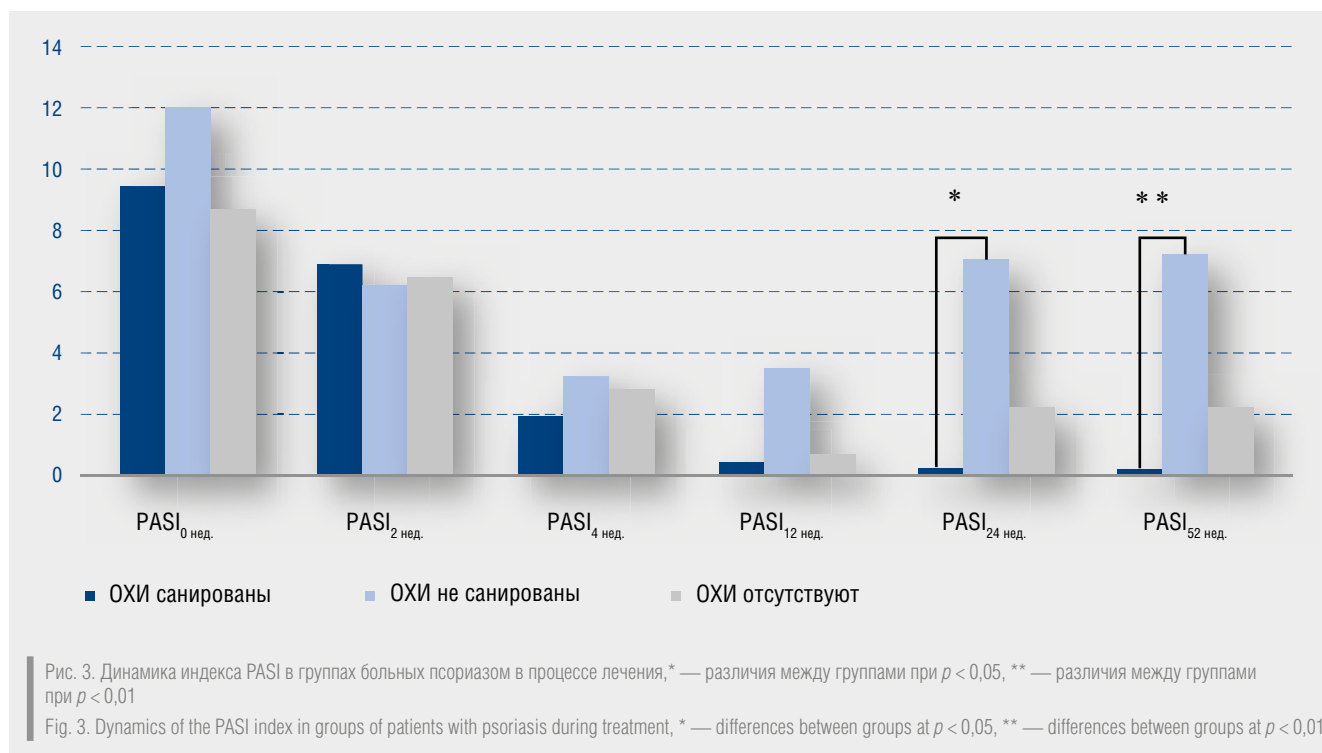
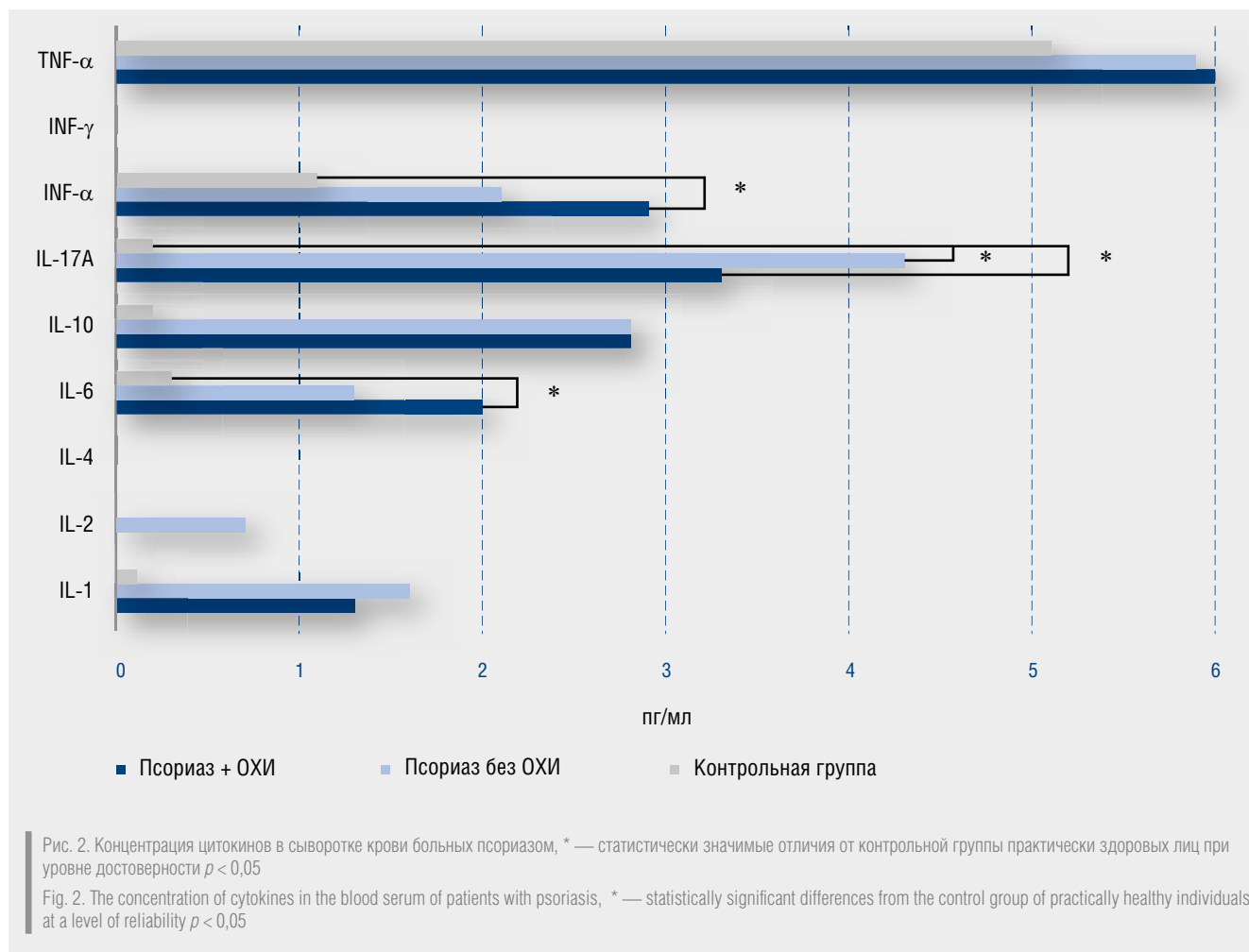


С учетом того, что вклад тонзиллогенных и стома-тогенных очагов инфекции в повышение уровня IL-8 может различаться, мы проанализировали уровень IL-8 отдельно в каждой подгруппе. У больных псориазом с диагностированным ХТ ( $n = 23$ ) уровень IL-8 составил 24,9 (9,8; 120,4) пг/мл, с диагностированным ХАП ( $n = 8$ ) — 36,1 (17,7; 178,8) пг/мл, статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,61$ ). Уровень IL-17A в обследованных группах составил: больные псориазом с диагностированными ОХИ (1-я и 2-я группы) — 3,3 (1,6; 5,4) пг/мл, больные псориазом без ОХИ (3-я группа) — 4,3 (2,2; 6,4) пг/мл, контрольная группа — 0,2 (0,0; 4,3) пг/мл. Повышение уровня IL-17A выше верхнего значения референсного диапазона (0–5 пг/мл) отмечалось у 28,1% больных псориазом с наличием ОХИ и у 30,0% больных псориазом без ОХИ. Уровень IL-6 составил: больные псориазом с диагностированными ОХИ — 2,0 (0,3; 6,9) пг/мл, больные псориазом без ОХИ — 1,3 (0,0; 2,6) пг/мл, контрольная группа — 0,3 (0,0; 0,8) пг/мл. Повышение уровня IL-6 выше верхнего значения референсного диапазона (0–10 пг/мл) отмечалось у 21,9% больных псориазом с наличием ОХИ, в 3-й группе у всех пациентов уровень IL-6 находился в пределах нормы. Уровень INF- $\alpha$  составил: больные псориазом с диагностированными ОХИ — 2,9 (0,9; 4,8) пг/мл, больные псориазом без ОХИ — 2,1 (1,0; 3,8) пг/мл, контрольная группа — 1,1 (0,0; 3,1) пг/мл. Повышение уровня INF- $\alpha$  выше верхнего значения референсного диапазона (0–5 пг/мл) отмечалось у 15,6% больных псориазом с наличием ОХИ, в 3-й группе у всех пациентов уровень INF- $\alpha$  находился в пределах нормы. Статистический анализ показал, что уровень IL-17A, IL-6 и INF- $\alpha$  в группах больных псориазом с наличием ОХИ значимо превышал показатели в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Также значимые различия получены по уровню IL-17A при сравнении группы больных псориазом без ОХИ и практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Уровни IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  (срединные значения) не выходили за пределы референсного диапазона во всех сравниваемых группах. При этом статистически значимых различий между группами больных псориазом и контрольной группой выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

После завершения курса лечения и периода наблюдения всеми пациентами, включенными в исследование, было проведено сопоставление групп по тяжести псориаза (по значениям индекса PASI) на этапе скрининга (0-я неделя) с использованием непараметрического метода Краскела — Уоллиса. Результаты показали, что изучаемые группы не отличаются по данному признаку, а значит, получены из одной генеральной совокупности (PASI<sub>1 группа</sub> — 9,5; PASI<sub>2 группа</sub> — 12; PASI<sub>3 группа</sub> — 8,7;  $p > 0,05$ ). Сравнение значений индексов тяжести псориаза через 2 и 4 недели в группе пациентов, которые санировали ОХИ (1-я группа), и не санировавших ОХИ (2-я группа) показало, что статистически значимых различий между группами выявлено не было (PASI<sub>1 группа</sub> — 6,9; PASI<sub>2 группа</sub> — 6,2;  $p = 0,97$  и PASI<sub>1 группа</sub> — 1,9; PASI<sub>2 группа</sub> — 3,2;  $p = 0,24$  соответственно). В периоде наблюдения отмечалось дальнейшее снижение медианы значений индекса PASI в 1-й группе (PASI<sub>12 неделя</sub> — 0,4; PASI<sub>24 неделя</sub> — 0,2; PASI<sub>52 неделя</sub> — 0,1), в то время как во 2-й группе наблюдалась обратная динамика, а именно рост значений индекса (PASI<sub>12 неделя</sub> — 3,5; PASI<sub>24 неделя</sub> — 7,0; PASI<sub>52 неделя</sub> — 7,2). Статистически значимые различия были получены на 24-й и 52-й неделях ( $p = 0,02$  и  $p = 0,002$  соответственно). На 12-й неделе различий между группами выявлено не было ( $p = 0,1$ ) (рис. 3).

Более высокие значения индекса PASI во 2-й группе в периоде наблюдения обусловлены частыми рецидивами и более короткими периодами ремиссии у пациентов, не санировавших ОХИ. Так, длительность ремиссии в 1-й группе составила 11,0 (10,5; 11,0) месяцев,



во 2-й группе 8,0 (6,5; 9,5) месяцев ( $p < 0,001$ ); число рецидивов в 1-й группе — 0 (0,0; 0,5), во 2-й — 2,0 (0,5; 2,0) ( $p < 0,001$ ).

В группе больных псориазом с изначально отсутствовавшими очагами хронической инфекции (3-я группа) до 12-й недели наблюдалась аналогичная динамика в сравнении с 1-й группой, а именно постепенное снижение индекса тяжести дерматоза ( $PASI_{2 \text{ неделя}} = 6,5$ ;  $PASI_{4 \text{ неделя}} = 2,8$ ;  $PASI_{12 \text{ неделя}} = 0,6$ ), однако на неделе 24 зафиксировано повышение  $PASI$  до 2,2 и незначительное снижение к 52-й неделе до 2,15. Статистически значимых различий между 1-й и 3-й группами в данных контрольных точках не получено ( $p > 0,05$ ). Тем не менее более высокие значения индекса  $PASI$  в 3-й группе можно объяснить продолжающимся действием других провоцирующих факторов (психологический стресс, хроническая травматизация), в то время как в 1-й группе основной триггерный фактор был устранен. Возможно, в сравниваемых группах имеются генетические различия, предопределяющие различный характер протекания иммунопатологических реакций, но этот вопрос требует отдельного изучения.

Другим важным критерием, по которому можно оценить влияние ОХИ на течение псориаза, является возникновение/отсутствие рецидивов после проведенного курса лечения в течение года. В 1-й группе (радикально пролеченных по поводу ОХИ) рецидивы дерматоза зафиксированы у 5 человек из 16 (31,3%), во 2-й (не санировавших выявленные ОХИ) обострения псориаза наблюдались у 12 человек из 16 (75,0%) (таблица).

Расчет относительного риска развития рецидива в случае отсутствия радикального лечения по поводу ОХИ показал значение, равное 2,4 (при 95% ДИ от 1,1 до 5,2). Полученный результат является статистически значимым, так как 1 не попадает в доверительный интервал. В связи с этим можно сделать вывод о том, что очаговая инфекция является важным фактором риска развития обострений псориаза.

### Обсуждение

Полученные нами результаты в пилотном исследовании, а именно более высокая превалентность хронического тонзиллита у больных псориазом в сравнении с общей популяцией и значительная удельная доля хронического апикального периодонтита, позволили инициировать проведение развернутого исследования по изучению влияния очагов хронической инфекции на течение дерматоза. Была проведена оценка цитокинового профиля у больных псориазом в прогрессирующую стадию заболевания, а также проанализирова-

но изменение тяжести дерматоза, частоты рецидивов и продолжительности ремиссии в случае санации очаговой инфекции.

Цитокиновый профиль как больных псориазом, так и практически здоровых лиц показал, что концентрация многих интерлейкинов, а именно IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10 и INF- $\gamma$ , или не превышала нижнего предела чувствительности выбранного метода, или не выходила за границы референсного диапазона. Уровни INF- $\alpha$  и IL-6 у больных псориазом с ОХИ значимо отличались от контрольной группы, при этом различий с группой больных псориазом без ОХИ выявлено не было. В данном случае желательнее включение большего количества наблюдений с целью повышения статистической мощности исследования и формулирования окончательных выводов. Концентрация TNF- $\alpha$  не отличалась как между группами больных псориазом, так и в сравнении со здоровыми лицами. Уровень IL-17 был значимо повышен в сравнении со здоровыми лицами приблизительно у трети больных псориазом как в группе с наличием ОХИ, так и без ОХИ. Учитывая ключевую роль IL-17 в развитии псориазических поражений, можно предположить, что источником повышения IL-17 в крови была именно кожа.

Срединное значение концентрации IL-8 в группе больных псориазом с диагностированными ОХИ составило 78,5 пг/мл, что превышает верхний уровень референсного диапазона более чем в 7 раз. Важным моментом является отсутствие различий по уровню IL-8 между третьей и контрольной группами. В то же время различия между группой больных псориазом с наличием ОХИ и вышеуказанными группами оказались значимыми. Таким образом, повышение концентрации IL-8 в крови больных псориазом было связано именно с наличием ОХИ в организме, что в совокупности с наличием умеренной положительной корреляции между уровнем IL-8 и индексом  $PASI$  позволяет констатировать участие ОХИ в патогенезе псориаза. При этом отсутствие статистически значимых различий уровня IL-8 в крови у пациентов с тонзиллогенными и со стоматогенными очагами инфекции свидетельствует о равнозначном вкладе данных очагов инфекции в повышение уровня IL-8 в крови.

