



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»
ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLGISTS
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, № 4
Vol. 97, 2021, No. 4

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 97, № 4, 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
www.vestnikdv.ru

Менеджер по рекламе

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»

Адрес: 603104, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, 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 и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в базу данных Russian Science Citation Index на платформе Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science

VESTNIK

DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal
V. 97, No. 4, 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 and on the website of the Scientific Online Library. Please visit www.elibrary.ru to learn how to get access to the journal.

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

КУБАНОВ А.А., БОГДАНОВА Е.В.
Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КУБАНОВ А.А., КАРАМОВА А.Э., ЧИКИН В.В., ВЕРБЕНКО Д.А., ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф., АРТАМОНОВА О.Г.
Генетические маркеры развития псориазического поражения суставов у больных псориазом. Часть I: Полиморфизмы генома, не относящиеся к системе HLA

САМЦОВ А.В., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., КОХАН М.М., БЕЛОУСОВА И.Э., ОЛИСОВА О.Ю., ГРАБОВСКАЯ О.В., БАКУЛЕВ А.Л., КАРАМОВА А.Э.
К вопросу о классификации васкулитов кожи

АЛЬБАНОВА В.И.
Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХРЯНИН А.А., РУССКИХ М.В.
Совершенствование методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи

ЛЬЮИС ПУЧ, БАКУЛЕВ А.Л., КОХАН М.М., САМЦОВ А.В., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., МОРОЗОВА М.А., ЗОЛКИН Н.А., КУРЫШЕВ И.В., ПЕТРОВ А.Н., АРТЕМЕВА А.В., ЗИНКИНА-ОРИХАН А.В.
Эффективность и безопасность нового моноклонального антитела к ИЛ-17 нетакимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Результаты 54-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования PLANETA

ТЛИШ М.М., ШАВИЛОВА М.Е.
Современные возможности поддерживающей терапии и коррекции поствоспалительных изменений кожи у пациентов с акне

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПОНОМАРЕВ И.В., ТОПЧИЙ С.Б., АНДРУСЕНКО Ю.Н., ШАКИНА Л.Д.
Лечение крапчатого лентигиозного невуса двухволновым излучением лазера на параз меди

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

МАРТЫНОВ А.А., ВЛАСОВА А.В.
Клинический случай течения буллезного пемфигоида на фоне вакцинации против коронавирусной инфекции (COVID-19)

ЧАМУРЛИЕВА М.Н., КОРСАКОВА Ю.Л., РАДЕНСКА-ЛОПОВОК С.Г., КОРОТАЕВА Т.В.
Развитие лекарственно-индуцированного васкулита кожи на фоне лечения ингибитором ФНО- α этанерцептом при ревматоидном артрите

ORGANIZATION OF HEALTH CARE
AND EPIDEMIOLOGY

ALEXEY A. KUBANOV, ELENA V. BOGDANOVA
Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic

REVIEW

ALEXEY A. KUBANOV, ARFENYA E. KARAMOVA, VADIM V. CHIKIN, DMITRY A. VERBENKO, LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA, OLGA G. ARTAMONOVA
Genetic markers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Part I: non-HLA genes

ALEXEY V. SAMTSOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, EVGENY V. SOKOLOVSKIY, MUZA M. KOKHAN, IRENA E. BELOUSOVA, OLGA YU. OLISOVA, OLGA V. GRABOVSKAYA, ANDREY L. BAKULEV, ARFENYA E. KARAMOVA
Revisiting the question of cutaneous vasculitis classification

VERA I. ALBANOVA
The role of local retinoids in eliminating signs of skin aging

ORIGINAL STUDIES

ALEXEY A. KHRYANIN, MARIA V. RUSSKIKH
Improving methods of primary prevention of STIs and HIV infection among young people

LUÍS PUIG, ANDREY L. BAKULEV, MUZA M. KOKHAN, ALEXEY V. SAMTSOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, MARIA A. MOROZOVA, NIKITA A. ZOLKIN, IVAN V. KURYSHEV, ALEXEY N. PETROV, ANTONINA V. ARTEMEVA, ARINA V. ZINKINA-ORIKHAN
Efficacy and safety of netakimab, a novel anti-IL-17 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Results of a 54-week randomized double-blind placebo-controlled PLANETA clinical trial

MARINA M. TLISH, MARINA E. SHAVILOVA
Modern possibilities of a supporting therapy and correction of post-inflammatory skin changes in patients with acne

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

IGOR V. PONOMAREV, SERGEY B. TOPCHIY, YURY N. ANDRUSENKO, LUDMILA D. SHAKINA
Treatment of Nevus Spilus with dual-wavelength copper vapor laser

CLINICAL CASE REPORTS

ANDREY A. MARTYNOV, ANNA V. VLASOVA
The course of bullous pemphigoid against the background of vaccination against a new coronavirus infection (COVID-19)

MARIA N. CHAMURLIEVA, YULIA L. KORSAKOVA, STEFKA G. RADENSKA-LOPOVOK, TATIANA V. KOROTAEVA
Drug-induced cutaneous vasculitis developing during Etanercept treatment for rheumatoid arthritis

8

33

48

60

71

80

92

100

107

113

<https://doi.org/10.25208/vdv1261>

Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии

© Кубанов А.А., Богданова Е.В.*

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

В статье представлен анализ ресурсов и деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, за период 2015–2020 гг. Приведены актуальные данные по числу медицинских организаций и подразделений, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 г. Дано описание основных тенденций обеспеченности населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами, укомплектованности врачами-дерматовенерологами медицинских организаций. Приведены изменения в объемах оказанной в амбулаторных условиях медицинской помощи по профилю в 2020 г. Описана динамика коечного фонда круглосуточных и дневных стационаров дерматовенерологического профиля, работы койки, числа пролеченных больных. Приведены данные по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями. Приведены показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки, в том числе атопическим дерматитом и псориазом. Продемонстрировано влияние мероприятий, направленных на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции и организацию оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, на показатели работы медицинских организаций дерматовенерологического профиля.

Ключевые слова: обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами, обеспеченность населения дерматовенерологическими койками, укомплектованность врачами-дерматовенерологами, заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заболеваемость заразными кожными болезнями, распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки, атопического дерматита и псориаза среди населения Российской Федерации.

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

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):08–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1261>

Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic

© Alexey A. Kubanov, Elena V. Bogdanova*

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

The article presents an analysis of the resources and activities of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology for the period 2015–2020. Up-to-date data on the number of medical organizations and units providing specialized medical care in the field of dermatovenereology are provided. A description of the main changes in the provision of the population of the Russian Federation with dermatovenereologists, staffing with dermatovenereologists of medical organizations is given. Changes in the number of outpatient visits in 2020 are given. The dynamics of the bed fund of 24-hour and day hospitals of a dermatovenereological profile, the bed occupancy, the number of patients treated is described. The data on the incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases are presented. Prevalence and incidence rates of diseases of the skin and subcutaneous tissue, including atopic dermatitis and psoriasis, are given. The impact of measures aimed at preventing the spread of a new coronavirus infection and organizing the provision of medical care to patients with COVID-19 on the performance rates of dermatovenereologic medical organizations has been demonstrated.

Keywords: dermatovenereologic bed capacity, dermatovenereologic bed occupancy, personnel staffing, incidence of sexually transmitted infections and infectious skin diseases; prevalence of skin and subcutaneous tissue diseases, prevalence of atopic dermatitis, prevalence of psoriasis.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

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

For citation: Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):08–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1261>

■ Прошедший 2020 г. был связан с борьбой с распространением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19. Проводимые мероприятия, направленные на мобилизацию отечественной системы здравоохранения и недопущение распространения пандемии на территории Российской Федерации, затронули и деятельность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология.

Мероприятия, направленные на недопущение распространения новой коронавирусной инфекции и организацию оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, варьировали в различных субъектах Российской Федерации и, в частности, включали:

- приостановку оказания плановой медицинской помощи в условиях круглосуточных и дневных стационаров дерматовенерологического профиля;
- перепрофилирование круглосуточных дерматовенерологических коек;
- приостановку оказания плановой медицинской помощи по профилю дерматовенерология в амбулаторных условиях;
- приостановку профилактических медицинских осмотров и диспансеризации;
- привлечение медицинских работников профильных организаций к оказанию медицинской помощи пациентам с COVID-19;
- карантинные мероприятия и самоизоляцию граждан.

Медицинские организации и подразделения, оказывающие медицинскую помощь по профилю дерматовенерология

На протяжении периода 2015–2020 гг. в Российской Федерации число кожно-венерологических диспансеров в результате реорганизации было сокращено на 17 (13%), со 136 в 2015 г. до 119 в 2020 г. Число центров специализированной медицинской помощи, преобразованных из кожно-венерологических диспансеров субъектов Российской Федерации, на протяжении рассматриваемого периода оставалось без изменений, составляя 8. Число дерматовенерологических отделений в многопрофильных медицинских организациях в 2015 г. составляло 136 и к 2020 г. было сокращено на 28 (21%), до 108. В 2015 г. в Российской Федерации насчитывалось 3282 дерматовенерологических кабинета, к 2020 г. их число было сокращено на 187 (6%), до 3095.