IL-8 — мощный ангиогенный, провоспалительный фактор, который также является хемоаттрактантом для лейкоцитов и индуцирует экспрессию молекул клеточной адгезии. Он отличается от всех других цитокинов своей способностью специфически активировать нейтрофилы, вызывая временное повышение уровня цитозольного кальция и высвобождение ферментов из гранул [19]. Есть данные о выработке лейкоцитами

Таблица. Таблица сопряженности для расчета относительного риска развития рецидивов псориаза в случае отсутствия радикального лечения очаговой инфекции в течение года

Table. Table of contingencies for calculating the relative risk of developing recurrence of psoriasis in the absence of radical treatment of focal infection during the year

Санация ОХИ	Результат	
	развитие рецидива	отсутствие рецидива
Не выполнена (2-я группа)	12	4
Выполнена (1-я группа)	5	11

IL-8 в ответ на действие бактериальных токсинов [20]. В связи с этим как раз в ОХИ могут создаваться подходящие условия для продукции данного цитокина, так как воспалительный процесс здесь поддерживается именно патогенными микроорганизмами.

Результаты лечения больных псориазом свидетельствуют о важности радикального лечения диагностированных ОХИ, что приводит к уменьшению тяжести псориаза. Напротив, несвоевременная диагностика и санация очаговой инфекции повышают риск развития обострений заболевания в 2,4 раза. При этом согласно критериям включения/невключения в исследование не попали больные с другими сопутствующими иммуноопосредованными заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию, страдающие хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения или декомпенсации. Такой отбор закономерно привел к включению в основном больных с легкой и средне-тяжелой формой (88,5%), а также к большой удельной

доле каплевидного псориаза (44,2%). У тяжелых больных, по всей видимости, дополнительную важную роль играют другие коморбидные состояния (хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, метаболический синдром, сахарный диабет, нарушения функции печени и др.), что требует расширения диагностического поиска и проведения дополнительных лечебных мероприятий.

### Заключение

В результате работы получены данные, свидетельствующие о роли IL-8 и очагов хронической инфекции, с наличием которых ассоциирована его повышенная продукция, в ухудшении течения псориаза с частым развитием рецидивов. Важными профилактическими мероприятиями, приводящими к уменьшению количества рецидивов псориаза, являются своевременная диагностика и радикальная санация очагов хронической инфекции. ■

## Литература/References

1. Christophers E. Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314–320. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
2. Grozdev I, Kast D, Cao L, et al. Physical and mental impact of psoriasis severity as measured by the compact Short Form-12 Health Survey (SF-12) quality of life tool. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1111–1116. doi: 10.1038/jid.2011.427
3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
4. Khalid U, Hansen PR, Gislasen GH, et al. Psoriasis and new-onset diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2402–2407. doi: 10.2337/dc12-2330
5. Ungprasert P, Sanguankee A, Upala S, Suksaranjit P. Psoriasis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2014;107(10):793–797. doi: 10.1093/qjmed/hcu073
6. Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1345–1350. doi: 10.1111/bjd.12002
7. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654–662. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015
8. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology.* 2016;232(6):633–639. doi: 10.1159/000455840
9. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;21;370(9583):263–271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
10. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225
11. Lee EB, Wu KK, Lee MP, et al. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis.* 2018 Nov;102(5S):18–20.
12. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;5;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347
13. Gudjonsson JE, Thorarinnsson AM, Sigurgeirsson B, et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):530–534. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05552.x
14. Loffredo S, Ayala F, Marone GC, et al. Immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis and pharmacological perspectives. *Reumatismo.* 2007;59 Suppl 1:28–39. doi: 10.4081/reumatismo.2007.1s.28
15. Yarwood JM, Leung DY, Schlievert PM. Evidence for the involvement of bacterial superantigens in psoriasis, atopic dermatitis, and Kawasaki syndrome. *FEMS Microbiol Lett.* 2000;1;192(1):1–7. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09350.x
16. Патрушев А.В., Самцов А.В., Иванов А.М. и др. Распространенность очагов хронической инфекции у больных дерматозами. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018; 94(3): 30–38. [Patrushev AV, Samtsov AV, Ivanov AM, et al. Prevalence of foci of chronic infection in patients with dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(3):30–38 (In Russ.)]
17. Allen HB, Jadeja S, Allawh RM, Goyal K. Psoriasis, chronic tonsillitis, and biofilms: Tonsillar pathologic findings supporting a microbial hypothesis. *Ear Nose Throat J.* 2018;97(3):79–82. doi: 10.1177/014556131809700322
18. Roberts AL, Connolly KL, Kirse DJ, et al. Detection of group A Streptococcus in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC Pediatr.* 2012; 9;12:3. doi: 10.1186/1471-2431-12-3
19. Qazi BS, Tang K, Qazi A. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis. *Int J Inflamm.* 2011;2011:908468. doi: 10.4061/2011/908468
20. Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol.* 1989;44:153–205. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60642-2

**Участие авторов:** сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание статьи — А.В. Патрушев; разработка концепции и дизайна — А.В. Сухарев; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — А.В. Сухарев, А.В. Самцов; окончательное утверждение на представление рукописи — А.В. Самцов.

**Authors' participation:** analysis and interpretation of data, writing an article — Alexander V. Patrushev; concept and design development — Alexey V. Soukharev; substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content — Alexey V. Soukharev, Alexey V. Samtsov; Final approval for the submission of the manuscript — Alexey V. Samtsov.

---

### Информация об авторах

---

**\*Александр Владимирович Патрушев** — к.м.н.; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

**Алексей Викторович Самцов** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrarySPIN: 2287-5062; e-mail: avsamstov@mail.ru

**Алексей Владимирович Сухарев** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6449-2900>; eLibrary SPIN: 6990-7730; e-mail: asoukharev@mail.ru

---

### Information about the authors

---

**\*Alexander V. Patrushev** — MD; Cand. Sci. (Med.); address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

**Alexey V. Samtsov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrarySPIN: 2287-5062; e-mail: avsamstov@mail.ru

**Alexey V. Soukharev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6449-2900>; eLibrary SPIN: 6990-7730; e-mail: asoukharev@mail.ru

---

Статья поступила в редакцию: 22.12.2020

Принята к публикации: 05.03.2021

Дата публикации: 15.04.2021

Submitted: 22.12.2020

Accepted: 05.03.2021

Published: 15.04.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1209>

## Лечение пиогенной гранулемы излучением лазера на парах меди

© Пономарев И.Г.<sup>1\*</sup>, Шакина Л.Д.<sup>2</sup>, Топчий С.Б.<sup>1</sup>, Ключарева С.В.<sup>3</sup>, Пушкарева А.Е.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Физический институт им. П.Н. Лебедева  
119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр., д. 53

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей  
119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1

<sup>3</sup> СЗГМУ им. И.Н. Мечникова  
195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

<sup>4</sup> Университет ИТМО  
197101, Россия, г. Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49

**Обоснование.** Пиогенная гранулема (ПГ), или лобулярная капиллярная гемангиома, код по МКБ10: L98.07. ПГ проявляется в виде одиночной папулы ярко-красного или фиолетового цвета, размером до 20 мм. ПГ локализуется на лице, пальцах, голове, руках и ногах, в межъгодичной складке, а также, на слизистых полости рта. Хирургическое удаление лицевых ПГ, особенно, в детском возрасте, не всегда представляется возможным из-за недостаточной толщины дермы и риска рубцов. Лечение ПГ с помощью импульсного лазера на красителе и неодимового лазера позволяет добиться элиминации патологического очага, но сопровождается такими побочными эффектами, как пурпура или появление рубцов. Необходимость предотвращения побочных эффектов лечения ПГ определяет целесообразность внедрения в клиническую практику методов оптимального лазерного воздействия без повреждения ретикулярного слоя дермы. Именно такое воздействие обеспечивает лазером на парах меди (ЛПМ), генерирующим излучение с длиной волны 578 нм.

**Цель исследования.** Оценить клиническую эффективность и риск побочных эффектов удаления ПГ с помощью ЛПМ.

**Методы.** Лечение ПГ с помощью ЛПМ проведено у 26 пациентов (14 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 16 до 62 лет, с локализацией ПГ на веке, кончике или у крыла носа, в периоральной области, на губе, на конечностях и туловище. Для удаления ПГ оказалось достаточным одной процедуры облучения ЛПМ (Яхрома-Мед, ФИАН) с длиной волны 578 нм, средней мощностью ЛПМ 0,7–1,0 Вт, экспозицией 0,2–0,3 с и диаметром светового пятна 1 мм.

**Результаты.** После одной лазерной процедуры область ПГ приобретала серый оттенок. Через 7–12 дней обработанная область по окраске и структуре не отличалась от окружающей интактной кожи. Не было отмечено послеоперационного кровотечения или инфекции. На протяжении 5 лет после лечения ни рецидивов, ни иных побочных эффектов не было.

**Заключение.** Высокая эффективность удаления ПГ с помощью ЛПМ без побочных эффектов позволяет рекомендовать этот метод лазерного воздействия в практике дерматологов и косметологов как высокоэффективный и недорогой метод лечения приобретенных капиллярных гемангиом кожи различной локализации.

**Ключевые слова:** пиогенная гранулема; лобулярная капиллярная гемангиома; лазер на парах меди.

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

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Пономарев И.Г., Шакина Л.Д., Топчий С.Б., Ключарева С.В., Пушкарева А.Е. Лечение пиогенной гранулемы излучением лазера на парах меди. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):41–49. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1209>



# Treatment of pyogenic granuloma with copper vapor laser radiation

© Igor V. Ponomarev<sup>1\*</sup>, Lyudmila D. Shakina<sup>2</sup>, Sergey B. Topchiy<sup>1</sup>, Svetlana V. Kluchareva<sup>3</sup>, Alexandra E. Pushkareva<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Children's Health  
Lomonosovskiy pr., 2, bldg 1, 119991, Moscow, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Piskarevskij pr., 47, 195067, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> ITMO University  
Kronverksky pr., 49, bldg A, 197101, Saint Petersburg, Russia

**Background.** Pyogenic granuloma (PG) or lobular capillary hemangioma, ICD10 code: L98.0. appears as a single bright red or violet papule up to 20 mm in size, on the face, fingers, skull surface, arms, and intergluteal fold, as well as on the oral mucous membranes. Surgical removal of facial PG is not always possible due to insufficient thickness of the dermis. Treatment of PG with a pulsed dye laser (PDL) or neodymium laser (Nd:YAG) can achieve a noticeable elimination of the lesion but is reported to be accompanied by such side effects as purpura or scarring. It determines the feasibility of introducing into clinical practice the methods of laser treatment of PG using the radiation of a copper vapor laser (CVL) with a wavelength of 578 nm, which effectively absorbed by the blood.

**Aim.** The assessment of the clinical efficacy and safety of the CVL treating PG.

**Methods.** 26 adult patients with PG in various parts of the face, including the lips, limbs, and trunk, were included in this study. PG treatment was carried out in one session with CVL (Yakhroma-Med, FIAN) at an average power of 0.7–1.0 W, at a wavelength of 578 nm, exposure time — 0.2–0.3 s. The diameter of the light spot is 1 mm.

**Results.** Immediately after the single laser treatment, the PG involved area became grey. In 7–10 days, the irradiated area was utterly similar to the adjacent intact skin. No postoperative bleeding or infection was noted. Side effects included mild skin atrophy. During the follow-up observation for five years, no side effects were found.

**Conclusion.** The high efficiency of PG elimination using CVL in the absence of pronounced side effects allows suggesting this method for introducing into dermatologists and cosmetologists' clinical practice as a highly effective and inexpensive method of treatment.

**Keywords:** pyogenic granuloma; lobular capillary hemangioma; copper vapor laser.

**Conflict of interest:** the authors of the article confirm the lack of conflict of interest which should be indicate.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Ponomarev IV, Shakina LD, Topchiy SB, Kluchareva SV, Pushkareva AE. Treatment of pyogenic granuloma with copper vapor laser radiation. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(2):41–49.  
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1209>

### Обоснование

Пиогенная гранулема (ПГ), или лобулярная капиллярная гемангиома, код по МКБ10: L98.0, обусловлена нарушением неопластической ангиогенеза артериолярных микрососудов дермы, подкожной клетчатки или слизистых оболочек [1]. Впервые это заболевание было описано в 1844 г. американским челюстным хирургом Симоном Хулликеном (Simon P. Hüllihen, 1810–1857) [2]. Под названием «ботриомикомы человека» это заболевание было описано в 1897 г. французскими медиками Антонином Понсе (Antonin Poncet, 1849–1913) и Л. Дором [3]. Термин «пиогенная гранулема» предложен в 1904 г. американским дерматологом Милтоном Бикслером Хартцеллом (Milton Bixler Hartzell, 1854–1927) [4]. Патогенетически обоснованное название этого заболевания «лобулярная капиллярная гемангиома» было предложено S. Mills с соавт. в 1980 г. [5]. В соответствии с последней редакцией международной классификации сосудистых аномалий ПГ представляет собой сосудистую опухоль [6]. ПГ появляется с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, в зрелом возрасте — чаще у женщин. Очаги ПГ локализуются на лице, пальцах, голове, руках и ногах, в межъягодичной складке, а также на слизистых оболочках [7]. ПГ проявляется папулой на ножке или на широком основании, с окраской от ярко-красной до фиолетовой или черной [8]. Травма, инфекция, гормональные перестройки или ангиогенные лекарственные препараты становятся триггерами неопластической ангиогенеза вследствие активации фаланговых (phalanx) эндотелиальных клеток поверхностных микрососудов дермы или слизистой оболочки [9]. Вследствие активации фаланговые клетки возбуждают экспрессию фактора роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ), который выводит из состояния анархии авангардные (tip) и ростковые (stalk) эндотелиальные клетки поверхностных микрососудов дермы. На стадии инвагинационного ангиогенеза авангардные клетки прокладывают русло новых микрососудов, мигрируя в направлении наиболее выраженного снижения скорости поступления кислорода к эндотелиальным клеткам кровеносных микрососудов дермы. На стадии разветвления вновь образующихся сосудов (спраутинг ангиогенеза) авангардные клетки формируют почки разветвления новых сосудов, попутно способствуя пролиферации ростковых эндотелиальных клеток, обеспечивающих прочность каркаса сосудистой стенки [10–13]. Избыточная экспрессия ангиогенного ФРСЭ приводит к нарушению ангиогенеза в виде формирования большого числа мелких извитых сосудов с узким просветом [12, 13]. Повышение сосудистого сопротивления в мелких извитых сосудах приводит к уменьшению линейной и объемной скорости кровотока с неизбежным нарушением микроциркуляции, усугубляет гипоксию эндотелиальных клеток микрососудистого русла вблизи ПГ, повышает экспрессию ангиогенных факторов роста и поддерживает неопластический ангиогенез в области патологического очага ПГ. Патоморфологические особенности очага ПГ проявляются наличием большого числа извитых мелких капилляроподобных сосудов с измененными эндотелиальными клетками сосудистой стенки [14].

В связи с вышесказанным патогенетическое лечение ПГ должно быть направлено на прекращение кровотока в связанном с нею микрососудистом русле дермы и подавление экспрессии ФРСЭ вблизи патологического очага.

При локализации ПГ в области лица, особенно на слизистой губы, предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам воздействия. Экспозиция ПГ в области лица не исключает возможность рецидива и появления косметических дефектов в эстетически важной зоне [15]. В последние годы для удаления ПГ в клинической практике были использованы лазерные методы удаления поверхностных сосудистых опухолей [17, 18]. При облучении ПГ Nd:YAG-лазером после выраженной элиминации патологического очага у 40% пациентов заживление облученной поверхности сопровождалось рубцеванием [19]. Появление рубцов в области облучения Nd:YAG-лазера обусловлено фототермической деструкцией ретикулярного слоя дермы, поскольку генерируемое им излучение с длиной волны 1064 нм из-за низкого поглощения фототермофорами крови проникает до проксимальной границы дермы. Кроме того, инфракрасное излучение оказывает существенный фототермический эффект на соединительнотканые компоненты и фибробласты дермы в результате его выраженного поглощения водой и липидами. При использовании излучения с длиной волны 595 нм, генерируемого импульсным лазером на красителе (ИЛК), в большей степени поглощаемого фототермофорами крови и в меньшей степени водой и липидами, удалось избежать рубцевания, но заметного клинического эффекта удается достичь только после большого числа процедур [20]. Облучение патологического очага с помощью излучения ИЛК неизбежно связано с ранними побочными эффектами в виде пурпуры [20, 21]. Для снижения риска побочных эффектов в виде пурпуры и рубцов необходимо обеспечить высокую селективность лазерного воздействия на ассоциированное с ПГ микрососудистое русло папиллярного слоя дермы без повреждения внесосудистых соединительнотканых компонентов и ростковых клеток ретикулярного слоя дермы. Этим требованиям полностью удовлетворяет излучение ЛПМ с длиной волны 578 нм, в максимальной степени поглощаемое оксигемоглобином и меланином, при минимальной абсорбции водой и липидами.

Возможность применения лазера на парах меди (ЛПМ) обусловлена высокой абсорбцией гемоглобином микрососудистого русла ПГ и меланином эпидермиса при слабом поглощении водой и липидами излучения ЛПМ с длиной волны 578 нм [22–25]. Поскольку поддержка неопластической ангиогенеза ПГ обусловлена повышенной экспрессией эндотелиальными клетками ФРСЭ, эффективность ликвидации ПГ с помощью ЛПМ повышается и благодаря уникальной способности излучения с длиной волны 578 нм подавлять экспрессию ФРСЭ в области неопластической ангиогенеза [26].

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность лечения ПГ излучением ЛПМ с длиной волны 578 нм.

### Методы

Лечение больных проводилось на кафедре дерматовенерологии СЗГМУ им. Мечникова в соответствии с Хельсинкским протоколом. Во всех случаях было получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании и на удаление пиогенной гранулемы с помощью ЛПМ. С января 2014 по март 2016 г. лечение ПГ выполнено у 26 пациентов (14 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 16

до 62 лет, со II фототипом кожи по Фитцпатрику. ПГ размером от 5 до 10 мм была расположена в разных участках лица, тыла и пальцев кистей, губ, туловища (рис. 1–4). Критериями для включения пациентов в исследование послужили диагноз ПГ, подтвержденный при дерматоскопии наличием окруженных белым ореолом четко ограниченных красных лакун, без пролиферации сосудов по периферии патологического очага, и отсутствие данных о меланоме у пациента и его родственников.

Оценка результатов лечения была сделана тремя независимыми врачами-дерматологами путем сравнения фотографий результатов после лечения с фотографиями до лечения. Также контролировалось время заживления после лазерной процедуры.

### Описание лазерной процедуры

Для лечения ПГ использовался аппарат лазерный медицинский на парах меди Яхрома-Мед. Обработка патологического очага проводилась излучением ЛПМ с длиной волны 578 нм, со средней мощностью 0,7–1,0 Вт. Минимальные значения мощности: 0,7–0,8 Вт и длительности экспозиции 0,2 с были выбраны при локализации патологического очага в области слизистой губы и в периокулярной области, на остальных участках лица мощность облучения составляла от 0,9 до 1,0 Вт, длительность экспозиции 0,3 с. Диаметр светового пятна на поверхности кожи 1 мм, расстояние между центрами световых пятен 1 мм. Мощность облучения подбирали в процессе тестового облучения кожи до выраженного посерения поверхности пато-

Таблица. Результаты лечения пиогенной гранулемы с помощью ЛПМ  
Table. Results of the treatment for pyogenic granuloma with copper vapor laser

	Локализация	Возраст	Пол	Размер, мм	Суток до отхождения корочек	Вт	Сек
1	Кончик носа, рис. 1 а, б	18	ж	7	10	0,9	0,3
2	Нижняя губа, рис. 2 а, б	43	ж	10	9	0,9	0,3
3	Верхняя губа, рис. 3 а, б	38	ж	8	8	0,8	0,2
4	Крыло носа слева, рис. 4 а, б	16	ж	4	8	0,7	0,2
5	Указательный палец (правая кисть)	45	ж	6	12	1,0	0,3
6	Левое веко, рис. 5	28	ж	5	12	0,9	0,2
7	Правая кисть — ладонь	31	м	8	12	1,0	0,3
8	Правое плечо	29	м	7	12	1,0	0,3
9	Область шеи слева	32	ж	6	12	0,9	0,3
10	Большой палец левой кисти	34	м	7	12	0,9	0,3
11	Средний палец левой кисти	46	ж	6	12	1,0	0,3
12	Верхняя губа	32	м	5	12	0,8	0,3
13	Нижняя губа	24	ж	6	12	0,9	0,3
14	Средний палец левой кисти	43	м	6	7	1,0	0,3
15	Тыльная сторона правой кисти	39	ж	8	12	1,0	0,3
16	Нижняя губа	54	ж	8	10	1,0	0,3
17	Левое плечо	49	м	9	12	1,0	0,3
18	Тыльная сторона левой кисти	58	м	7	7	1,0	0,3
19	Нижняя губа	39	м	7	10	1,0	0,3
20	Область правого плеча	42	ж	7	12	1,0	0,3
21	Угол рта справа	40	ж	6	7	0,8	0,3
22	Верхняя губа	38	ж	5	7	0,8	0,3
23	Область мизинца слева	26	м	7	12	1,0	0,3
24	Область предплечья справа	62	м	10	12	1,0	0,3
25	Область угла рта справа	54	ж	7	12	0,9	0,3
26	Область указательного пальца справа	43	ж	7	12	1,0	0,3



*а*



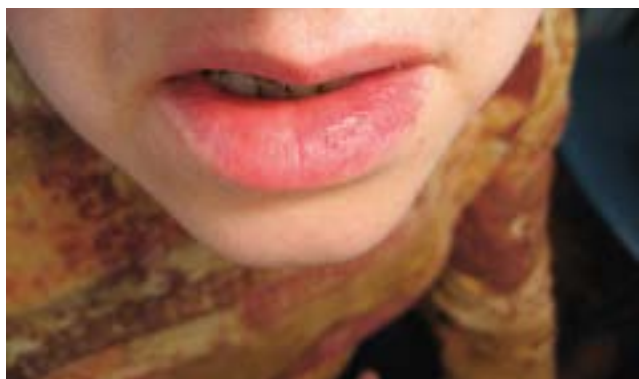
*б*

Рис. 1. У девушки 18 лет ПГ сформировалась на кончике носа в течение месяца после травматизации, до (а) и после (б) одной процедуры облучения ЛПМ при параметрах: длина волны 578 нм, длительность экспозиции 0,3 с, мощность 0,9 Вт, диаметр светового пятна 1 мм (см. табл., пациентка 1)

Fig. 1. In a 18-year-old girl, pyogenic granuloma (PG) appeared on the tip of the nose during a month after the trauma. Left, before (a) and after (b) one treatment of CVL with the settings as follows: wavelength 578 nm, exposure time 0.3 s, Power 0.9 W, light spot diameter 1 mm (see table, female patient # 1)



*а*



*б*

Рис. 2. У женщины 43 лет ПГ появилась в области нижней губы в течение 3 месяцев после травматизации, до (а) и после (б) одной процедуры облучения ЛПМ при параметрах: длина волны 578 нм, длительность экспозиции 0,3 с, мощность 0,9 Вт, диаметр светового пятна 1 мм (см. табл., пациентка 2)

Fig. 2. In a 43-year-old woman, PG appeared in the lower lip area within 3 months after the trauma, before (a) and after (b) one treatment with CVL with the following parameters: wavelength 578 nm, Power of 0.9 W, exposure time 0.3 s, light spot diameter 1 mm (see table, female patient # 2)



*а*



*б*

Рис. 3. У женщины 38 лет ПГ в области верхней губы появилась в течение 2 месяцев после травматизации, до (а) и после (б) одного облучения ЛПМ с длиной волны 578 нм, мощностью 0,8 Вт, длительностью экспозиции 0,2 с, диаметром светового пятна 1 мм (см. табл., пациентка 3)

Fig. 3. In a 38-year-old woman presents PG in the upper lip area appeared within 2 months after trauma, before (a) and after (b) one exposure to CVL with a wavelength of 578 nm, with a power of 0.8 W, an exposure duration of 0.2 s, a light spot diameter of 1 mm (see table, female patient # 3)



а



б

Рис. 4. У девушки 16 лет ПГ у крыла носа после травматизации, до (а) и после (б) одной процедуры облучения ЛПМ с длиной волны 578 нм, мощностью 0,7 Вт, длительностью экспозиции 0,2 с, диаметром светового пятна 1 мм (см. табл., пациентка 4)

Fig. 4. The 16-year-old girl presents PG at the pinna nasi after traumatization, before (a) and after (b) one procedure of CVL irradiation with a wavelength of 578 nm, a power of 0.7 W and an exposure duration of 0.2 s, the diameter of the light spot is 1 mm (see table, female patient # 4)

логического очага без признаков его повреждения. При розовом оттенке (сосудов немного) облучение осуществляли с мощностью 0,8 Вт, экспозицией продолжительностью — 0,2 сек. При цвете гранулемы синюшного оттенка облучение выполняли при мощности до 1,0 Вт, длительностью экспозиции до 0,3 сек. Отсутствие указанной реакции кожи на лазерное воздействие расценивали как недостаточно интенсивное. При появлении темной окраски в области воздействия мощность уменьшали на 0,2 Вт.

**Результаты исследования.** Во всех случаях одной процедуры оказалось достаточно для полной ликвидации ПГ. Облучение сопровождалось быстрым уменьшением объема ПГ. Сразу после процедуры окраска обработанной области приобретала сероватый оттенок, сохранявшийся несколько дней. На вторые-третьи сутки после лазерного воздействия формировалась безболезненная сплошная коричневая сухая корочка по всей поверхности ПГ, обработанной лазером. Через 7–12 дней после процедуры кожа в области лазерного воздействия приобретала естественную окраску. Побочные эффекты лазерного облучения проявлялись небольшим отеком, рассасывание которого занимало не больше 2 суток.

### Обсуждение

В настоящей работе впервые представлены результаты оценки эффективности и безопасности малоинвазивного лечения ПГ различной локализации, в том числе в эстетически важных зонах, с помощью излучения ЛПМ. Релевантность лазерного воздействия на микрососудистое русло папиллярного слоя дермы определяется высоким поглощением кровью излучения с длиной волны 578 нм излучения, а также анатомическими и возрастными особенностями кожи в области патологического очага [26, 27]. Анатомические особенности кожи проявляются меньшей толщиной дермы в области верхнего века и слизистой губы. Кроме того, эпидермис губы не содержит меланина, поэтому фототермический эффект лазерного излучения определяется только его поглощением оксигемоглобином и гемоглобином.

Поскольку ассоциированное с патологическим очагом микрососудистое русло дермы в этих областях наиболее приближено к облучаемой поверхности, целесообразно использовать облучение с небольшой глубиной проникновения излучения вглубь дермы. При проникновении до проксимальной границы дермы лазерного излучения с длиной волны, отличной от 578 нм, в меньшей степени поглощаемого кровью, значительно повышается риск фототермического повреждения соединительнотканых компонентов и фибробластов ретикулярного слоя дермы с последующим рубцеванием в области лазерного облучения. При недостаточно эффективном поглощении кровью для удаления патологического очага требуется многократная обработка (до шести процедур) [28]. При фототермической облитерации микрососудов дермы в области ПГ применение ЛПМ позволяет избежать развития ранних побочных эффектов в виде пурпуры, которые наблюдаются при использовании импульсного лазера на красителе с продолжительностью импульса 450 мкс [29]. Применение неодимового лазера позволило добиться высокой эффективности удаления ПГ, но после его использования у 40% пациентов возникали побочные эффекты в виде рубцевания [17], что связано с фотодеструкцией соединительнотканых компонентов ретикулярного слоя дермы, вследствие проникновения до проксимальной границы дермы ближнего ИК-излучения из-за низкого поглощения кровью.

Для сравнения эффективности нагрева ткани и расположенных в ней сосудов увеличенного диаметра излучением ЛПМ и Nd:YAG лазера авторами была проведена процедура численного моделирования нагрева кровеносного сосуда различного диаметра и окружающей ткани с использованием пакета математического моделирования Matlab и его приложения для решения дифференциальных уравнений в частных производных Femlab, методика которой описана в [30].

На рис. 6 для различных энергетических экспозиций (флюенсов) ЛПМ и Nd:YAG лазера показана максимальная расчетная глубина  $H$ , до которой возможен селективный нагрев кровеносных сосудов различного диаметра  $D$  (штриховые линии) до температур 65–100 °С, при которых возможна их фотодеструкция.

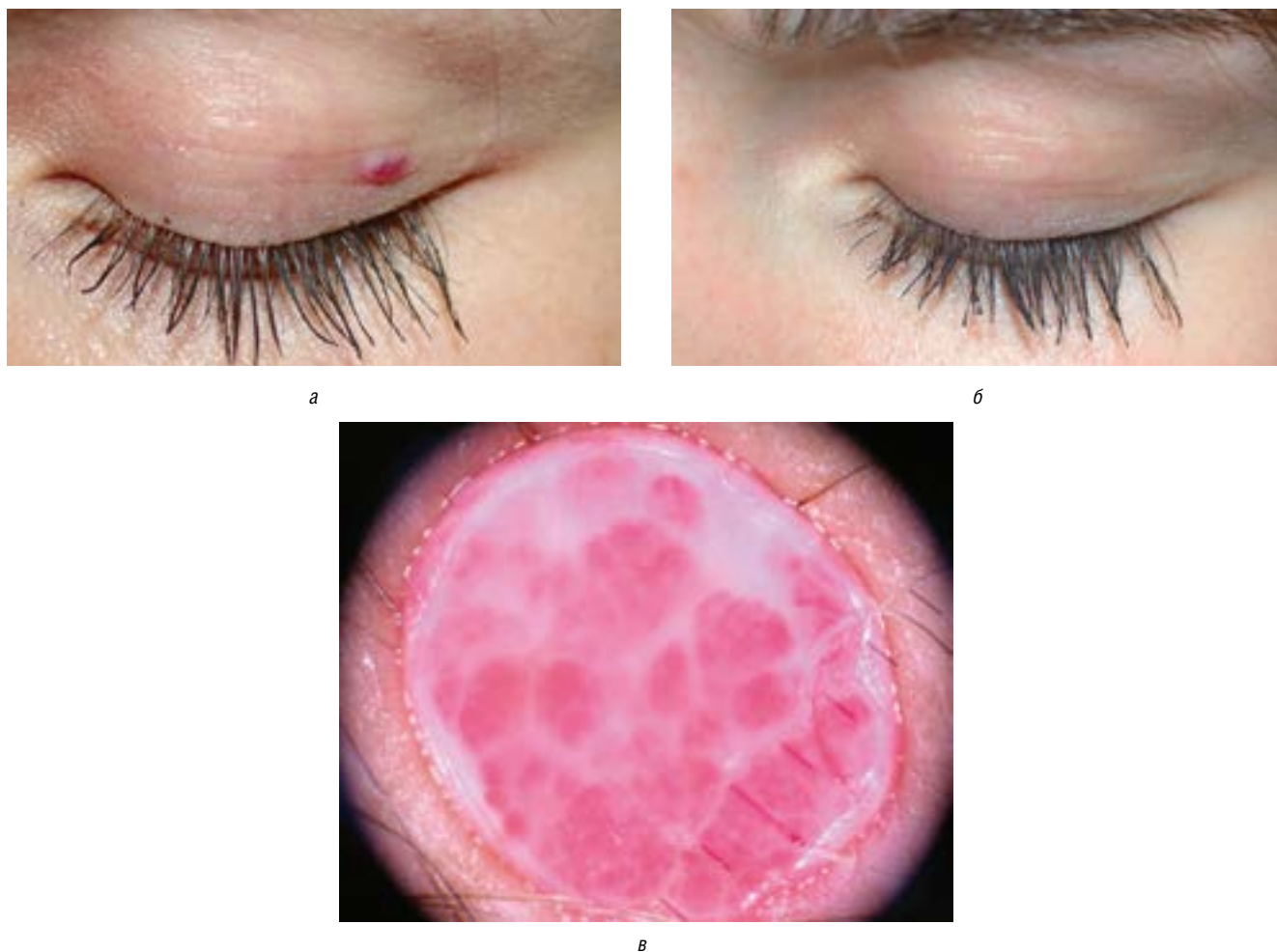


Рис. 5. У девушки 28 лет ПГ на левом верхнем веке, до (а) и после (б) одной процедуры облучения ЛПМ с длиной волны 578 нм, мощностью 0,9 Вт, длительностью экспозиции 0,2 с, диаметром светового пятна 1 мм (см. табл., пациентка 6); дерматоскопия ПГ: очаг симметричный, границы четкие, строение гомогенное, лакунарное, четко очерченные, округлые или овальные структуры красного цвета (в)