Обеспеченность населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами

На протяжении рассматриваемого шестилетнего периода происходило сокращение числа физических лиц врачей-дерматовенерологов — основных работников на занятых должностях. Это сокращение составило 8% (677 врачей): с 8495 врачей-дерматовенерологов в 2015 г. до 7818 в 2020 г. (рис. 1).

Обеспеченность населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами снизилась на 9%: с 0,58 на 10 тыс. населения в 2015 г. до 0,53 на 10 тыс. населения в 2020 г. (рис. 2).

Без учета врачей, находящихся в декретном или долгосрочном отпуске, обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами на конец 2020 г. составила 0,48 на 10 тыс. населения.

За шестилетний период укомплектованность медицинских организаций врачами-дерматовенерологами уменьшилась с 89% в 2015 г. до 83% в 2020 г. Укомплектованность подразделений, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, сократилась с 89 до 83%, подразделений, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, — с 91 до 85% соответственно.

Коэффициент совместительства уменьшился с 1,21 в 2015 г. до 1,15 в 2020 г.

За шестилетний период доля врачей-дерматовенерологов, не имеющих квалификационной категории, увеличилась с 53% до 54%. При этом число врачей-дерматовенерологов с высшей квалификационной категорией остается приблизительно на одном уровне (2463 в 2015 г., 2410 в 2020 г.), однако сокращается число врачей-дерматовенерологов с первой (1078 в 2015 г., 838 в 2020 г.) и второй (448 и 332 соответственно) квалификационной категорией (рис. 3).

Результаты работы врачей-дерматовенерологов в амбулаторных условиях

На протяжении 2015–2019 гг. наблюдалось ежегодное уменьшение объемов медицинской помощи по профилю дерматовенерология, оказываемой в амбулаторных условиях: число посещений врачей-дерматовенерологов ежегодно сокращалось на 2–5%, за пятилетний период оно уменьшилось на 11%, с 46 353 110 в 2015 г. до 41 122 078 в 2019 г.

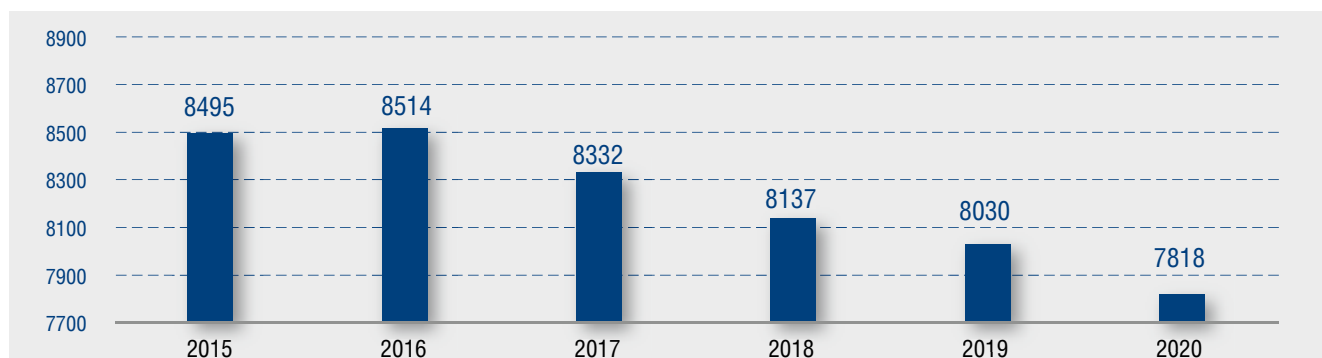


Рис. 1. Число физических лиц врачей-дерматовенерологов (основных работников на занятых должностях) в Российской Федерации, 2015–2020 гг.

Fig. 1. Number of dermatovenerologists (main employees in occupied positions) in the Russian Federation, 2015–2020

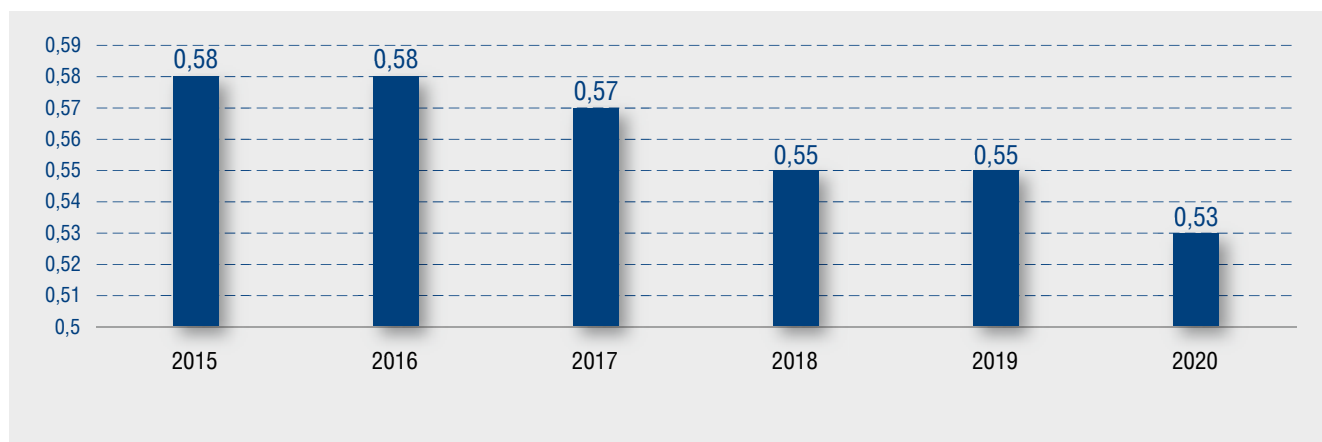


Рис. 2. Обеспеченность населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами (на 10 тыс. населения), 2015–2020 гг.
Fig. 2. Number of dermatovenereologists per 10,000 population in the Russian Federation, 2015–2020

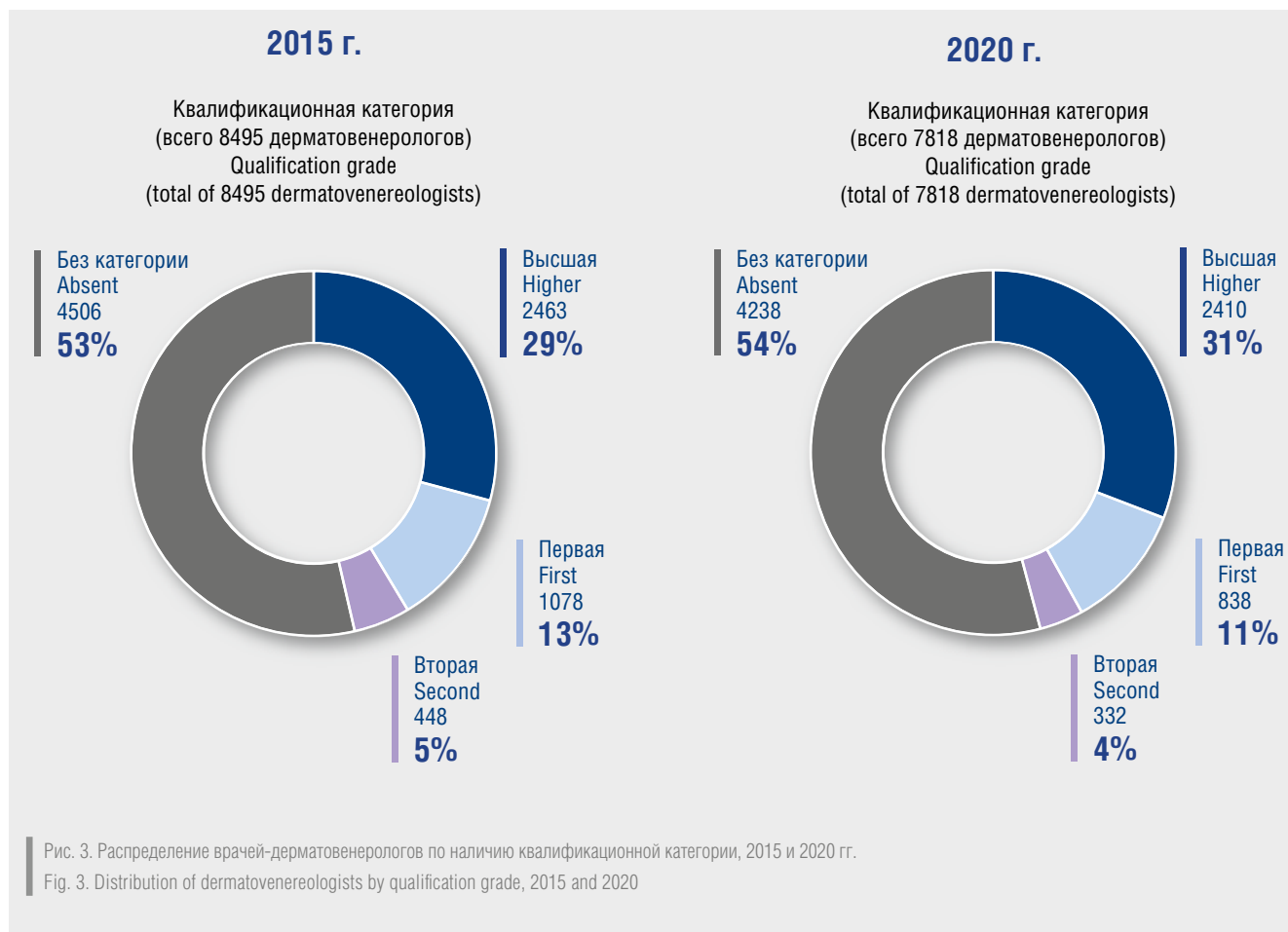


Рис. 3. Распределение врачей-дерматовенерологов по наличию квалификационной категории, 2015 и 2020 гг.
Fig. 3. Distribution of dermatovenereologists by qualification grade, 2015 and 2020