Fig. 5. The 28-year-old female presents PG at the left upper eyelid, before (a) and after (b) one procedure of CVL irradiation with a wavelength of 578 nm, a power of 0.9 W and an exposure time of 0.2 s, the diameter of the light spot is 1 mm (see table, female patient # 6). Dermoscopy of PG: the focus is symmetrical, the boundaries are clearcut, and the structure is homogeneous, lacunar, well-defined, rounded or oval red structures (v)

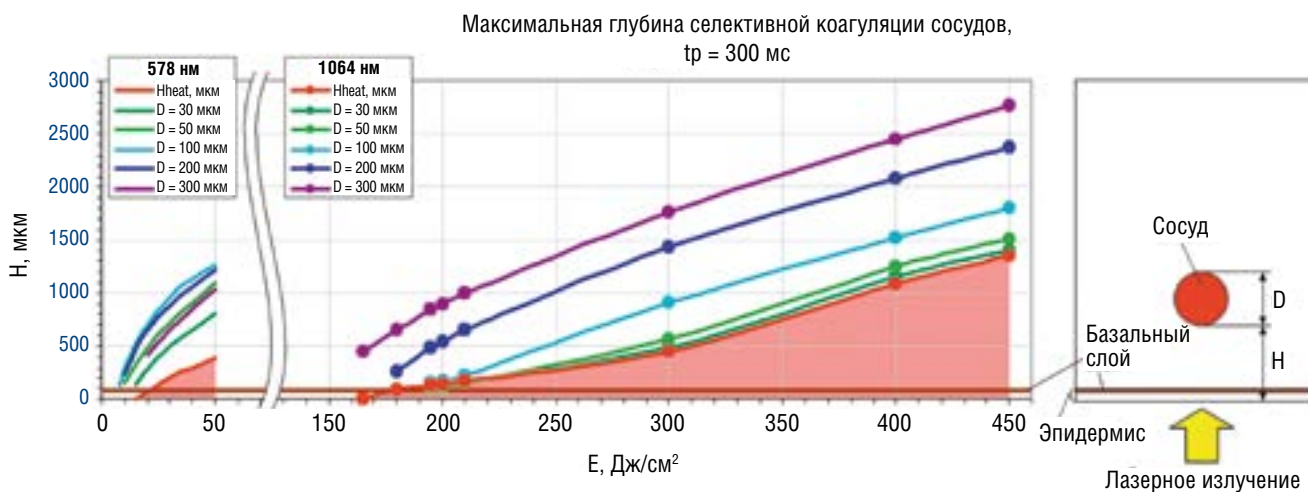


Рис. 6. Максимальная глубина, при которой возможен нагрев кровеносного сосуда различного диаметра и ткани до температур 65–100 градусов излучением ЛПМ на желтой длине волны 578 нм и Nd:YAG лазера с различными энергетическими экспозициями. Длительность экспозиции 0,3 с

Fig. 6. The maximum depth H at which a blood vessel of various diameters D and tissue can be heated up to temperatures of 65–100 Celsius degrees by CVL radiation at a yellow wavelength of 578 nm and an Nd: YAG laser with different fluencies E. Exposure time 0.3 s

Вследствие более высокого поглощения кровью излучения ЛПМ с длиной волны 578 нм использование ЛПМ выглядит более предпочтительным и эффективным вариантом воздействия из-за возможности селективного нагрева мелких сосудов (которые наблюдаются в ПГ) диаметром 15–100 мкм. Нагрев этих сосудов обеспечивается при в 10 раз меньших значениях энергетических экспозиций по сравнению с Nd:YAG лазером. Причем при увеличении энергетической экспозиции (флюенса) возникает область неселективного нагрева, где температура и ткани, и сосуда составляет 65–100 °С (на графике показано сплошной красной заливкой). Тем не менее ниже области неселективного нагрева в случае ЛПМ сохраняется область селективного нагрева мелких сосудов до глубины порядка 1 мм, что соответствует толщине дермы.

При увеличении энергетической экспозиции Nd:YAG лазера происходит неселективное повреждение глубоко расположенных слоев ткани, что может приводить к рубцеванию и рецидивам (рис. 6).

Таким образом, лечение с помощью генерируемого ЛПМ излучения с длиной волны 578 нм позволяет удалить ПГ в течение единственной процедуры без ранних и отдаленных побочных эффектов благодаря эффективной фотооблитерации микрососудов папиллярного слоя дермы вблизи патологического очага и за счет энерговклада, локализованного четко в области очага ПГ, без сопутствующего нагрева внесосудистых соединительнотканых компонентов и ростковых клеток ретикулярного слоя дермы [21, 31].

### Заключение

Применение ЛПМ обеспечивает надежный кровоостанавливающий эффект, атравматичность процедуры для лечения ПГ, позволяет получить ожидаемые косметические результаты, предоставляя возможность альтернативы хирургической эксцизии патологического очага. Лечение ПГ с помощью ЛПМ отличается эффективностью, занимает несколько минут, не требует анестезии и может быть выполнено в амбулаторных условиях. ■

## Литература/References

1. Sarwal P, Lapumnuaypol K. Pyogenic Granuloma. 2020 Dec 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556077/>
2. Hüllihen SP. Case of aneurism by anastomosis of the superior maxillae. *Am J Dent Sci* 1844;4(03):160–162.
3. Poncet A, Dor L. Botryomycose humaine. *Rec Chir.* 1897;18:996–1003.
4. Hartzell MB. Granuloma pyogenicum. *J Cutan Dis syph.* 1904;22:520–525.
5. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: The underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *Am J Surg Pathol.* 1980;4:470–479. doi: 10.1097/0000478-198010000-00007
6. ISSVA Classification for Vascular Anomalies, 20th ISSVA Workshop, Melbourne. 2014. Apr, [Last accessed on 2019 Feb 15]. Available from: <http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>
7. Hong CHL, Dean DR, Hull K, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Relative frequency of oral mucosal lesions in children, a scoping review. *Oral Dis.* 2019;25 Suppl 1:193–203. doi: 10.1111/odi.13112.
8. Тарасенко Г.Н., Тарасенко Ю.Г., Бекоева А.В., Процюк О. Пиогенная гранулема в практике врача дерматолога. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(1):50–52. [Tarasenko GN, Tarasenko YUG, Bekoeva AV, Procyuk O. Piogennaya granuloma v praktike vracha dermatologa. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej.* 2017;20(1):50–52 (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-1-50-52
9. Wollina U. Systemic Drug-induced Chronic Paronychia and Periungual Pyogenic Granuloma. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(5):293–298. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_133\_18
10. Blancas AA, Wong LE, Glaser DE, McCloskey KE. Specialized tip/stalk-like and phalanx-like endothelial cells from embryonic stem cells. *Stem Cells Dev.* 2013;22(9):1398–1407. doi: 10.1089/scd.2012.0376
11. Zecchin A, Kalucka J, Dubois C, Carmeliet P. How Endothelial Cells Adapt Their Metabolism to Form Vessels in Tumors. *Front Immunol.* 2017;8:1750. doi: 10.3389/fimmu.2017.01750
12. Díaz-Flores L, Gutiérrez R, González-Gómez M, et al. Participation of Intussusceptive Angiogenesis in the Morphogenesis of Lobular Capillary Hemangioma. *Sci Rep.* 2020;10(1):4987. doi: 10.1038/s41598-020-61921-3
13. Гуськова О.Н., Скарязкина О.Н. Детекция маркеров ангиогенеза в ткани пиогенной гранулемы. *Евразийский союз ученых.* 2015;15(6–4):28–30. [Gus'kova ON, Skaryakina ON. Detekciya markerov angiogeneza v tkani piogennoj granulomy. *Evrazijskij soyuz uchenyh.* 2015;15(6–4):28–30 (In Russ.)]
14. Bejjanki KM, Mishra DK, Kaliki S. Periorbital Lobular Capillary Hemangioma in Adults: A Clinicopathological Study. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2019;26(3):138–140. doi: 10.4103/meajo.MEAJO\_42\_19
15. Koo MG, Lee SH, Han SE. Pyogenic Granuloma: A Retrospective Analysis of Cases Treated Over a 10-Year. *Arch Craniofac Surg.* 2017;18(1):16–20. doi: 10.7181/acs.2017.18.1.16
16. Lee J, Sinno H, Tahiri Y, Gilardino MS. Treatment options for cutaneous pyogenic granulomas: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(9):1216–1220. doi: 10.1016/j.bjps.2010.12.021
17. Philipp C, Almohamad A, Adam M, et al. Pyogenic granuloma – Nd:YAG laser treatment in 450 patients. *Photonics & Lasers in Medicine.* 2015;4(3):215–226. doi: 10.1515/plm-2015-0016
18. Yadav RK, Verma UP, Tiwari R. Non-invasive treatment of pyogenic granuloma by using Nd:YAG laser. *BMJ Case Rep.* 2018;9;2018:bcr2017223536. doi: 10.1136/bcr-2017-223536
19. Kishi Y, Kikuchi K, Hasegawa M, et al. Dye laser treatment for hemorrhagic vascular lesions. *Laser Ther.* 2018;31;27(1):61–64. doi: 10.5978/islsm.18-CR-01
20. Sud AR, Tan ST. Pyogenic granuloma-treatment by shave-excision and/or pulsed-dye laser. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(8):1364–1368. doi: 10.1016/j.bjps.2009.06.031
21. Шакина Л.Д., Пономарев И.В., Смирнов И.Е. Лазерная хирургия сосудистых опухолей кожи у детей раннего возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2019;22(2):99–105. [Shakina LD, Ponomarev IV, Smirnov IE. Laser surgery for skin vascular tumors in infants. *Rossiyskiy Peditricheskij Zhurnal.* 2019;22(2):99–105 (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-2-99-105
22. Demirkan S. Management of a Recurrent Pyogenic Granuloma of the Inferior Lip with Pulsed Dye Laser: A Case Report. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2017;5;8(1–3):39–41. doi: 10.1016/j.jccw.2017.08.001
23. Galeckas KJ, Uebelhoefer NS. Successful treatment of pyogenic granuloma using a 1,064-nm laser followed by glycerin sclerotherapy. *Dermatol Surg.* 2009;35(3):530–534. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01081.x

24. Asnaashari M, Bigom-Taheri J, Mehdipoor M, et al. Posthaste outgrow of lip pyogenic granuloma after diode laser removal. *J Lasers Med Sci.* 2014;5(2):92–95.

25. Lee HI, Lim YY, Kim BJ, et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg.* 2010;36(6):885–893.

doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01564.x

26. Kim YS, Lee KW, Kim JS, et al. Regional thickness of facial skin and superficial fat: Application to the minimally invasive procedures. *Clin Anat.* 2019;32(8):1008–1018. doi: 10.1002/ca.23331

27. Iyer VH, Farista S. Management of Hyperpigmentation of Lips with 940 nm Diode Laser: Two case reports. *Int J Laser Dent* 2014;4(1):31–38. doi: 10.5005/jp-journals-10022-1052

28. Tay YK, Weston WL, Morelli JG. Treatment of pyogenic granuloma in children with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Pediatrics.* 1997;99(3):368–370. doi: 10.1542/peds.99.3.368

29. Campos MA, Sousa AC, Varela P, et al. Comparative effectiveness of purpuragenic 595 nm pulsed dye laser versus sequential emission of 595 nm pulsed dye laser and 1,064 nm Nd:YAG laser: a double-blind randomized controlled study. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2019;28(1):1–5. doi: 10.15570/actaapa.2019.1

30. Пушкарева А.Е., Пономарев И.В., Казярян М.А., Ключарева С.В. Сравнительный анализ нагрева кровеносных сосудов различными медицинскими лазерами с помощью численного моделирования. *Оптика атмосферы и океана.* 2018;31(3):229–232. doi: 10.15372/AO020180314

31. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Топчий С.Б. и др. Лечение базальноклеточного рака кожи в периорбитальной области импульсным лазером на парах меди. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(6):15–21. [Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Topchy SB, et al. Treatment of basal cell cancer in the periorbital area using a pulsed copper vapour laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018;94(6):15–21 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-6-15-21

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи; концепция и дизайн исследования — И.В. Пономарев, Л.Д. Шакина; сбор и обработка материала — С.Б. Топчий, С.В. Ключарева, А.Е. Пушкарева; написание текста — И.В. Пономарев; редактирование — Л.Д. Шакина.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Igor V. Ponomarev, Ludmila D. Shakina; collection and processing of material — Sergey B. Topchiy, Svetlana V. Kluchareva, Alexandra E. Pushkareva. Text writing — Igor V. Ponomarev; editing — Ludmila D. Shakina.

## Информация об авторах

**\*Игорь Владимирович Пономарев** — к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник; адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 53; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3345-3482>; eLibrary SPIN: 7643-0784; e-mail: [iponom@okb.lpi.troitsk.ru](mailto:iponom@okb.lpi.troitsk.ru)

**Людмила Диевна Шакина** — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3811-4367>; eLibrary SPIN: 6585-9660; e-mail: [shakina@nczd.ru](mailto:shakina@nczd.ru)

**Сергей Борисович Топчий** — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6540-9235>; eLibrary SPIN: 2426-3858; e-mail: [sergtopchiy@mail.ru](mailto:sergtopchiy@mail.ru)

**Светлана Викторовна Ключарева** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0801-6181>; eLibrary SPIN: 9701-1400; e-mail: [genasveta@rambler.ru](mailto:genasveta@rambler.ru)

**Александра Евгеньевна Пушкарева** — к.т.н., тьютор, Университет ИТМО; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0082-984X>; eLibrary SPIN 8117-1266; e-mail: [alexandra.pushkareva@gmail.com](mailto:alexandra.pushkareva@gmail.com)

## Information about the authors

**\*Igor V. Ponomarev** — Cand. Sci. (Phys.-Math.), leading researcher; address: 53 Leninskiy prospect, 119991, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3345-3482>; eLibrary SPIN: 7643-0784; e-mail: [iponom@okb.lpi.troitsk.ru](mailto:iponom@okb.lpi.troitsk.ru)

**Ludmila D. Shakina** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3811-4367>; eLibrary SPIN-код: 6585-9660; e-mail: [shakina@nczd.ru](mailto:shakina@nczd.ru)

**Sergey B. Topchiy** — Cand. Sci. (Phys.-Math.), senior research associate; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6540-9235>; eLibrary SPIN: 2426-3858; e-mail: [sergtopchiy@mail.ru](mailto:sergtopchiy@mail.ru)

**Svetlana V. Kluchareva** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0801-6181>; eLibrary SPIN: 9701-1400; e-mail: [genasveta@rambler.ru](mailto:genasveta@rambler.ru)

**Alexandra E. Pushkareva** — Cand. Sci. (Tech.), tutor, ITMO University; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0082-984X>; eLibrary SPIN: 8117-1266; e-mail: [alexandra.pushkareva@gmail.com](mailto:alexandra.pushkareva@gmail.com)

Статья поступила в редакцию: 21.01.2021

Принята к публикации: 14.03.2021

Дата публикации: 15.04.2021

Submitted: 21.01.2021

Accepted: 14.03.2021

Published: 15.04.2021



<https://doi.org/10.25208/vdv1217>

## Доказательные аспекты терапии псориаза гениталий с использованием генно-инженерной биологической терапии

© Соколовский Е.В.<sup>1\*</sup>, Кохан М.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>2</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии 620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

Имеющиеся литературные данные о применении генно-инженерных биологических препаратов для лечения так называемого проблемного псориаза (псориаза с поражением определенных анатомических зон, при котором качество жизни пациента резко снижается) освещают большей частью проблемы терапии псориаза ладонно-подошвенного, волосистой части головы и псориатической ониходистрофии. При этом число научных данных о влиянии биологической терапии при псориазе с локализацией в области гениталий крайне ограничено. Важно, что качество жизни пациентов с псориазом гениталий имеет очень низкие показатели, что говорит о значительном влиянии данной формы на психологическое и социальное благополучие. В то же время ограниченные возможности терапевтических подходов делают данную проблему еще более актуальной. Специальные исследования у данной категории пациентов являются, скорее, исключением. Ранее сообщалось об эффективности иксекизумаба у пациентов с псориазом аногенитальной локализации. Новые данные по сравнительной эффективности иксекизумаба и секукинумаба вселяют надежду на новые возможности терапии псориаза половых органов.

**Ключевые слова:** псориаз гениталий, иксекизумаб, секукинумаб, сексуальная дисфункция.

**Конфликт интересов:** Е.В. Соколовский получал гонорары и являлся консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых компаниями: Акрихин, Биокад, Amgen, Astellas, Avene, Bayer, Belupo, Bioderma, Celgene, CeraVe, Eli Lilly, Galderma, Glenmark, GSK, Janssen-Cilag, L'Oreal, La Roche-Posay, Leo Pharma, MSD, Novartis, Vichy, Uriage.

М.М. Кохан получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых компаниями: Биокад, Вертекс, СанФарма, AbbVie, Amgen, Bayer, Celgene, Eli Lilly, Galderma, Janssen-Cilag, Novartis.

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Соколовский Е.В., Кохан М.М. Доказательные аспекты терапии псориаза гениталий с использованием генно-инженерной биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):50–55. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1217>

# Clinical evidence of therapy for genital psoriasis by biologic agents

© Evgeny V. Sokolovskiy<sup>1\*</sup>, Muza M. Kokhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg  
Lev Tolstoy str., 6–8, 197022, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Ural Scientific Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology  
Shcherbakov str., 8, 620076, Ekaterinburg, Russia

Data in the scientific literature on the use of biologic therapy in localized forms of psoriasis elucidate mostly the problems of treatment of palmoplantar, scalp psoriasis and nail psoriasis. At the same time, the number of scientific data on the effect of biological therapy on genital psoriasis is extremely limited. Important that the quality of life on patients with genital psoriasis has very low level, which indicates a significant influence on the psychological and social well-being. At the same time, the limited number of therapeutic approaches makes this problem even more urgent. Unfortunately, special clinical trials for such patients are rather an exception. Ixekizumab has been reported an effectiveness for patients with anogenital psoriasis. New data on the comparative efficacy of ixekizumab and secukinumab give hope us for new opportunity for the treatment of genital psoriasis.

**Keywords:** genital psoriasis, ixekizumab, secukinumab, sexual dysfunction.

**Conflict of interest:** Evgeny V. Sokolovskiy received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by companies: Akrichin, Biocad, Amgen, Astellas, Avene, Bayer, Belupo, Bioderma, Celgene, CeraVe, Eli Lilly, Galderma, Glenmark, GSK, Janssen-Cilag, L'Oreal, La Roche-Posay, Leo Pharma, MSD, Novartis, Vichy, Uriage.

Muza M. Kokhan received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by companies: Biocad, Vertex, SanFarma, AbbVie, Amgen, Bayer, Celgene, Eli Lilly, Galderma, Janssen-Cilag, Novartis.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Sokolovskiy EV, Kokhan MM. Clinical evidence of therapy for genital psoriasis by biologic agents. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(2):50–55. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1217>

## Введение

Псориаз — хронический распространенный иммуноопосредованный дерматоз, поражающий около 2% всего населения земного шара [1]. Заболевание характеризуется хроническим системным воспалением, опосредованным Т-клетками [1, 2]. Развитие процесса связывают с генетической обусловленностью и воздействием факторов окружающей среды [3, 4].

Особо отмечают определяющее значение для качества жизни пациентов так называемого проблемного псориаза — псориаза с поражением кожи определенных анатомических зон, при котором качество жизни пациента резко снижается: ладонно-подошвенного, волосистой части головы, аногенитальной области и псориазической ониходистрофии. Поражение кожи аногенитальной области при псориазе встречается нередко, несмотря на невысокие цифры статистики. Известно, что до 63% пациентов сообщают о поражении половых органов в течение жизни [5–7].

При обосновании необходимости разработки и валидации специфического индекса оценки тяжести псориаза гениталий sPGA-G (общая оценка врачом тяжести псориаза гениталий) эксперты подчеркнули, что псориаз в этой локализации встречается у 38% пациентов, а в течение жизни высыпания в области гениталий периодически развиваются более чем у 60% больных [8].

Кроме того, примерно в 2–5% поражения кожи остаются ограниченными исключительно только областью гениталий. При этом процент больных псориазом, жалующихся на сексуальную дисфункцию, сильно варьирует, составляет от 22,6 до 71,3% и не зависит от сопутствующей коморбидности [9, 10]. Поражения кожи гениталий, бедер, живота и спины были значительно связаны с серьезными нарушениями сексуального здоровья [11]. Более того, пациенты с псориазом чувствуют напряженность сексуальных партнеров, беспокоящихся о возможности заразиться во время сексуального контакта [12, 13]. Важно, что качество жизни пациентов с псориазом половых органов имеет очень низкие показатели, отражающие значительное влияние данной формы на психолого-социальное состояние, а ограниченные возможности терапевтических подходов делают данную проблему весьма актуальной [14].

Данные о влиянии разных видов терапии при псориазе с локализацией в области гениталий являются скорее исключением и представлены единичными публикациями. Терапия псориаза половых органов проводится различными наружными средствами, в том числе топическими глюкокортикостероидными препаратами умеренного и сильного действия, что обеспечивает удовлетворительный клинический эффект, однако чревато формированием ятрогенных осложнений стероидной терапии в этой чувствительной зоне. Возможность применения в терапии псориаза такой локализации высокопотентных местных глюкокортикостероидных препаратов (в чистом виде или в комбинации с антибактериальными и противогрибковыми средствами) нередко ограничена опасениями пациентов из-за развития известных побочных эффектов длительной кортикостероидной терапии. Лечение производными витамина D псориаза этой локализации требует дополнительного изучения. Позднее в терапии псориаза стали применять топические ингибиторы кальциневрина с удовлетворительным эффектом при длительном (8–12-недельном) курсе. Использо-

вание топических ингибиторов кальциневрина для лечения проявлений псориаза с локализацией на коже гениталий показало определенную эффективность, но не нашло широкого применения [15–17]. Гениталии являются анатомической областью, где проведение местной фототерапии противопоказано.

Назначение системных препаратов, таких как метотрексат, циклоспорин, ацитретин, для лечения псориаза половых органов также возможно, однако результаты доказательных исследований крайне ограничены и не дают сведений о приоритетности того или иного вида лечения [18–20]. Согласно некоторым сообщениям, использование системной терапии метотрексатом может оказывать негативное влияние на сексуальную функцию, которая изначально снижена у пациентов из-за основного заболевания [21, 22].

Первое рандомизированное исследование по эффективности ГИБП при псориазе гениталий продемонстрировало превосходство в эффективности иксекизумаба перед плацебо с достижением показателя BSA  $\geq 1\%$ . Профиль безопасности иксекизумаба был благоприятным на протяжении всего исследования [23]. В другом исследовании при анализе результатов терапии больных псориазом детей от 6 до 18 лет препаратом иксекизумаб (клиническое исследование IXORA-PEDS) было зафиксировано очищение кожи в области гениталий после 12 недель лечения у 85% пациентов и у 90% детей после 48 недель лечения [24].

Эта статья более подробно рассматривает вопрос влияния нового класса селективных ингибиторов интерлейкина 17А (ИЛ-17А) иксекизумаба и секукинумаба на кожные проявления и сексуальную функцию пациентов с псориазом половых органов.

### Дизайн сравнительного исследования ингибиторов ИЛ-17А в терапии псориаза половых органов

В открытом рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании оценивалось влияние иксекизумаба и секукинумаба как на состояние кожных проявлений, так и на сексуальную функцию у взрослых пациентов с псориазом гениталий средней и тяжелой степени тяжести [25]. Пациенты случайным образом были распределены в две равные группы. 28 пациентов получали иксекизумаб (подкожно 80 мг каждые 2 недели с начальной дозой 160 мг), а 26 пациентов — секукинумаб (подкожно 300 мг на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях с последующим введением каждые 4 недели) в течение 24 недель. Степень тяжести пациентов по кожным симптомам оценивалась с помощью Шкалы симптомов псориаза гениталий (GPSS), влияние же на сексуальное здоровье было оценено с помощью Общей анкеты Массачусетской клиники по сексуальному функционированию (MGH-SFQ). Критериями включения в исследование были: возраст  $\geq 18$  лет, средняя и тяжелая степень тяжести бляшечного псориаза более 6 месяцев с генитальной локализацией и неэффективностью топической терапии, кто являлся кандидатом на фототерапию и/или системную терапию.

Дополнительными критериями включения были: бляшечный псориаз с поражением площади поверхности тела (BSA)  $\geq 10\%$ , статическая общая оценка врача (sPGA) с  $\geq 3$  баллов, оценка по sPGA-G  $\geq 3$ , состояние было либо невыносимым для пациентов, либо отсутствовал результат от местной терапии кортикостероидами, аналогами витамина D или ингибиторами кальци-

неврина. Критерии исключения: предыдущий анамнез лечения ингибиторами IL-17; любые заболевания, которые могли помешать интерпретации результатов исследования; другие формы псориаза (например, каплевидный или эритродермический); беременность и любые новообразования в течение последних 5 лет.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по влиянию на кожу: зуд, боль, дискомфорт, покалывание, жжение, покраснение, шелушение и растрескивание кожи, оцениваемые по Шкале симптомов псориаза половых органов (GPSS) с диапазоном 0–10, где 0 — нет симптомов, а 10 — худший из возможных. Также оценивалась сексуальная функция по следующим показателям: сексуальный интерес, возбуждение, оргазм, глобальное сексуальное удовлетворение (для обоих полов) и эрекция (только у мужчин) с оценкой каждого симптома от 0 до 4 (0 = полностью снижено и 4 = нормально).

Все пациенты наблюдались каждые 2 недели одним и тем же дерматологом. Весь период исследования пациентам не рекомендовалось использовать любое другое лечение (включая эмоменты), которое могло повлиять на эффективность тестируемых препаратов.

Число мужчин в исследовании превалировало — 39 человек (72,22%) против 15 женщин (27,78%), средний возраст пациентов 41 год. Средняя продолжительность псориаза — 15,8 года. Средний возраст на момент постановки диагноза псориаза гениталий составил  $38,4 \pm 16,3$  года. Средняя продолжительность псориаза половых органов составила 8,1 года (диапазон 0,6–49,6 года). Почти все пациенты ранее использовали местную терапию, системные небиологические препараты применяли 19 пациентов (35,19%), фототерапию — 9 (16,67%), генно-инженерные биологические препараты — 13 (24,07%) пациентов.

Среднее значение PASI у больных на начало наблюдения составило 37,42. Не было отмечено существенных отличий в базовых общих значениях для общего количества баллов по GPSS в обеих группах лечения ( $P \geq 0,237$ ). Общий балл страдания у женщин был больше, чем у мужчин, средний MGH-SFQ составил  $11,2 \pm 7,3$  балла для мужчин и  $17,3 \pm 7,2$  для женщин.

#### Данные по эффективности иксекизумаба и секукинумаба при псориазе половых органов

Высокие показатели клинического улучшения при псориазе с локализацией на половых органах наблюдались уже на 2 неделе лечения: sPGA-G 0/1 составил на иксекизумабе 25% и 23% на секукинумабе, где  $P = 0,29$ , с дальнейшим улучшением на 24 неделе лечения. Пациенты обеих групп достигли более значительного улучшения по шкале sPGA-G к 24 неделе: в группе иксекизумаба — 86% пациентов и 84% — в группе секукинумаба ( $P < 0,21$ ). Полное очищение кожи половых органов (ответ sPGA-G 0) было достигнуто у 68% пациентов, получавших иксекизумаб, и у 65% пациентов, получавших секукинумаб ( $P < 0,17$ ). При каждом визите общий балл GPSS, а также оценка каждого пункта показали статистически значимое улучшение в обеих группах лечения. Анализ данных выявил, что все показатели для обеих групп лечения во все временные точки имели значимые отличия ( $P < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем и степень корреляции увеличивалась со временем. Более того, на 24-й неделе в обеих группах лечения значительно снизилась доля пациен-

тов, сообщающих о нарушении сексуального здоровья, показывая улучшение общей оценки по MGH-SFQ ( $P < 0,001$ ). Количество пациентов с сексуальной дисфункцией (по данным MGH-SFQ) снизилось с 54 до 7 (12,96%). К этому сроку терапии эффективность иксекизумаба и секукинумаба была аналогичной. Улучшение половой функции на 24-й неделе у мужчин было более выражено, чем у женщин. Что касается пола, то с помощью U-критерия Манна — Уитни не было выявлено статистически значимой разницы в баллах по всем точкам MGH-SFQ между пациентами мужского и женского пола относительно: сексуального интереса ( $P = 0,15$ ), сексуального возбуждения ( $P = 0,34$ ) и оргазма ( $P = 0,26$ ). Тем не менее у пациентов женского пола выявлено в целом снижение общего сексуального удовлетворения по сравнению с пациентами-мужчинами ( $P = 0,001$ ). Точно так же не было статистически значимой связи между возрастом пациентов и их ответами по MGH-SFQ, так как не было заметных различий между группами с разным возрастом в сексуальном интересе ( $P = 0,57$ ), сексуальном возбуждении ( $P = 0,63$ ), оргазме ( $P = 0,24$ ) или глобальном сексуальном удовлетворении ( $P = 0,81$ ). Что касается тяжести заболевания, выявлена статистически значимая корреляция между ответами MGH-SFQ по всем подшкалам, включая эрекцию у мужчин и клиническое улучшение псориаза. Все подшкалы показали прямую корреляцию PASI с BSA и sPGA.

В течение всего периода наблюдения процент пациентов как минимум с одним нежелательным явлением был схож в обеих группах: на иксекизумабе у 67,86% против 65,38% в группе секукинумаба, при этом природа и тяжесть нежелательных явлений были настолько легкими, что ни одному из пациентов не пришлось прекратить лечение или госпитализироваться. Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными явлениями в исследовании были: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль и желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, боли в животе и диарея. Их спектр и частота выявления не представляли что-то особенностораживающее, в сравнении с известными данными, полученными в других исследованиях этих препаратов.

#### Обсуждение

Первый возрастной пик заболеваемости псориазом приходится на возраст от 15 до 30 лет, и именно в этот период наиболее вероятно развитие проблем, связанных с сексуальным благополучием и негативным влиянием на начало и/или поддержание межличностных отношений [26]. Обсуждаемое исследование [25] еще раз подтверждает, что развитие псориаза гениталий также ложится тяжелым бременем на пациентов среднего работоспособного возраста, что не может не актуализировать дополнительно данную проблему для сообщества. Сексуальная жизнь у пациентов с псориазом поражением кожи гениталий становится сложной задачей не только из-за наличия высыпаний в этой локализации, но и из-за высокой частоты сопутствующих симптомов — зуда половых органов, боли, ощущения покалывания, шелушения и даже кровотечения. Несмотря на местное применение терапевтических средств и даже системных препаратов, включая некоторые ГИБП, эффективно справиться с патологическим процессом в полной мере не удавалось. Использование биологической терапии с высокоселективным

механизмом действия дает преимущества не только по безопасности, но и, несомненно, — по эффективности. Убедительные данные по эффективности секукинумаба и иксекизумаба позволяют предположить, что это может послужить изменению существующей практики лечения псориаза генитальной локализации.

Недавнее сообщение M. Burlando с соавт. (2020) еще раз подтвердило, что лучший эффект у пациентов с псориазом половых органов, получавших ГИБП, был отмечен в группе пациентов, получавших секукинумаб и иксекизумаб [27]. Остальные ГИБП обеспечивали недостаточную эффективность.