В 2020 г. произошло резкое снижение числа посещений врачей-дерматовенерологов до 31 862 355. Сокращение числа посещений в 2020 г. по отношению к 2019 г. составило 23% (на 9 259 723 посещения) (рис. 4).

В 2020 г. по сравнению с 2019 г. число посещений по поводу заболеваний взрослыми со-

кратилось на 20% (с 18 097 644 до 14 418 349), детьми — на 23% (с 5 356 480 до 4 117 026). Число профилактических посещений врачей-дерматовенерологов детьми уменьшилось на 34% (с 5 537 540 до 3 668 376), число профилактических посещений взрослыми — на 20% (с 12 130 414 до 9 658 604).

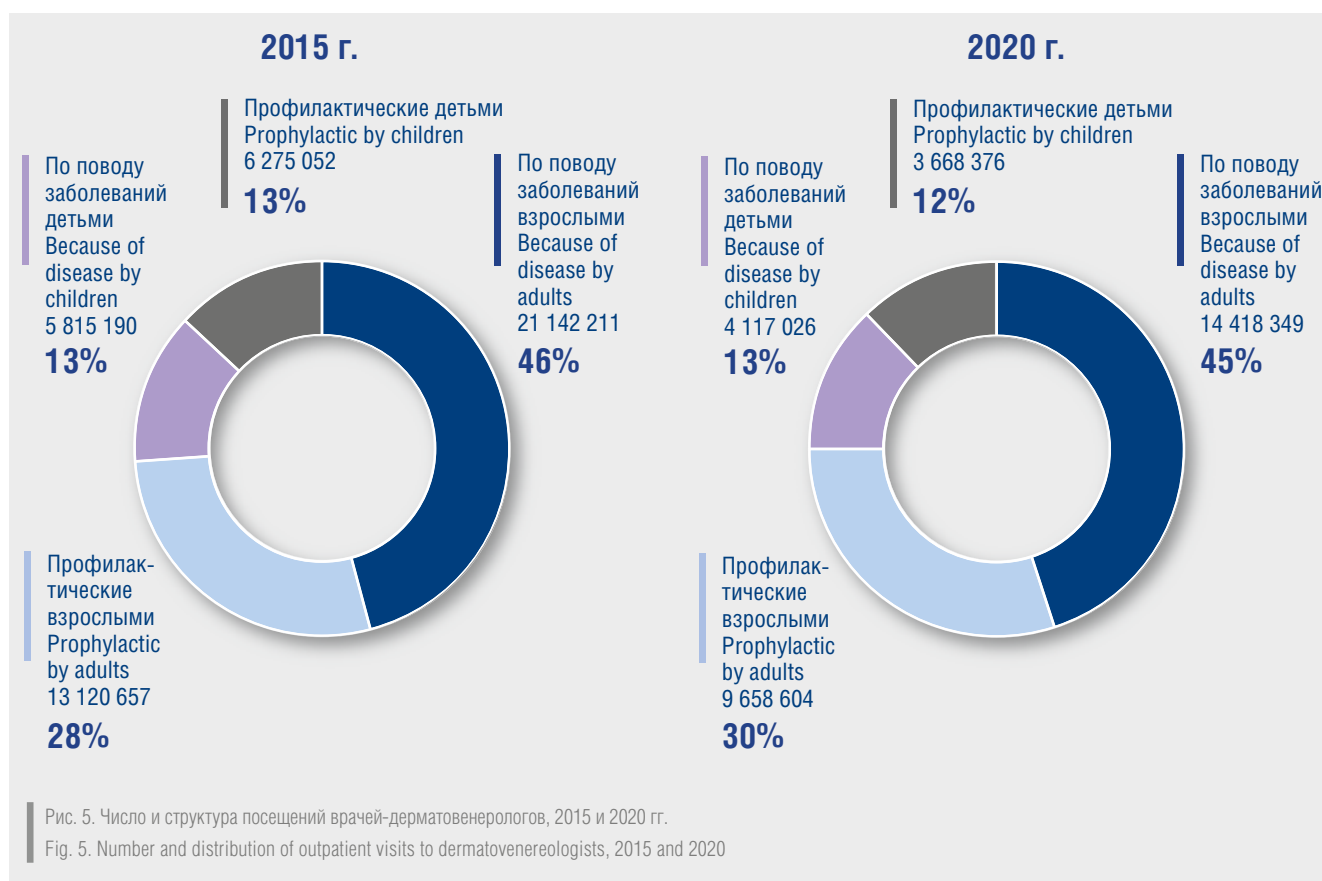
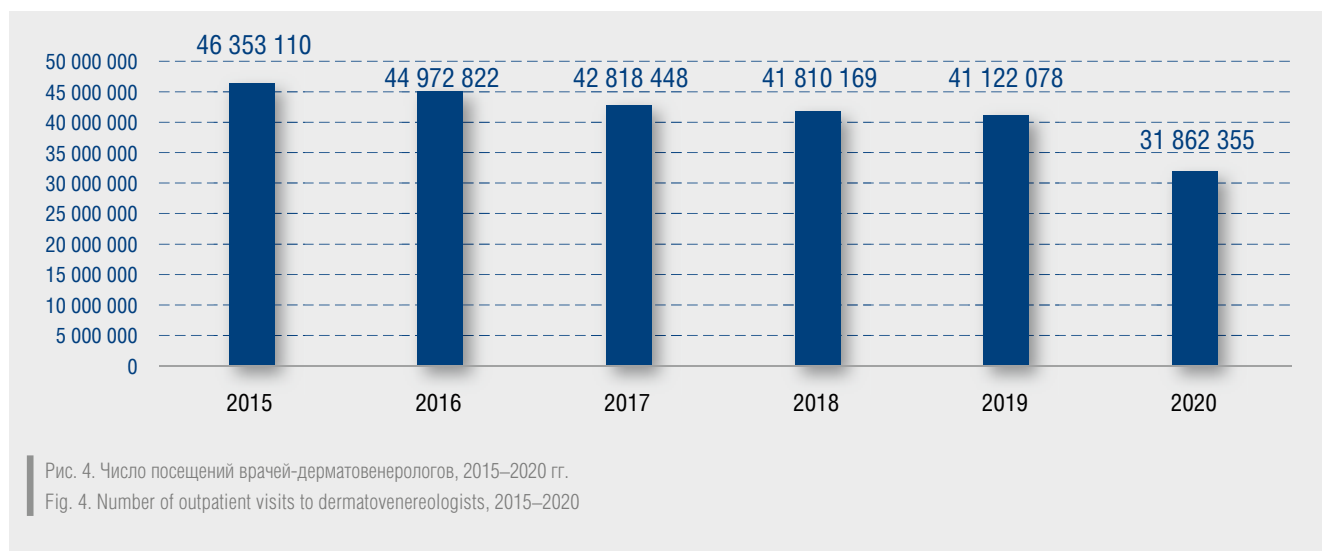
Структура посещений врачей-дерматовенерологов на протяжении всего рассматриваемого периода существенных изменений не претерпела (рис. 5).

Ресурсы и деятельность круглосуточных стационаров дерматовенерологического профиля

Коечный фонд круглосуточных стационаров дерматовенерологического профиля на конец 2020 г. составлял 7499 дерматовенерологических коек, в том числе дерматологических для взрослых — 4839, для детей — 909, венерологических для взрослых — 1703, для детей — 48.

На протяжении периода 2015–2019 гг. в Российской Федерации число коек круглосуточных стационаров дерматовенерологического профиля было сокращено на 18% (на 1898 коек), с 10 776 до 8878 коек. В 2020 г. по отношению к 2019 г. число дерматовенерологических коек круглосуточных стационаров, преимущественно вследствие репрофилирования, было сокращено на 1379 (16%) (рис. 6).