### Заключение

Тяжелые проявления псориаза, включая псориаз с локализацией в области гениталий, значительно ухудшают состояние здоровья и качество жизни людей. Эти пациенты часто испытывают стигматизацию в обществе и имеют заниженную самооценку. Отсутствие высокоэффективной терапии при таком варианте поражения кожи псориазом делает данную проблему

исключительной. В условиях ограниченного набора методов терапии псориаза гениталий данные по эффективности секукинумаба и иксекизумаба представляют значительный практический интерес. Количество и уровень всех ранее выполненных клинических исследований, полученные при этом новые убедительные данные высокой эффективности и безопасности такого представителя ингибиторов ИЛ-17А, как секукинумаб, при лечении пациентов с генитальной локализацией псориазических высыпаний, открывают новые возможности коррекции нарушений у этой группы больных. Согласно результатам представленных наблюдений, сегодня есть возможность значительно улучшить результаты терапии такого варианта поражения кожи при псориазе ввиду быстрого и значительного влияния на кожные проявления и сексуальную активность. Данные длительного наблюдения за терапией селективными ингибиторами интерлейкинов этой группы пациентов предстоит еще получить при более широком применении по указанным показаниям генно-инженерных биологических препаратов. ■

## Литература/References

- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595
- Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii30–ii36. doi: 10.1136/ard.2004.031120
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263–271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
- Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1899–1912. doi: 10.1056/NEJMra041320
- Ryan C, Sadlier M, De Vol E, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:978–983. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1127
- Cather JC, Ryan C, Meeuwis K, et al. Patients' perspectives on the impact of genital psoriasis: a qualitative study. *Dermatol Ther*. 2017;7:447–461. doi: 10.1007/s13555-017-0204-3
- Meeuwis KA, de Hullu JA, Massuger LF, et al. Genital psoriasis: a systematic literature review on this hidden skin disease. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:5–11. doi: 10.2340/00015555-0988
- Merola JF, Breakman AP, Gottlieb AB, et al. The static physician's global assesment of genitalia: a clinical outcome measure for the Severity of genital psoriasis. *J Drug Dermatol*. 2017;16(8):793–799.
- Guenther L, Han C, Szapary P, et al. Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(7):851–857. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04082.x
- Molina-Leyva A, Salvador-Rodriguez L, Martinez-Lopez A, et al. Association between psoriasis and sexual and erectile dysfunction in epidemiologic studies: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):98–106. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3442.
- Molina-Leyva A, Almodovar-Real A, Carrascosa JC, et al. Distribution pattern of psoriasis, anxiety and depression as possible causes of sexual dysfunction in patients with moderate to severe psoriasis. *Ann Bras Dermatol*. 2015;90(3):338–345. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153254
- Ryan C, Sadlier M, De Vol E, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:978–983. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1127
- Schmid-Ott G, Kuensebeck HW, Jaeger B, et al. Validity study for the stigmatization experience in atopic dermatitis and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol*. 1999;79:443–447. doi: 10.1080/000155599750009870
- Meeuwis KA, de Hullu JA, van de Nieuwenhof HP, et al. Quality of life and sexual health in patients with genital psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;164:1247–1255. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10249.x
- Lebwohl M, Amy Krupnick Freeman, Shane Chapman M, et al. Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(5):723–730. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.011
- Liao YH, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 µg g<sup>-1</sup> ointment and tacrolimus 0.3 mg g<sup>-1</sup> ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):1005–1012. doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08201.x
- Kleyn CE, Woodcock D, Sharpe G. The efficacy of 0.1% tacrolimus ointment compared with clobetasone butyrate 0.05% ointment in patients with facial, flexural or genital psoriasis: P-41. *Br J Dermatol*. 2005;153:33. doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06747.x
- Kapila S, Bradford J, Fischer G. Vulvar psoriasis in adults and children: a clinical audit of 194 cases and review of the literature. *J Lower Genit Tract Dis*. 2012;16:364–371. doi: 10.1097/LGT.0b013e31824b9e5e
- Beck KM, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Treatment of genital psoriasis: a systematic review *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8:509–525. doi: 10.1007/s13555-018-0257-y
- Ковалёва Ю.С. Генитальные дерматозы неинфекционной этиологии у мужчин. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(10):34–39. [Kovaleva YuS. Genital dermatoses of non-infectious etiology in men. Effective pharmacotherapy. 2019;15(10):34–39 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-10-34-39
- Theodosiou G, Svensson A. Methotrexate-associated sexual dysfunction: two case reports. *Acta Derm Venereol*. 2017;2;97(9):1132–1133. doi: 10.2340/00015555-2714
- Wylie G, Evans CD, Gupta G. Reduced libido and erectile dysfunction: rarely reported side-effects of methotrexate. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(7):e234. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03082.x

23. Ryan C, Menter A, Guenther L, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIb study of patients with moderate-to-severe genital psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):844–852. doi: 10.1111/bjd.16736.

24. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magariños G, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol.* 2020;183:231–241. doi: 10.1111/bjd.19147

25. Al Mutairi N, Eassa BI: A Randomized Controlled Ixekizumab Vs Secukinumab trial to study the Impact on sexual activity in adult patients with genital psoriasis, *Expert Opin Biol Ther.* Published on-line 09 Nov 2020. doi: 10.1080/14712598.2021.1843629

26. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133:377–385. doi: org/10.1038/jid.2012.339

27. Burlando M, Herzum A, Carmisciano L, et al. Biologic therapy in genital psoriasis in women. *Dermatologic Therapy.* 2019;33(1):e13110. doi: 10.1111/dth.13110

**Участие авторов:** концепция и дизайн статьи, поисково-аналитическая работа, написание статьи, прочтение, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — Е.В. Соколовский; анализ литературных данных, написание статьи, прочтение и одобрение рукописи — М.М. Кохан.

**Authors' participation:** the concept and design of the article, search and analytical work, writing the article, reading, approving the manuscript and sending the manuscript for publication — Evgeny V. Sokolovskiy; analysis of literary data, writing the article, reading, approving the manuscript — Muza M. Kokhan.

---

### Информация об авторах

---

**\*Евгений Владиславович Соколовский** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

**Муза Михайловна Кохан** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>; eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex

---

### Information about the authors

---

**\*Evgeny V. Sokolovskiy** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

**Muza M. Kokhan** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>; eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex

---

Статья поступила в редакцию: 24.02.2021  
Принята к публикации: 04.03.2021  
Дата публикации: 15.04.2021

Submitted: 24.02.2021  
Accepted: 04.03.2021  
Published: 15.04.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1211>

## Клинический случай туберозного склероза

© Краснова Н.В., Гималиева Г.Г., Сеницына Л.Г.\*

Республиканский кожно-венерологический диспансер  
428015, Россия, г. Чебоксары, ул. Пирогова, д. 6

Пациентка М. 23 лет обратилась к дерматологу с жалобами на высыпания на лице, которые беспокоили с детства. При объективном осмотре поражение кожи имело распространенный характер. При визуальном осмотре были выявлены пятна гипопигментации, ангиофибromы лица, «шагреновые» участки кожи, околоногтевые фибромы. Был выставлен диагноз туберозный склероз. При дальнейшем обследовании выявлены новообразования в головном мозге и правой почке, поражение легких, трубчатых костей, лимфаденопатия. Пациентка продолжает наблюдение у невролога и терапевта. По результатам КТ органов грудной клетки назначена консультация онколога с целью проведения онкопоиска. Таким образом, при кожных проявлениях, характерных для данного заболевания, необходимо проведение комплексного обследования для выявления сопутствующей патологии и ранней диагностики осложнений.

**Ключевые слова:** туберозный склероз, орфанное заболевание, нейрокутанное заболевание.

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

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме именно в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

**Для цитирования:** Краснова Н.В., Гималиева Г.Г., Сеницына Л.Г. Клинический случай туберозного склероза. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):56–60. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1211>

# Case report on tuberous sclerosis

© Nadezhda V. Krasnova, Geliya G. Gimalieva, Larisa G. Sinitsyna\*

Republican dermatovenereologic dispensary  
Pirogova str., 6, 428015, Cheboksary, Russia

Patient M., 23 years old, consulted a dermatologist with complaints of rashes on the face, which had bothered since childhood. On objective examination, skin lesions were widespread. A visual examination revealed spots of hypopigmentation, angiofibromas of the face, “shagreen” fate of the skin, periungual fibromas. She was diagnosed with tuberous sclerosis. Further examination revealed a neoplasm in the brain and right kidney, damage to the lungs, tubular bones, lymphadenopathy. The patient continues to be monitored by a neurologist and therapist. Based on the results of CT scan of the chest organs, an oncologist's consultation was scheduled to conduct an oncology search. Thus, with skin manifestations characteristic of this disease, it is necessary to conduct a comprehensive examination to identify concomitant pathology and early diagnosis of complications.

**Keywords:** tuberous sclerosis, orphan disease, neurocutaneous disease.

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

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**Patient consent:** the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal “Vestnik Dermatologii i Venerologii”.

**For citation:** Krasnova NV, Gimalieva GG, Sinitsyna LG. Case report on tuberous sclerosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(2):56–60. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1211>



### Актуальность

Туберозный склероз (ТС) — это нейрокутанное, орфанное, полисистемное, генетически детерминированное заболевание с вариабельной экспрессивностью, при котором доброкачественные опухоли (гамартомы) выявляются в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки и печень. Реже в процесс вовлекаются легкие, эндокринная система и желудочно-кишечный тракт [1–3]. При визуальном осмотре у пациента можно выявить различные кожные изменения: гипопигментные пятна, ангиофибромы лица, участки «шагреновой кожи», околоногтевые фибромы, фиброзные бляшки, белые пряди волос [4–7]. Ограниченные гипомеланотические пятна имеют ряд клинических особенностей, которые могут иметь диагностическое значение: размеры; цвет и оттенки цвета; форма; количество и излюбленные места локализации. При туберозном склерозе у 90% пациентов гипопигментированные пятна имеются уже с рождения или появляются вскоре после него. Эти высыпания необходимо дифференцировать с депигментированным невусом (так называемым *nevus achromicus*) и витилиго. При витилиго депигментированные участки в лучах лампы Вуда выглядят ярко-белыми, тогда как элементы туберозного склероза имеют серовато-опаловидный оттенок. Депигментированный невус, как правило, представлен единичным белым пятном, он встречается примерно у 0,2–0,3% новорожденных и может существовать уже при рождении или появляться на первом году жизни. Иногда депигментированный невус может располагаться по линиям Блашко [8]. Витилиго, отрубевидный лишай и химическая депигментация обычно проявляются многочисленными пятнами; депигментированный невус и туберозный склероз — характеризуются только рассеянными поражениями. Для витилиго и химической лейкодермы характерны зубчатые или выпуклые границы; для туберозного склероза — заостренные [9].

### Описание случая

Пациентка М. в возрасте 23 лет обратилась к дерматологу БУ «РКВД» с жалобами на высыпания на лице, которые беспокоили с детства. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности. Беременность протекала на фоне гестоза, железодефицитной анемии, внутриутробной гипоксии плода. Роды срочные, естественным путем. Пациентка наблюдалась у косметологов с диагнозом угревая болезнь, плоские бородавки. Получала по поводу высыпаний противовирусные препараты, проводилась криодеструкция. Отмечает отсутствие эффекта от проводимой терапии.

### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Объективно: поражение кожи имело распространенный характер. На коже задней поверхности шеи с переходом на верхнюю треть спины визуализировались гипопигментированные пятна (рис. 1), на коже лица — множественные папулы розового цвета, расположенные на щеках, крыльях носа (ангиофибромы лица) (рис. 2), в поясничной области — рассеянные участки желтовато-коричневого цвета, умеренно выступающие над уровнем кожи, плотноватой консистенции (рис. 3). На среднем пальце левой кисти (рис. 4), на 4-м пальце левой стопы визуализировались околоногтевые фибромы (опухоль Кенена) (рис. 5). На десне верхней



Рис. 1. Гипопигментированные пятна на коже спины  
Fig. 1. Hypopigmented spots on the back skin



Рис. 2. Ангиофибромы лица  
Fig. 2. Angiofibromas of the face



Рис. 3. Рассеянные участки желтовато-коричневого цвета, плотноватой консистенции, умеренно выступающие над уровнем кожи спины  
Fig. 3. Scattered areas of yellowish-brown color, dense consistency, moderately protruding above the level of the skin of the back



Рис. 4. Околоногтевые фибромы кисти  
Fig. 4. Periungual fibroids of the hand



Рис. 5. Околоногтевые фибромы стопы  
Fig. 5. Periungual fibroids of the foot

челюсти были отмечены сгруппированные мелкие папулы (рис. 6). Пациентка отмечает, что у ближайших родственников изменений не было.

При проведении МРТ головного мозга было выявлено объемное образование в области III желудочка, небольшая арахноидальная киста правой лобной доли, умеренное расширение арахноидального пространства в лобно-теменных долях.

На КТ органов грудной клетки были отмечены множественные очаги в легких, костях, внутригрудная лимфаденопатия.

При проведении УЗИ органов брюшной полости была выявлена неоднородность структуры паренхимы правой почки (округлый участок экзогенности с недостаточно четким контуром 7\*8 мм).

При консультации у окулиста были диагностированы фоновая ретинопатия и сосудистые изменения.

Пациентке поставлен диагноз туберозный склероз, она продолжает наблюдение у невролога и терапевта. По результатам КТ органов грудной клетки назначена консультация онколога с целью проведения исключения онкологической патологии.

### Обсуждение

Диагноз туберозного склероза достаточно сложен. При его постановке необходимо учитывать как клиническую симптоматику, так и семейный анамнез. При подозрении на туберозный склероз пациента необходимо проконсультировать с неврологом и окулистом, провести специальные исследования, включающие компьютерную томографию и электроэнцефалографию. Заболевание характеризуется триадой симптомов, включающих судорожные припадки, слабоумие и поражение кожи в виде гипопигментированных пятен и кожных ангиофибром [8]. Особенностью описанного нами случая заболевания является отсутствие судорожных припадков и слабоумия.



Рис. 6. Сгруппированные мелкие папулы на десне верхней челюсти  
Fig. 6. Grouped small papules on the upper jaw gums

### Заключение

При кожных проявлениях, характерных для данного заболевания, необходимо проведение комплексного обследования для выявления сопутствующей патологии и ранней диагностики осложнений. В семьях больных туберозным склерозом требуется проведение обязательного медико-генетического консультирования. ■

## Литература/References

1. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann.* 2017;46(4):166–171. doi: 10.3928/19382359-20170320-01
2. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008;372(9639):657–668. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9
3. Islam MP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:97–109. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00006-8
4. Peron A, Northrup H. Tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):274–277. doi: 10.1002/ajmg.c.31657
5. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):733–745. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1
6. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1345–1356. doi: 10.1056/NEJMra055323
7. Almutairi A, Hundallah K. Tuberous sclerosis. *Neurosciences (Riyadh).* 2019;24(4):335–337. doi: 10.17712/nsj.2019.4.20190107
8. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. СПб: Фолиант; 2016;208. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. Diseases of the skin of newborns and infants. Saint Petersburg: Foliant; 2016;208. (In Russ.)]
9. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдинов А.А. Дерматология. Иллюстрированное руководство клинической диагностики по профессору Родионову А.Н. М.: Граница; 2018;721–726. [Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sidikov AA. Dermatology. Illustrated clinical diagnostic guide by Professor Rodionov AN, Moscow: Granitsa; 2018;721–726. (In Russ.)]

**Участие авторов:** разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных — Л.Г. Синицына; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение на представление рукописи — Н.В. Краснова, Г.Г. Гималиева.

**Authors' participation:** concept and design development, data analysis and interpretation — Larisa G. Sinitsyna; justification of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval for the submission of the manuscript — Nadezhda V. Krasnova, Geliya G. Gimalieva.

## Информация об авторах

\*Лариса Геннадьевна Синицына — адрес: Россия, 428034, г. Чебоксары, ул. Пирогова, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4063-9306>; eLibrary SPIN: 5833-2480; e-mail: [Laricasiniczyrna@yandex.ru](mailto:Laricasiniczyrna@yandex.ru)

Надежда Васильевна Краснова — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4021-5116>; eLibrary SPIN: 5852-2210; e-mail: [rkvd@med.cap.ru](mailto:rkvd@med.cap.ru)

Гелия Гарефетдиновна Гималиева — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4861-447X>; eLibrary SPIN: 5867-2990; e-mail: [geliya@mail.ru](mailto:geliya@mail.ru)

## Information about the authors

\*Larisa G. Sinitsyna — address: 6 Pirogova street, 428034, Cheboksary, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4063-9306>; eLibrary SPIN: 5833-2480; e-mail: [Laricasiniczyrna@yandex.ru](mailto:Laricasiniczyrna@yandex.ru)

Nadezhda V. Krasnova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4021-5116>; eLibrary SPIN: 5852-2210; e-mail: [rkvd@med.cap.ru](mailto:rkvd@med.cap.ru)

Geliya G. Gimalieva — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4861-447X>; eLibrary SPIN: 5867-2990; e-mail: [geliya@mail.ru](mailto:geliya@mail.ru)

Статья поступила в редакцию: 31.01.2021

Принята к публикации: 15.03.2021

Дата публикации: 15.04.2021

Submitted: 31.01.2021

Accepted: 15.03.2021

Published: 15.04.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1212>

# Перспективные направления топической терапии больных псориазом

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

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Топические препараты применяются для лечения не только ограниченных, но и распространенных форм заболевания. Назначаемые в настоящее время наружные противовоспалительные лекарственные средства обладают низкой избирательностью действия, что не позволяет добиться сохранения длительного и выраженного клинического эффекта без развития нежелательных явлений. В данном обзоре представлены новые варианты применения метотрексата в современных топических формах (AuNPs-3MPS), позволяющих снизить частоту развития нежелательных явлений при высокой эффективности терапии. Показан инновационный препарат, блокирующий резидентные клетки памяти (PAP-1), который позволит влиять на течение и рецидивы заболевания, а возможно, даже привести к излечению больного от псориаза. Описано новое направление — ингибирование сериновых протеаз (ER143, AAN-16), приводящее к торможению IL-36-опосредованного воспаления, что позволит контролировать воспалительный процесс при псориазе на ранних этапах его развития. Кроме того, показан ряд препаратов, действие которых основано на блокировании внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к торможению развития воспалительной реакции и разрешению псориазических высыпаний: ингибиторы янус киназ (тофацитиниб), транскрипционного фактора Stat3 (rS3-PA), вторичного мессенджера сигналов (SIS3), фосфодиэстеразы-7 (ASB16165) и -4 (AN-2728/ кризаборол), транскрипционного фактора ROR (PF-06763809), фосфолипазы A2 (AVX001), гидролаз (DZ2002). Приводятся результаты доклинических и начальных этапов клинических исследований с оценкой безопасности и переносимости изучаемых веществ. На основании проведенного обзора охарактеризованы преимущества и недостатки предлагаемых препаратов. Топическая терапия с избирательным действием на ключевые звенья развития псориаза позволит повысить эффективность лечения и снизит частоту нежелательных эффектов.

**Ключевые слова:** псориаз, наружная терапия, метотрексат, клетки памяти, сериновые протеазы.

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

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Перспективные направления топической терапии больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):61–68. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1212>

# Perspective trends of topical therapy of patients with psoriasis

© Alexander S. Zhukov\*, Vladislav R. Khairutdinov, Alexey V. Samtsov

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

Topical medications are used to treat not only limited, but also common forms of the disease. Currently prescribed external anti-inflammatory drugs have a low selectivity of action, which does not allow achieving a long-term and pronounced clinical effect without the development of undesirable phenomena. This review presents new options for the use of methotrexate in modern topical forms (AuNPs-3MPS), which make it possible to reduce the incidence of adverse events with a high efficiency of therapy. Shown is an innovative drug that blocks resident memory cells (PAP-1), which will influence the course and relapses of the disease, and possibly even lead to the cure of the patient from psoriasis. A new direction has been described — inhibition of serine proteases (ER143, AAN-16) and thus inhibition of IL-36-mediated inflammation, which will allow controlling the inflammatory process in psoriasis in the early stages of its development. In addition, a number of drugs are shown whose action is based on blocking intracellular signaling pathways, which leads to inhibition of the development of the inflammatory response and resolution of psoriatic eruptions: inhibitors of Janus kinases (tofacitinib), transcription factor Stat3 (rS3-PA), secondary messenger of signals (SIS3), phosphodiesterase 7 (ASB16165) and 4 (AN-2728/crisaborol), ROR transcription factor (PF-06763809), phospholipase A2 (AVX001), hydrolases (DZ2002). The results of preclinical and initial stages of clinical trials with an assessment of the safety and tolerability of the studied substances are presented. Based on the review, the advantages and disadvantages of the proposed drugs are characterized. Topical therapy with a selective effect on the key links in the development of psoriasis will increase the effectiveness of treatment and reduce the frequency of unwanted effects.

**Keywords:** psoriasis, topical therapy, methotrexate, memory cells, serine proteases.

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

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Zhukov AS, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Perspective trends of topical therapy of patients with psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(2):61–68. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1212>

■ Псориаз является хроническим воспалительным иммуноопосредованным заболеванием, характеризующимся повышенной скоростью деления и нарушением дифференцировки кератиноцитов.

Для его лечения традиционно применяют наружные лекарственные препараты, которые назначают в виде основной терапии при ограниченных формах псориаза и в качестве дополнительной — при распространенном процессе [1].

Современные топические препараты для лечения псориаза (глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, цинка пиритион) обладают универсальным противовоспалительным действием. Их применение не всегда достаточно эффективно и нередко наблюдается развитие нежелательных явлений [2]. В системной терапии за последние два десятилетия произошли значительные изменения, в то время как для наружного лечения продолжают использовать препараты, разработанные еще в прошлом веке [3].

Открытие новых лекарственных веществ из группы базисных противовоспалительных и биологических препаратов позволило существенно улучшить результаты лечения. С другой стороны, применение иммуно-

супрессивной терапии может сопровождаться развитием ряда нежелательных явлений, ограничивающих их применение [4].

Накопленные в настоящее время данные о патогенезе псориаза позволяют создавать топические препараты с таргетным действием. В результате этого появляется возможность селективно воздействовать на псориатический процесс на начальных этапах, подавляя развитие воспаления и не оказывая действие на другие органы и системы.

В данном обзоре представлены перспективные топические препараты с избирательным действием на ключевые молекулы в развитии псориаза, которые показали свою эффективность на доклинических и начальных этапах клинических исследований. Представлены результаты оценки безопасности и клинической эффективности изучаемых лекарств (рис.).

**Антиметаболит фолиевой кислоты (метотрексат)**

Метотрексат является наиболее часто назначаемым системным препаратом для лечения псориаза. Он обладает противовоспалительными свойствами, в результате чего происходит подавление воспаления

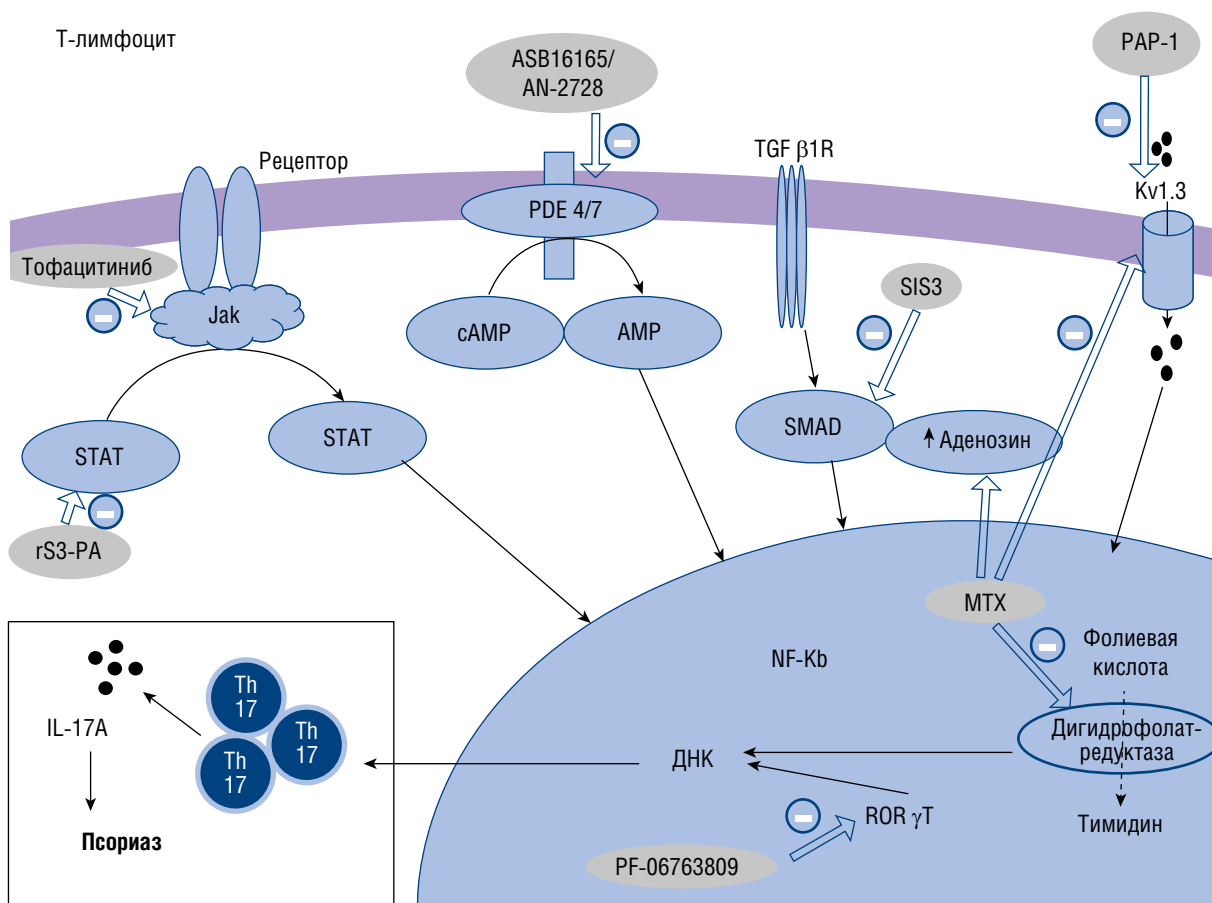


Рисунок. Схема действия разрабатываемых наружных таргетных препаратов

Примечание. Jak — янус-киназы; STAT3 — сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3-го типа; PDE 4/7 — фосфодиэстераза 4-го и 7-го типов; SMAD — сигнальные преобразователи для рецепторов трансформирующего фактора роста; TGF beta 1R — рецептор трансформирующего фактора роста бета; AMP — аденозин монофосфат; Kv1.3 — калиевые каналы; ROR gamma T — орфанный рецептор транскрипционного фактора ретиноевой кислоты; MTX — метотрексат; Th17 — Т-клетки 17-го типа.

Figure. Scheme of action of the developed external targeted drugs

Note. Jak — Janus kinase; STAT3 — type 3 signal transducer and transcription activator; PDE 4/7 — phosphodiesterase types 4 and 7; SMAD — signaling transducers for transforming growth factor receptors; TGF beta 1R — transforming growth factor beta receptor; AMP, adenosine monophosphate; Kv1.3 — potassium channels; ROR gamma T — orphan receptor for the transcription factor retinoic acid; MTX — methotrexate; Th17 — T cells type 17.

и разрешение высыпаний. Его действие заключается в ингибировании фермента дегидрофолат редуктазы, участвующего в синтезе ДНК и повышении уровня аденозина [5]. В то же время такие нежелательные явления, как поражение печени, желудочно-кишечные расстройства, миелосупрессия и ряд других, ограничивают использование системной терапии.

Исследования топических препаратов, содержащих метотрексат, начались еще в 50-е гг. XX в. Применялись такие лекарственные формы, как мазь, крем, гель, раствор под окклюзионную повязку, но их низкая проникающая способность не позволяла достигать высокой клинической эффективности терапии. За последние годы предложен ряд новых лекарственных форм и веществ, обеспечивающих более активное проникновение в кожу.

G. D. Weinstein и соавт. удалось создать гель с метотрексатом, обладающий более высокой проникающей способностью за счет вещества лаурокапрам. Было показано, что у 64% больных, получающих только топическую терапию 0,1% метотрексатом, к 6-й неделе терапии наблюдается 50% улучшение индекса PASI [6].

Кроме того, в настоящее время изучаются нанокапсулы с метотрексатом (AuNPs-3MPS), которые позволяют повысить эффективность лечения за счет более глубокого проникновения в кожу. При лечении препаратом AuNPs-3MPS наблюдается снижение интенсивности шелушения, эритемы. Результаты гистопатологического и иммуногистохимического исследования показали уменьшение толщины эпидермиса в 1,8–2 раза, разрешение пара- и ортокератоза, снижение уровня экспрессии маркеров Ki67 (на 31–47%), CD3 (на 44–47%) и CD8 (на 20–59%) [7].

Другим вариантом повышения проникающей способности препарата стала предложенная иранскими учеными топическая липосомальная форма метотрексата. В исследовании показано, что применение этой формы вызывает значительное снижение толщины кожи при отсутствии токсического действия на печень и почки. В группе больных, получавших 0,1% крем метотрексата, толщина эпидермиса снизилась на 57%, выраженность лимфогистиоцитарного инфильтрата — на 67%. Оценка фармакологических и токсикологических характеристик топического метотрексата в различных концентрациях показала его безопасность [8].

Кроме того, совершенно недавно было обнаружено, что метотрексат тормозит активацию и пролиферацию тканеспецифических Т-клеток памяти, что дополнительно подтверждает патогенетическую обоснованность назначения топической формы препарата [9].

### **Ингибитор каналов резидентных клеток памяти (PAP-1)**

Т-клетки памяти играют важнейшую роль в развитии псориаза и могут обуславливать его хроническое и рецидивирующее течение. После дебюта заболевания эти клетки длительно сохраняются в местах предшествующих высыпаний, формируя иммунологическую память. Именно в этих областях в ремиссию во внешне неизмененной коже обнаружено повышенное количество Т-клеток памяти, а также показана их пролиферация при рецидиве псориаза [10].

В состав клеточной мембраны Т-лимфоцитов входят калиевые каналы, обеспечивающие активацию

и дифференцировку клеток путем поддержания баланса между уровнем калия и кальция. Научный интерес представляют каналы типа Kv1.3, которые присутствуют только на клетках памяти, что позволяет рассматривать их в качестве мишени таргетной терапии.

У больных псориазом установлено повышенное количество Т-клеток памяти с активированными каналами (Kv1.3TEM) в бляшках по сравнению с непораженной кожей и кожей здоровых лиц. В настоящее время разработан ряд блокаторов каналов клеток памяти, находящихся на разных стадиях клинических исследований.

Одной из наиболее перспективных разработок является топический ингибитор Kv1.3 каналов — PAP-1 (5-(4-phenoxybutoxy) psoralen) [11]. В исследовании *in vitro* показано, что PAP-1 подавляет пролиферацию клеток памяти и синтез ими IL-2 и IFN- $\gamma$ . При изучении мышей с ксенотрансплантатами кожи больных псориазом отмечено уменьшение толщины эпидермиса в 2 раза и количества CD3-клеток в 8 раз после 4-недельного лечения 2%-й мазью PAP-1. Показано, что клинический эффект сопоставим с лечением сильным топическим стероидом — клобетазолом пропионатом и системным цитостатиком — циклоспорином. Примечательно, что к блокированию данных каналов не чувствительны наивные и центральные Т-клетки памяти, что снижает вероятность развития нежелательных явлений [11].

### **Топический ингибитор нейтрофильной эластазы (ER143)**

Нейтрофильная эластаза представляет собой фермент группы сериновых протеаз, выбрасываемый нейтрофильными гранулоцитами в результате нетоза. В организме она выполняет иммунные функции. Повышение активности эластазы может, с одной стороны, приводить к разрушению белков клеточного матрикса кожи, с другой — к активации IL-36, тем самым иницируя воспалительный процесс. В пораженной коже больных псориазом установлен высокий уровень экспрессии как нейтрофильной эластазы, так и активированных с ее помощью агонистов IL-36 [12, 13].

Повреждение собственных белков может быть триггером различных иммуноопосредованных заболеваний, в том числе и псориаза. Подавление повышенной активности данного фермента рассматривается как одно из перспективных направлений терапии больных псориазом [12].

J. Marto и соавт. разработали оксо- $\beta$ -лактам (ER143) — ингибитор нейтрофильной эластазы. Была использована наружная форма, в состав которой входила крахмальная нанокапсула StNC-ER143 (starch-based nanopcapsules), увеличивающая проникающую способность вещества. На лабораторной модели воспаления было установлено, что изучаемый препарат уменьшал интенсивность эритемы; выраженность отека снизилась на 92%. При гистологическом исследовании показано снижение толщины эпидермиса и инфильтрации кожи нейтрофилами [14]. В 2020 г. A. Nunes и соавт. усовершенствовали характеристики ингибитора, создав препарат AAN-16, что позволило улучшить проникающую способность и снизить токсичность. В настоящее время проводятся заключительные этапы доклинической фазы работ, планируется начало клинических исследований на человеке [12].