Обеспеченность населения Российской Федерации круглосуточными дерматовенерологическими койками за пятилетний период сократилась на 19%: с 0,74 в 2015 г. до 0,60 на 10 тыс. населения в 2019 г. Показатель



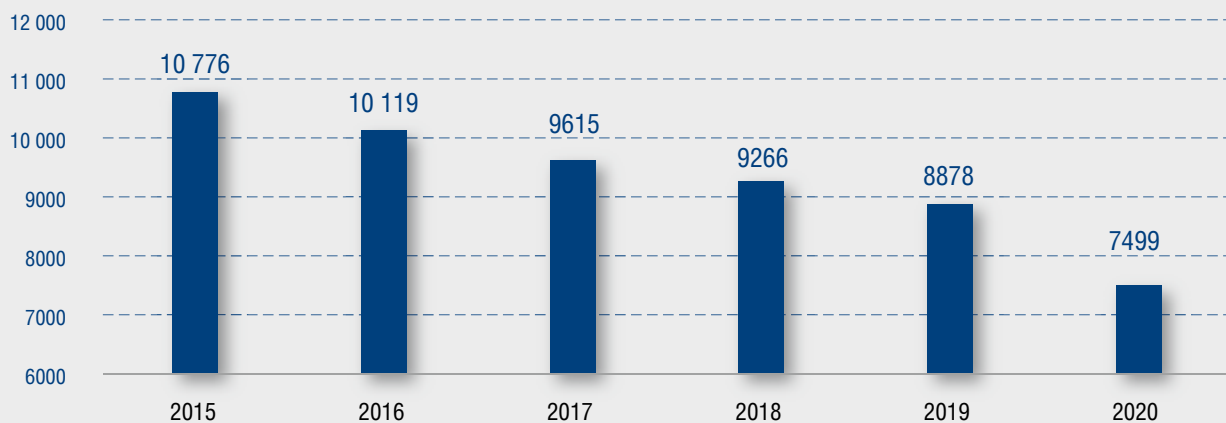


Рис. 6. Коечный фонд круглосуточных стационаров дерматовенерологического профиля, 2015–2020 гг.
Fig. 6. Bed capacity of 24-hour dermatovenereologic hospitals, 2015–2020

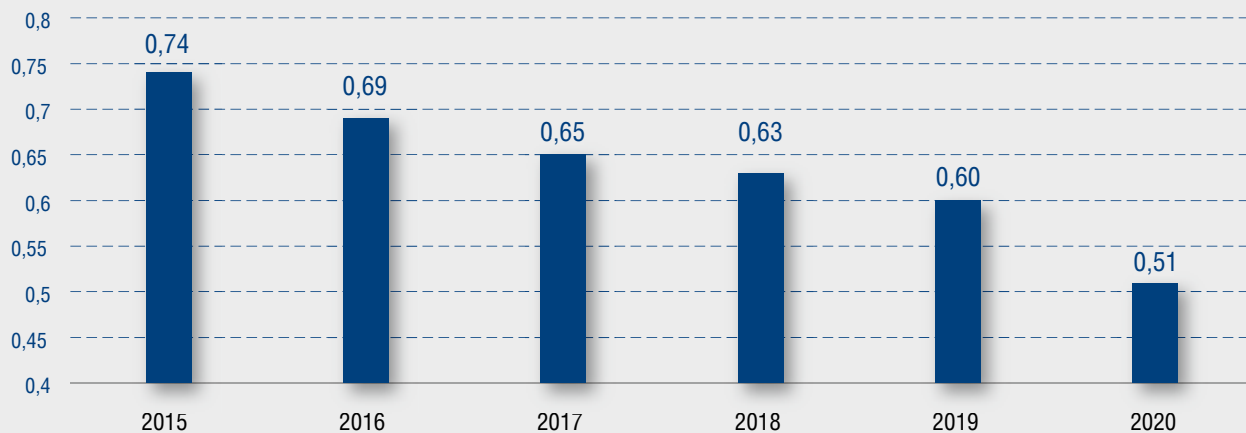


Рис. 7. Динамика обеспеченности населения Российской Федерации круглосуточными дерматовенерологическими койками (на 10 тыс. населения), 2015–2020 гг.
Fig. 7. Dynamics of number of 24-hour dermatovenereologic beds per 10.000 population, 2015–2020

обеспеченности населения дерматовенерологическими койками в 2020 г. по отношению к показателю 2019 г. уменьшился на 15% и составил 0,51 на 10 тыс. населения (рис. 7).

В течение периода 2015–2019 гг. число дерматологических коек для взрослых было сокращено на 1229 (18%), число дерматологических коек для детей — на 232 (17%). Число венерологических коек для взрослых было сокращено на 396 (также на 17%), для детей — на 41 (43%). На протяжении 2020 г. число дерматологических коек для взрослых было сокращено на 912 (16%), дерматологических коек для детей — на 196 (18%), число венерологических коек для взрослых было сокращено на 265 (13%), венерологических коек для детей — на 6 (11%) (рис. 8).

В 2020 г. наблюдается сокращение объемов оказанной в круглосуточных стационарах дерматовенерологического профиля медицинской помощи. На дерматовенерологических койках круглосуточных стационаров было пролечено 133 327 пациентов, что на 28% меньше, чем в 2019 г. (186 115 пациентов). Пациентами, пролеченными на дерматовенерологических койках круглосуточных стационаров в 2020 г., было проведено всего 1 809 717 койко-дней, на 32% меньше, чем в 2019 г. (2 654 670 койко-дней).

Работа дерматовенерологической койки на протяжении периода 2015–2019 гг. оставалась на одном уровне, составляя 312–314 дней. Среднее число дней работы дерматовенерологической койки в 2020 г. по отношению к 2019 г. уменьшилось на 19%, до 253 дней (рис. 9).

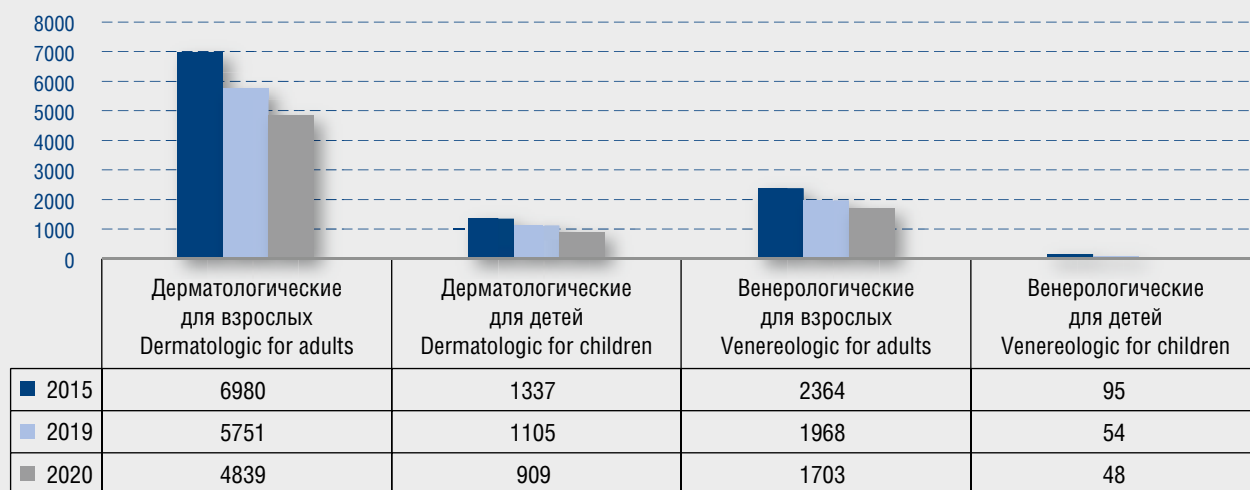


Рис. 8. Коечный фонд круглосуточных стационаров дерматовенерологического профиля, 2015, 2019 и 2020 гг.

Fig. 8. Bed capacity of 24-hour dermatovenerologic hospitals, 2015, 2019 and 2020

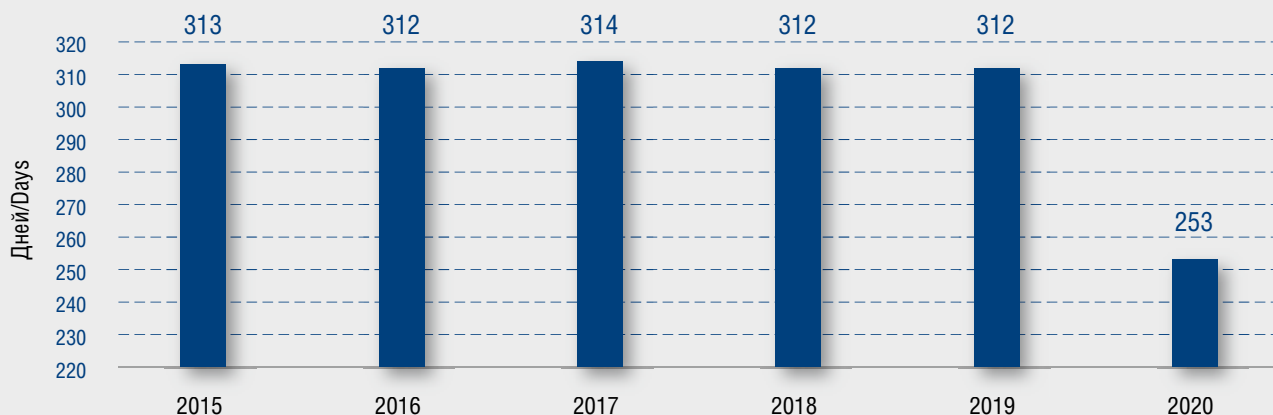


Рис. 9. Работа круглосуточной дерматовенерологической койки, 2015–2020 гг.

Fig. 9. 24-hour dermatovenerologic bed occupancy, 2015–2020

Показатели работы дерматологической койки для взрослых, для детей, а также венерологической койки для взрослых по итогам 2020 г. были приблизительно на одном уровне, составляя 254, 255 и 254 дня соответственно. Работа венерологической койки для детей в 2020 г. составила 197 дней.

Кроме того, в 2020 г. произошло замедление оборота дерматовенерологической койки до 19 (в 2019 г. — 22), а средняя длительность пребывания больного на дерматовенерологической койке сократилась до 13,6 дня (в 2019 г. — 14,3 дня).

При анализе работы дерматовенерологической койки по федеральным округам снижение показателя может быть отмечено во всех округах. Самый высокий

показатель работы дерматовенерологической койки по итогам года был зарегистрирован в Уральском федеральном округе (289 дней), а самый низкий — в Дальневосточном федеральном округе (229 дней) (табл. 1).

Ресурсы и деятельность дневных стационаров дерматовенерологического профиля

Общий коечный фонд дневных стационаров дерматовенерологического профиля на конец 2020 г. составил 5993 койки. Это на 459 коек (7,1%) меньше, чем в 2019 г. (6452), и на 816 (12%) — чем в 2015 г. (6809) (рис. 10).

Обеспеченность населения Российской Федерации койками дневных стационаров в 2020 г. составила

Таблица 1. Динамика работы круглосуточной дерматовенерологической койки в Российской Федерации и федеральных округах в 2019–2020 гг.
Table 1. Dynamics of 24-hour dermatovenereologic bed occupancy in the Russian Federation and federal districts, 2019–2020

Федеральный округ Federal district	Работа дерматовенерологической койки, дней Dermatovenereologic bed occupancy, days		% изменения, 2020/2019 гг. % change, 2020/2019
	2019	2020	
Российская Федерация Russian Federation	312	253	-20
Центральный Central	308	242	-21
Северо-Западный Northwestern	329	262	-20
Южный Southern	308	252	-18
Северо-Кавказский North Caucasian	286	253	-12
Приволжский Volga	326	260	-20
Уральский Urals	323	289	-11
Сибирский Siberian	299	254	-15
Дальневосточный Far Eastern	303	229	-24

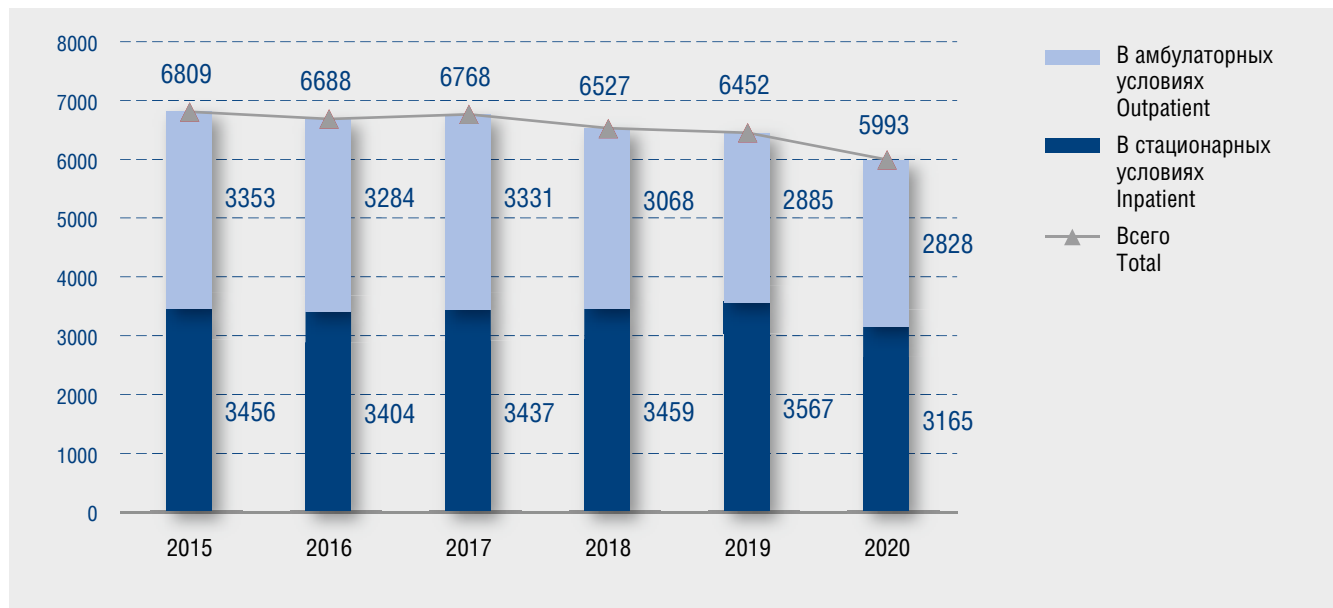


Рис. 10. Коечный фонд дневных стационаров дерматовенерологического профиля, 2015–2020 гг.
Fig. 10. Dermatovenereologic day hospitals bed capacity, 2015–2020

0,41 на 10 тыс. населения, в том числе койками дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, — 0,22, в амбулаторных условиях — 0,19.

На конец 2020 г. коечный фонд дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, насчитывал 3165 коек, в том числе дерматологических

для взрослых — 2444, для детей — 332, венерологических для взрослых — 386, для детей — 3 (рис. 11). По отношению к предыдущему году число коек было сокращено на 402 (11%).

Число больных, выписанных из дневных стационаров, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в 2020 г. составило 59 571, что на 22 168 (27%) меньше, чем в 2019 г. (81 739). Число проведенных пациенто-дней в 2020 г. составило 725 553 — на 32% меньше, чем в 2019 г. (1 072 250).

Работа дерматовенерологической койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, на протяжении периода 2015–2019 гг. оставалась недостаточной (285–295 дней). Как и в случае круглосуточного коечного фонда, в 2020 г. отмечается резкое снижение ее работы, которая составила 221 день (рис. 12).

Средняя длительность пребывания больного на койке дневного стационара (в стационарных условиях)

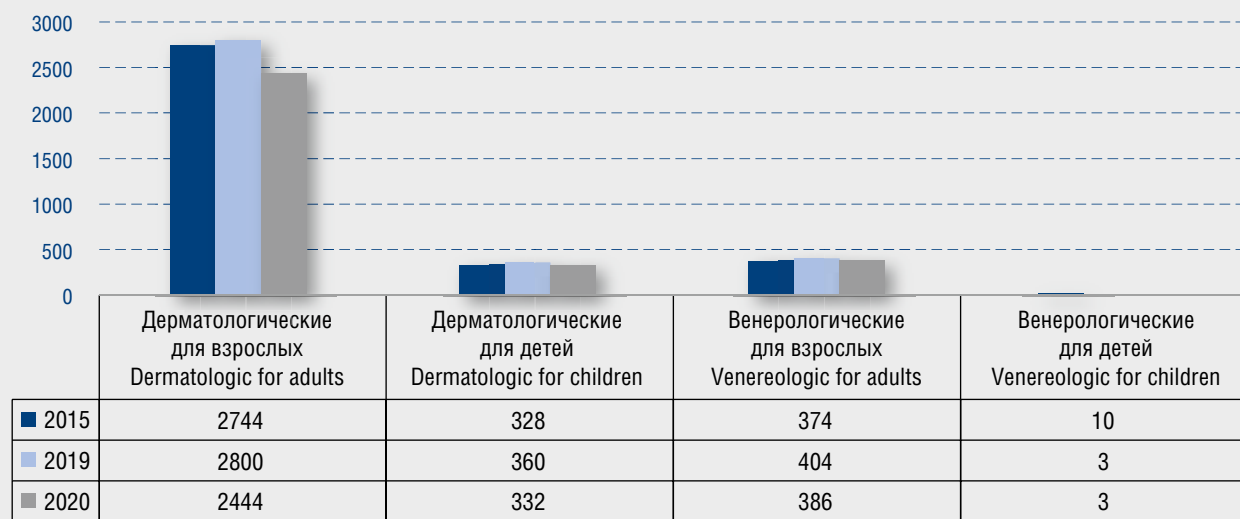


Рис. 11. Коечный фонд дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, 2015, 2019 и 2020 гг.