### Топический ингибитор янус-киназ (тофацитиниб)

Тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1-го и 3-го типов (Jak1, 3), что приводит к блокированию сигнальных путей различных воспалительных цитокинов, участвующих в иммунных реакциях. В результате происходит снижение уровня пролиферации лимфоцитов, торможение выработки ими провоспалительных цитокинов и подавление иммунного ответа.

Во второй фазе клинического исследования мази, содержащей 1% и 2% тофацитиниб, был установлен благоприятный профиль безопасности с приемлемой переносимостью. Показано, что к 12-й неделе исследования у пациентов, применяющих тофацитиниб, наблюдается снижение индекса BSA на 31%, PASI — на 34% [15].

### Топический ингибитор Stat3 (rS3-PA)

Транскрипционный фактор Stat3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3-го типа) выполняет центральную функцию в регуляции апоптоза, пролиферации, ангиогенеза, а также участвует в дифференцировке и активации Th17-клеток. Stat3 осуществляет передачу сигнала от рецепторов активированных цитокинов и факторов роста на клеточной поверхности к ядру клетки, обеспечивая транскрипцию целевых генов, участвующих в различных реакциях. Установлено, что данная молекула выполняет значимую функцию при развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Создан топический ингибитор Stat3 — rS3-PA (recombinant Stat3-specific peptide aptamer). В исследованиях на лабораторной модели псориаза выявлено значимое снижение толщины эпидермиса и уровня Stat3 при лечении топическим rS3-PA [16].

### Топический ингибитор Smad3 (SIS3)

Пролиферативная активность клеток контролируется различными факторами роста. Воздействуя на них, можно регулировать скорость деления клеток кожи.

Трансформирующий фактор роста (TGF)-b1 реализует пролиферативный эффект посредством Smad-зависимого механизма. Smad3 (Mothers against decapentaplegic homolog) представляет собой вторичный мессенджер сигналов, проводящий импульсы внутрь клетки.

Считается, что TGF-b1 совместно с IL-6 и ROR $\gamma$ T являются важнейшими факторами, контролирующими дифференцировку Th17-клеток. В опытах на генетически модифицированных животных показано, что повышенная экспрессия TGF-b1 приводит к формированию псориазиформных высыпаний. У больных псориазом уровень TGF-b1 в коже и плазме коррелирует с тяжестью заболевания.

Для оценки роли данного направления для терапии больных псориазом синтезирован топический ингибитор Smad3 — SIS3. При проведении доклинических исследований ингибитора в форме мази показана его безопасность и хорошая переносимость. В исследовании на трансгенных мышах выявлено, что применение 0,5%-й мази SIS3 уменьшает толщину эпидермиса, инфильтрацию кожи Т-лимфоцитами и макрофагами, а также уровней TGF-b1, IL-6, IL-23 и IL-17A как в пораженной коже, так и в плазме [17].

### Топический ингибитор фосфодиестеразы-7 (ASB16165)

Фосфодиестераза-7 экспрессируется клетками иммунной системы и принимает участие в активации Т-клеток, в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов.

На лабораторной модели хронического воспалительного дерматита был исследован ингибитор фосфодиестеразы-7 — ASB16165.

При местном применении 1%-й мази ASB16165 на 10-й день исследования отмечено снижение толщины эпидермиса на 33%, уменьшение количества пролиферирующих клеток (Ki67+) на 29% [18].

### Топический ингибитор фосфодиестеразы-4 (AN-2728/кризаборол)

Другим препаратом со сходным механизмом действия является кризаборол (2%-я мазь), который прошел уже Ib, IIa и IIb фазы клинических исследований и зарегистрирован в США для лечения atopического дерматита.

В ходе первых фаз исследования отмечены хорошая переносимость и клиническая эффективность кризаборола в подавлении воспалительного процесса в коже.

Показано, что при местном применении данный препарат блокирует экспрессию TNF $\alpha$ , IL-23, что определяет перспективность его применения для лечения больных псориазом [19].

В рандомизированном клиническом исследовании 2%-й мази кризаборола у больных псориазом показано, что через 4 недели наблюдалось улучшение на 66%, через 8 недель — на 81% по шкале TLSS (Target Lesion Severity Scale), отмечен благоприятный профиль безопасности препарата [20].

### Топический ингибитор рецептора ROR (PF-06763809)

RORC2 (ROR $\gamma$ T) является транскрипционным фактором. Он участвует в синтезе провоспалительных цитокинов Т-клетками 17-го типа (Th17), играя роль в развитии иммунного ответа.

Создан системный препарат, блокирующий RORC2 (VTP-43742), проведены первые клинические исследования, показавшие его эффективность у больных псориазом [21].

Кроме того, разработана топическая форма ингибитора ROR $\gamma$ T — PF-06763809, позволяющая проводить местное лечение заболевания и избегать системного действия на организм. В ходе проведенной 1-й фазы клинического исследования показаны его безопасность и хорошая переносимость [22].

### Топический ингибитор фосфолипазы A2 (AVX001)

Фосфолипаза A2 является ферментом, гидролизующим глицерофосфолипиды, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот, таких как арахидоновая кислота и лизофосфолипиды. Фосфолипаза A2 участвует в активации NF- $\kappa$ B-опосредованного сигнального пути, индуцирующего образование TNF $\alpha$ .

В проведенном исследовании оценивали безопасность и эффективность топического ингибитора фосфолипазы A2 (препарат AVX001) у больных псориазом в различной концентрации. Установлено, что через 4 недели терапии наблюдается снижение индекса mPASI на 29%. Не выявлено местных нежелательных явлений при использовании препарата [23].



### Топический ингибитор гидролаз (DZ2002)

S-аденозил-L-гомоцистеин (S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase) (SAHH) является белком, вовлеченным в процессы трансметилизации. Блокирование SAHH приводит к ингибированию активности метилтрансферазы и подавлению иммунного ответа.

Разработан топический ингибитор SAHH — DZ2002, который приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками, подавляет T-клеточную активацию и экспрессию Toll-like рецепторов на антиген-презентирующих клетках [24].

На культуре клеток NaCaT установлено, что ингибитор SAHH снижает экспрессию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, включая IL-1, IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ - и ICAM-1, посредством подавления внутриклеточных сигнальных путей.

На лабораторной модели при местном применении 2%-й мази DZ2002 показано, что изучаемый препарат обладает противовоспалительным эффектом, вызывая уменьшение интенсивности эритемы, шелушения и инфильтрации кожи. Установлено, что по своей клинической эффективности DZ2002 сопоставим с кальципотриолом [24].

### Обсуждение

Тенденции развития современной дерматологии обуславливают необходимость повышения эффективности лечения больных псориазом со снижением частоты развития нежелательных явлений. В данной работе представлены перспективные направления в лечении больных псориазом на основании разработки новых мишеней таргетной терапии и использования топических лекарственных форм.

Основными принципами подавляющей части разрабатываемых препаратов является блокирование внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к торможению развития воспалительной реакции и разрешению псориазических высыпаний. По такому механизму действуют ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб), транскрипционного фактора Stat3 (rS3-PA), вторичного мессенджера сигналов (SIS3), фосфодиэстеразы-7 (ASB16165) и -4 (AN-2728/кризаборол), транскрипционного фактора ROR (PF-06763809), фосфолипазы A2 (AVX001), гидролаз (DZ2002). В то же время внутриклеточные сигнальные пути участвуют в нормальных физиологических реакциях. Блокирование проведения сигнала может отразиться на эффективности проводимого лечения и послужить причиной развития ряда нежелательных явлений.

Механизм действия метотрексата в системной терапии псориаза обуславливает предположение о сходном действии и его наружных форм. Низкая проникающая способность препарата многие годы препятствовала развитию данного направления, но результаты послед-

них исследований с применением современных лекарственных форм позволяют надеяться на решение данной задачи.

Наиболее перспективным направлением топической терапии псориаза, на наш взгляд, является подавление активности T-клеток памяти и сериновых протеаз. Преимущества препарата первой группы (PAP-1) обусловлены возможностью действия на иммунологическую память клеток кожи. Это позволит влиять на течение и рецидивы заболевания, а возможно, даже привести к излечению больного от псориаза. Следует, однако, отметить, что в настоящее время нет возможности установить, какие клетки памяти ответственны именно за обострение псориаза, и точно влиять на них. Подавление всего пула клеток памяти обуславливает вероятность развития различных нежелательных явлений при проведении такой терапии.

Принципиальным преимуществом ингибирования сериновых протеаз (ER143) является возможность контролировать воспалительный процесс при псориазе на ранних этапах его развития. Это достигается посредством подавления прямого действия сериновых протеаз на межклеточные волокна кожи и торможения IL-36-опосредованного воспаления. Ингибирование одного из ключевых провоспалительных цитокинов посредством наружной терапии определяет большие перспективы разработки данной группы препаратов.

### Заключение

Согласно современным представлениям о патогенезе псориаза иммунные клетки, индуцирующие и контролирующие воспалительный процесс при псориазе, находятся в эпидермисе и дерме. Именно в коже происходят характерные для заболевания гистопатологические изменения: псориазиформная гиперплазия эпидермиса, гиперпаракератоз, разрастание эндотелия сосудов и формирование лимфогистиоцитарных инфильтратов в дерме. Это создает предпосылки для создания топических препаратов, не затрагивающих системные иммунные процессы.

Перечисленные в данном обзоре разработанные новые лекарственные вещества для лечения псориаза, в отличие от применяемых сегодня, обладают избирательным действием на ведущие звенья псориазического процесса. Такой подход позволит повысить эффективность терапии и снизить частоту развития нежелательных явлений.

Топические таргетные препараты — это одно из наиболее перспективных новых направлений терапии псориаза. Создание селективно действующих веществ с высокой проникающей способностью позволит пересмотреть подходы к ведению больных псориазом. ■

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016; 768 с. [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised. and add. Moscow: Business Express 2016; 768 p. (In Russ.)]
2. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза. 2020;97(2):64–70. [Zhukov AS, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Comparative study of anti-inflammatory activity of zink pyrition on a psoriasis laboratory model. Vestnik dermatologii i venerologii. 2020;96(2):64–70 (In Russ.)]
3. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. Acta Derm Venereol. 2020;100(3):adv00032. doi: 10.2340/00015555-3386.
4. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Прецизионная терапия больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):14–21. [Zhukov AS, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Precision therapy for psoriasis patients. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019;95(6):14–21 (In Russ.)]
5. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. J Clin Invest. 1993;92(6):2675–2682. doi: 10.1172/JCI116884
6. Weinstein GD, McCullough JL, Olsen E. Topical methotrexate therapy for psoriasis. Archives of dermatology. 1989;125(2):227–230.
7. Fratoddi I, Benassi L, Botti E, et al. Effects of topical methotrexate loaded gold nanoparticle in cutaneous inflammatory mouse model. Nanomedicine. 2019;17:276–286. doi: 10.1016/j.nano.2019.01.006
8. Bahramizadeh M, Bahramizadeh M, Kiafar B, et al. Development, characterization and evaluation of topical methotrexate-entrapped deformable liposome on imiquimod-induced psoriasis in a mouse model. Int J Pharm. 2019;5569:118623. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118623
9. Xie Z, Zhao Y, Yang W, et al. Methotrexate, a small molecular scaffold targeting Kv1.3 channel extracellular pore region. Biochem Biophys Res Commun. 2020;5532(2):265–270. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.050
10. Khairutdinov VR, Mikhailichenko AF, Belousova IE, et al. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. An Bras Dermatol. 2017;92(1):41–44. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175765
11. Kundu-Raychaudhuri S, Chen YJ, Wulff H, Raychaudhuri SP. Kv1.3 in psoriatic disease: PAP-1, a small molecule inhibitor of Kv1.3 is effective in the SCID mouse psoriasis–xenograft model. J Autoimmun. 2014;55:63–72. doi: 10.1016/j.jaut.2014.07.003
12. Nunes A, Marto J, Goncalves LM, et al. Novel and modified neutrophil elastase inhibitor loaded in topical formulations for psoriasis management. Pharmaceutics. 2020;14;12(4):358. doi: 10.3390/pharmaceutics12040358
13. Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р. и др. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36γ в коже больных бляшечным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):25–33. [Pashkin AY, Zhukov AS, Khairutdinov VR, et al. Studying of the interleukin-36γ expression level in the skin of patients with plaque psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(4):25–33 (In Russ.)]
14. Marto J, Ruivo E, Lucas SD, et al. Starch nanocapsules containing a novel neutrophil elastase inhibitor with improved pharmaceutical performance. Eur J Pharm Biopharm. 2018;127:1–11. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.01.011
15. Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, et al. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a Phase 2b randomized clinical trial. BMC Dermatol. 2016;3;16(1):15. doi: 10.1186/s12895-016-0051-4
16. Mack L, Brill B, Delis N, et al. Stat3 is activated in skin lesions by the local application of imiquimod, a ligand of TLR7, and inhibited by the recombinant peptide aptamer rS3-PA. Horm Mol Biol Clin Investig. 2012;10(2):265–272. doi: 10.1515/hmbci-2012-0007
17. Zhang Y, Meng XM, Huang XR, et al. Transforming growth factor-011 mediates psoriasis-like lesions via a Smad3-dependent mechanism in mice. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2014;41(11):921–932. doi: 10.1111/1440-1681.12294
18. Goto M, Kadoshima-Yamaoka K, Murakawa M, et al. Phosphodiesterase 7A inhibitor ASB16165 impairs proliferation of keratinocytes in vitro and in vivo. Eur J Pharmacol. 2010;10;633(1-3):93–97. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.01.024
19. Nazarian R, Weinberg JM. AN-2728, a PDE4 inhibitor for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10(11):1236–1242.
20. Hashim PW, Chima M, Kim HJ, et al. Crisaborole 2% ointment for the treatment of intertriginous, anogenital, and facial psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2020;82(2):360–365. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1288
21. Palmer S, Bryson C, McGeehan G, et al. First evidence of efficacy of an orally active RORct inhibitor in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis. Exp Dermatol 2016; 25(suppl.): 1 (poster 001).
22. Berstein G, Zhang Y, Berger Z, et al. A phase I, randomized, double-blind study to assess the safety, tolerability and efficacy of the topical RORC2 inverse agonist PF-06763809 in participants with mild-to-moderate plaque psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2021;46(1):122–129. doi: 10.1111/ced.14412
23. Omland SH, Habicht A, Damsbo P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation first-in-man study (phase 0) to assess the safety and efficacy of topical cytosolic phospholipase A2 inhibitor, AVX001, in patients with mild to moderate plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(7):1161–1167. doi: 10.1111/jdv.14128
24. Lin ZM, Ma M, Li H, et al. Topical administration of reversible SAHH inhibitor ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in mice via suppression of TNF-α/IFN-γ-induced inflammatory response in keratinocytes and T cell-derived IL-17. Pharmacol Res. 2018;129:443–452. doi: 10.1016/j.phrs.2017.11.012

**Участие авторов:** поисково-аналитическая работа с литературой и составление обзора — А.С. Жуков; обсуждение результатов поисково-аналитической работы и формулировка выводов — В.Р. Хайрутдинов; разработка общей концепции работы и окончательное редактирование — А.В. Самцов.

**Authors' participation:** search and analytical work with domestic and foreign literature and the compilation of a review — Alexander S. Zhukov; discussion of the results of search and analytical work and the formulation of conclusions — Vladislav R. Khairutdinov; development of a general concept of work and final editing — Alexey V. Samtsov.

---

### Информация об авторах

---

**\*Александр Сергеевич Жуков** — к.м.н.; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4915-9157>; eLibrary SPIN: 4570-3470; e-mail: [doctor-vma@mail.ru](mailto:doctor-vma@mail.ru)

**Владислав Ринатович Хайрутдинов** — д.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: [haric@mail.ru](mailto:haric@mail.ru)

**Алексей Викторович Самцов** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

---

### Information about the authors

---

**\*Alexander S. Zhukov** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 6 Akademika Lebedeva str., 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4915-9157>; eLibrary SPIN: 4570-3470; e-mail: [doctor-vma@mail.ru](mailto:doctor-vma@mail.ru)

**Vladislav R. Khairutdinov** — MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: [haric@mail.ru](mailto:haric@mail.ru)

**Alexey V. Samtsov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

---

Статья поступила в редакцию: 05.02.2021

Принята к публикации: 25.02.2021

Дата публикации: 15.04.2021

Submitted: 05.02.2021

Accepted: 25.02.2021

Published: 15.04.2021