Fig. 11. Dermatovenerologic inpatient day hospitals bed capacity, 2015, 2019 and 2020

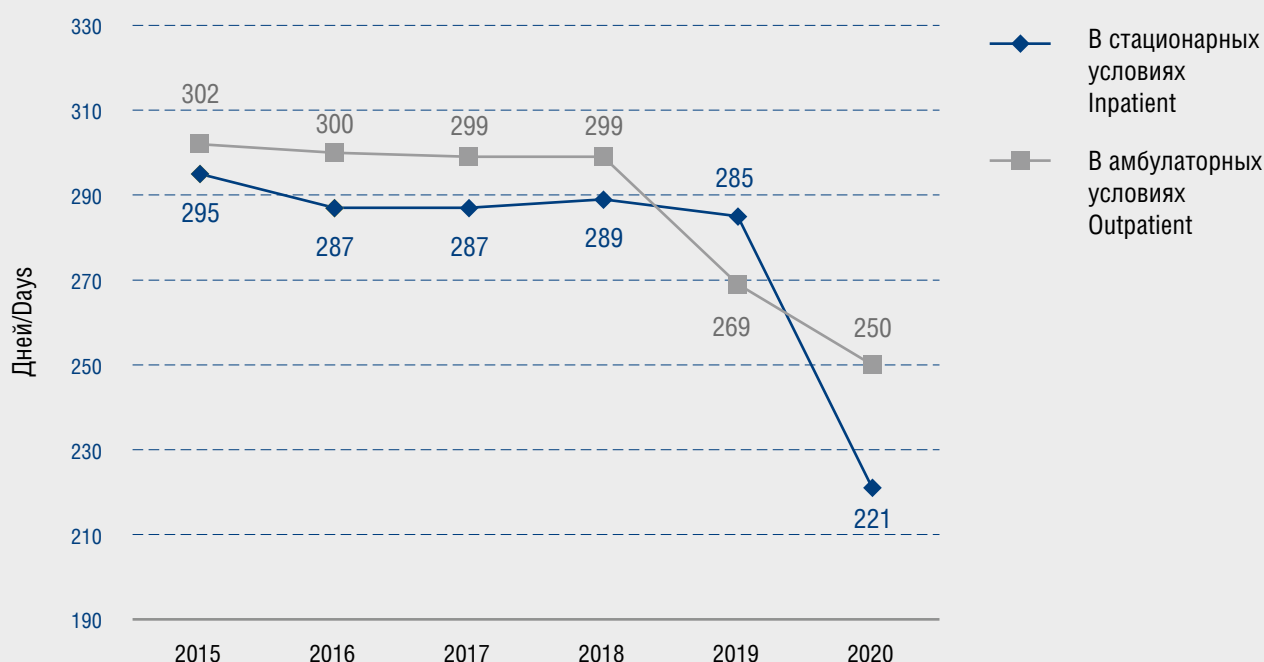


Рис. 12. Динамика работы дерматовенерологической койки дневных стационаров, 2015–2020 гг.

Fig. 12. Dermatovenerologic day hospitals' bed occupancy, 2015–2020

в 2020 г. несколько уменьшилась, составив 12,2 дня (2019 г. — 13,1 дня). Оборот дерматовенерологической койки дневного стационара медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в 2020 г. замедлился до 18 (2019 г. — 22).

На конец 2020 г. коечный фонд дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, составлял 2828 койко-мест, в том числе дерматологических для взрослых — 2374, для детей — 120, венерологических для взрослых — 330, для детей — 4. По сравнению с 2019 г. в 2020 г. существенных изменений он не претерпел и был сокращен на 57 койко-мест (2%). Число дерматологических койко-мест для взрослых было сокращено на 29, дерматологических для детей — на 7, венерологических для взрослых — на 15, а число венерологических койко-мест для детей было сокращено с 10 до 4 (рис. 13).

В 2020 г. в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, было пролечено 72 418 больных (в 2019 г. — 87 202). По сравнению с предыдущим годом число пролеченных больных сократилось на 14 784 (17%). Число проведенных пациенто-дней в 2020 г. составило 789 943, что на 18% меньше, чем в 2019 г. (961 164 пациенто-дня).

На протяжении периода 2015–2018 гг. работа дерматовенерологической койки дневного стационара, оказывающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, составляла около 300 дней. В 2019 г. было зарегистрировано ее резкое снижение до 269 дней. В 2020 г. работа койки снизилась еще на 7%, составив 250 дней (рис. 12).

В 2020 г. средняя длительность пребывания больного на койке дневного стационара медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, по сравнению с предыдущим годом не изменилась, составив 11,0 дня. Можно отметить гораздо менее выраженное замедление оборота дерматовенерологической койки дневных стациона-

ров, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, до 23 пролеченных больных/койку (2019 г. — 24).

Заболееваемость инфекциями, передаваемыми половым путем

В 2020 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 129 704 случая инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), с вновь установленным диагнозом. Снижение числа зарегистрированных случаев ИППП по отношению к 2019 г. составило 25% (43 244 случая). Показатель заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в 2020 г. находится на уровне 88,4 на 100 тыс. населения.

На протяжении периода 2015–2018 гг. в Российской Федерации наблюдалось стабильное ежегодное снижение заболеваемости ИППП на 11–12%. В 2019 г. было зарегистрировано замедление ежегодного темпа снижения заболеваемости до 7%. В 2020 г. снижение показателя заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, по отношению к показателю 2019 г. составило 25% (рис. 14).

В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано всего 15 313 случаев сифилиса с вновь установленным диагнозом. За период 2015–2019 гг. было достигнуто снижение числа зарегистрированных случаев сифилиса с вновь установленным диагнозом на 36% (на 12 394 случая), с 34 426 случаев в 2015 г. до 22 032 — в 2019 г. Сокращение числа зарегистрированных случаев сифилиса в 2020 г. по отношению к 2019 г. составило 30% (6719).

Показатель заболеваемости всеми формами сифилиса в 2020 г. зарегистрирован на уровне 10,4 на 100 тыс. населения. На протяжении пятилетнего периода его снижение составило также 36%, с 23,5 в 2015 г. до 15,0 — в 2019 г. Снижение заболеваемости сифилисом в 2020 г. по отношению к 2019 г. составило 31% (за период 2018–2019 гг. — 10%) (рис. 15).

В 2020 г. заболеваемость ранними формами сифилиса зарегистрирована на уровне 5,3 на 100 тыс.

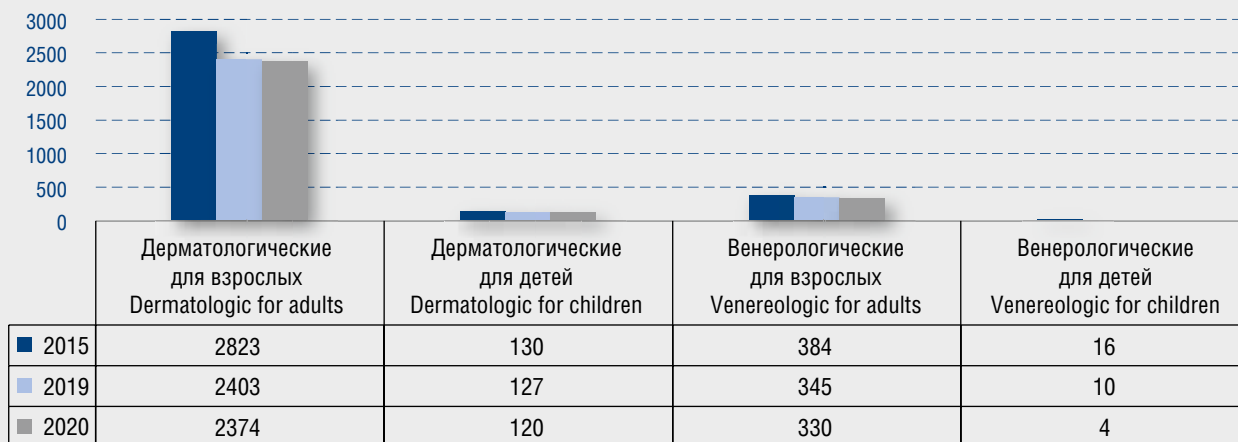


Рис. 13. Коечный фонд дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, 2015, 2019 и 2020 гг.

Fig. 13. Dermatovenerologic outpatient day hospitals bed capacity, 2015, 2019 and 2020

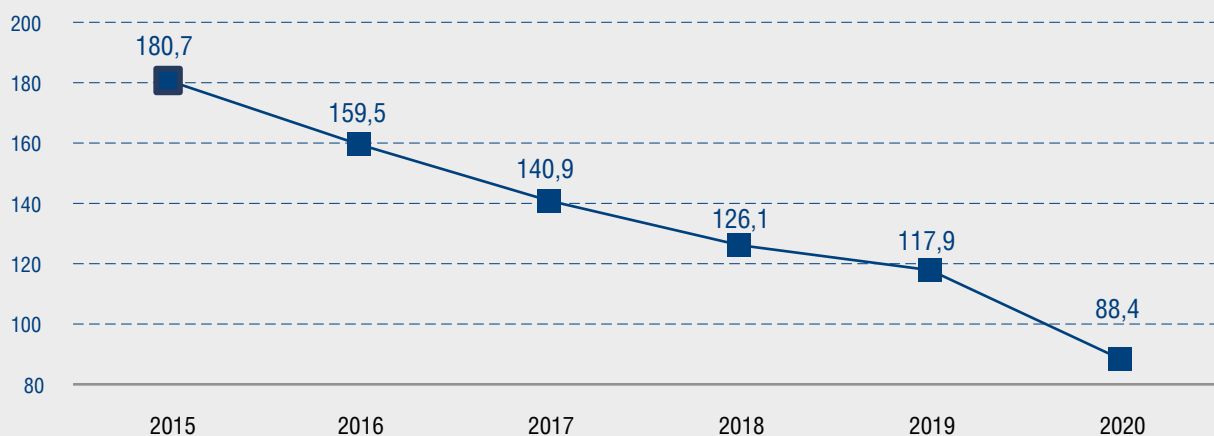


Рис. 14. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации (на 100 тыс. населения), 2015–2020 гг.

Fig. 14. Incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation (per 100.000 population), 2015–2020

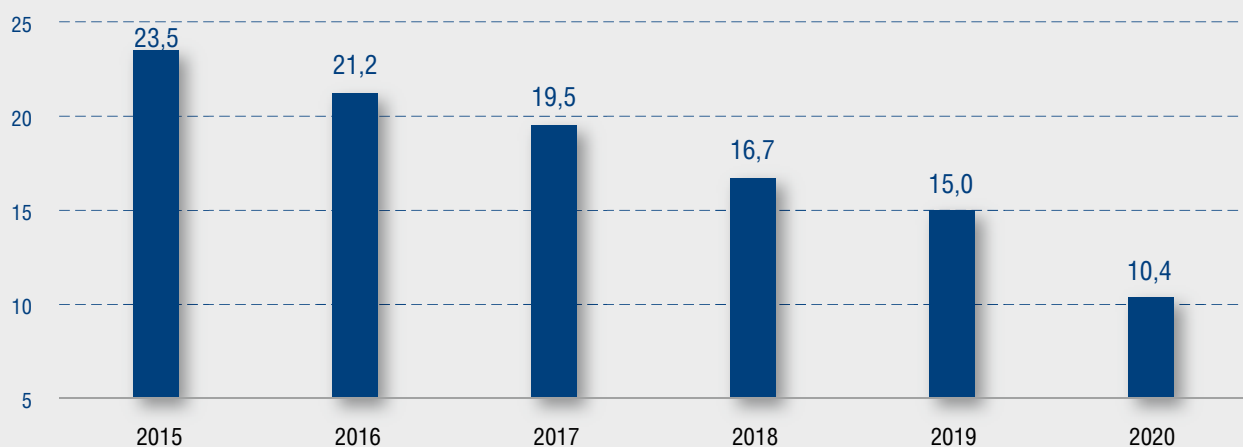


Рис. 15. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации (на 100 тыс. населения), 2015–2020 гг.

Fig. 15. Incidence of syphilis in the Russian Federation (per 100.000 population), 2015–2020

населения, в том числе первичным сифилисом — 0,4, вторичным — 1,4, сифилисом ранним скрытым — 3,4 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость поздними формами сифилиса в 2020 г. зарегистрирована на уровне 3,0 на 100 тыс. населения, в том числе заболеваемость сифилисом поздним скрытым — 2,5, заболеваемость поздним нейросифилисом — 0,4 на 100 тыс. населения. Заболеваемость другими и неуточненными формами сифилиса зарегистрирована на уровне 2,1 на 100 тыс. населения (табл. 2).

Снижение заболеваемости поздними и другими и неуточненными формами сифилиса в 2020 г. произошло в большей степени (на 35 и 32% соответственно),

нежели снижение заболеваемости ранними формами сифилиса (–26%) (рис. 16).

В 2020 г. среди детей в возрасте 0–14 лет было зарегистрировано всего 56 случаев сифилиса, в том числе 15 случаев врожденного (27%) и 41 случай приобретенного сифилиса (73%). Общее число случаев сифилиса, зарегистрированных в этой возрастной группе, за рассматриваемый шестилетний период сократилось в 4 раза (рис. 17).

Показатель заболеваемости всеми формами сифилиса среди детей в возрасте 0–14 лет в 2020 г. составил 0,22 на 100 тыс. детского населения, что на 29% ниже аналогичного показателя 2019 г. (0,31) и на 76% — показателя 2015 г. (0,92).

Таблица 2. Динамика заболеваемости различными формами сифилиса, 2019–2020 гг.
Table 2. Dynamics of incidence of different forms of syphilis, 2019–2020

Форма сифилиса Syphilis form	Заболеваемость, на 100 тыс. населения Incidence, per 100.000 population		Изменение показателя заболеваемости, % Incidence change, %
	2019	2020	
Ранний сифилис Early syphilis	7,2	5,3	-26
первичный сифилис primary syphilis	0,5	0,4	-20
вторичный сифилис secondary syphilis	1,7	1,4	-18
сифилис ранний скрытый early latent syphilis	4,9	3,4	-31
сифилис ранний неуточненный early unspecified syphilis	0,1	0,1	-
Поздний сифилис Late syphilis	4,6	3,0	-35
поздний нейросифилис late neurosyphilis	0,7	0,4	-43
сифилис поздний скрытый late latent syphilis	3,7	2,5	-32
Другие и неуточненные формы сифилиса Other and unspecified syphilis	3,1	2,1	-32

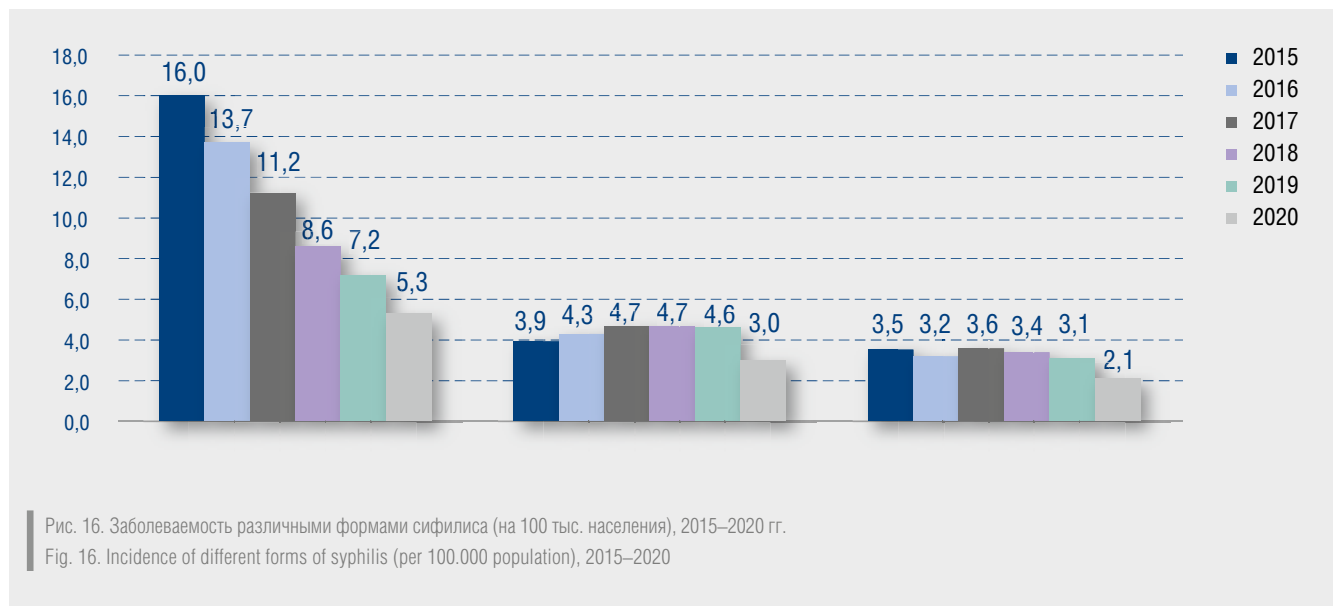


Рис. 16. Заболеваемость различными формами сифилиса (на 100 тыс. населения), 2015–2020 гг.
Fig. 16. Incidence of different forms of syphilis (per 100.000 population), 2015–2020

Среди зарегистрированных в 2020 г. на территории Российской Федерации 15 случаев врожденного сифилиса 14 случаев раннего врожденного сифилиса было выявлено среди детей в возрасте 0–1 года, 1 случай позднего врожденного сифилиса — у ребенка в возрасте 2–14 лет.

Общее число случаев врожденного сифилиса в 2020 г. сократилось на 25% по сравнению с 2019 г.,

когда было выявлено 20 случаев врожденного сифилиса, и более чем в 4 раза по сравнению с 2015 г. (63 случая) (рис. 18).

Показатель заболеваемости врожденным сифилисом в 2020 г. в Российской Федерации равен 0,06 на 100 тыс. детского населения 0–14 лет. При исчислении показателя заболеваемости врожденным сифилисом на миллион живорожденных он оставляет 9,5,

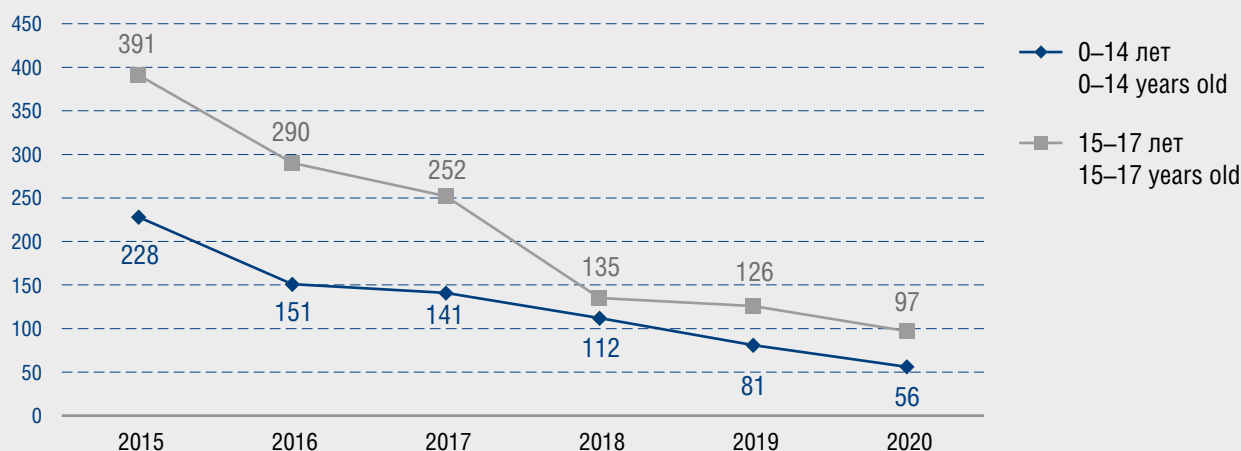


Рис. 17. Число зарегистрированных случаев сифилиса с вновь установленным диагнозом среди детей в возрасте 0–14 и 15–17 лет, 2015–2020 гг.

Fig. 17. Number of reported syphilis cases among children 0–14 and 15–17 years old, 2015–2020

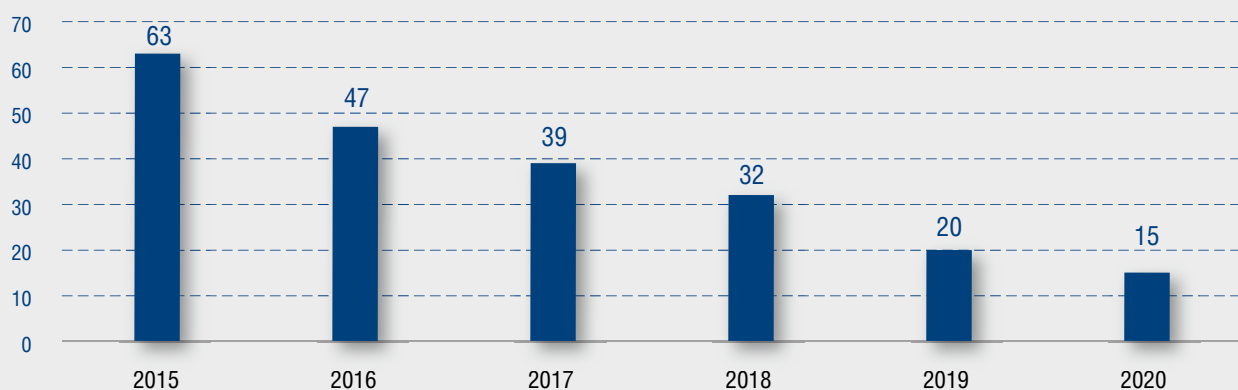


Рис. 18. Число зарегистрированных случаев врожденного сифилиса в Российской Федерации, 2015–2020 гг.

Fig. 18. Number of reported congenital syphilis cases in the Russian Federation, 2015–2020

а снижение заболеваемости по отношению к показателю 2019 г. (11,3 на миллион живорожденных) — 16%.

В 2020 г. случаи врожденного сифилиса были выявлены во всех федеральных округах, за исключением Северо-Западного и Южного, в 12 субъектах Российской Федерации (в 2019 г. — в 16 субъектах РФ) (табл. 3).

Самый высокий показатель заболеваемости врожденным сифилисом в 2020 г. зарегистрирован в Дальневосточном (0,12 на 100 тыс. детского населения) и Сибирском (0,12) федеральных округах.

Число случаев приобретенного сифилиса в детской возрастной группе 0–14 лет в 2020 г. составило 41, сократившись на 21 (62 случая в 2019 г.).

Среди детей в возрасте 15–17 лет продолжается снижение числа регистрируемых случаев сифилиса: в 2015 г. в этой возрастной группе населения был зарегистрирован 391 случай сифилиса, в 2019 г. — 126 случаев (в том числе 1 случай врожденного сифилиса), в 2020 г. — 97 случаев сифилиса. Заболеваемость сифилисом в данной возрастной группе находится на уровне 2,2 на 100 тыс. соответствующего населения. За период 2019–2020 гг. заболеваемость сифилисом детей 15–17 лет снизилась на 24%, за период 2015–2020 гг. — в 4,5 раза (рис. 19).

Заболеваемость сифилисом взрослого населения в возрасте 18 лет и старше, зарегистрированная в 2015 г. на уровне 28,7 на 100 тыс. соответствующего населения, в 2019 г. снизилась на 35%,

Таблица 3. Число случаев и заболеваемость врожденным сифилисом среди детей 0–14 лет в Российской Федерации, 2019–2020 гг.
Table 3. Number of cases and incidence of congenital syphilis among children 0–14 years old in the Russian Federation, 2019–2020

Федеральный округ Federal district	Врожденный сифилис Congenital syphilis					
	2015		2019		2020	
	число случаев всего total number of cases	на 100 тыс. населения 0–14 лет per 100.000 population 0–14 years old	число случаев всего (среди детей 0–14 лет) total number of cases (among children 0–14 years old)	на 100 тыс. населения 0–14 лет per 100.000 population 0–14 years old	число случаев всего total number of cases	на 100 тыс. населения 0–14 лет per 100.000 population 0–14 years old
Российская Федерация Russian Federation	63	0,26	20 (19)	0,07	15	0,06
Центральный Central	19	0,34	5 (4)	0,07	2	0,03
Северо-Западный Northwestern	4	0,19	3	0,13	0	0,00
Южный Southern	3	0,13	0	0,00	0	0,00
Северо-Кавказский North Caucasian	9	0,41	1	0,04	2	0,09
Приволжский Volga	11	0,22	4	0,08	4	0,08
Уральский Urals	2	0,09	2	0,08	1	0,04
Сибирский Siberian	11	0,30	2	0,06	4	0,12
Дальневосточный Far Eastern	3	0,27	3	0,19	2	0,12
Крымский Crimean	1	0,27	—	—	—	—

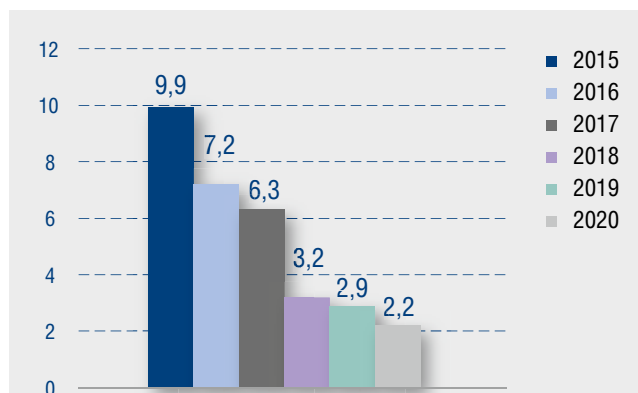


Рис. 19. Заболеваемость сифилисом в возрастной группе 15–17 лет (на 100 тыс. соответствующего населения), 2015–2020 гг.

Fig. 19. Incidence of syphilis among children 15–17 years old (per 100.000 population), 2015–2020

составив 18,7 на 100 тыс. соответствующего населения. В 2020 г. снижение заболеваемости сифилисом взрослого населения по отношению к 2019 г. состави-

ло 30%, показатель зарегистрирован на уровне 13,0 на 100 тыс. соответствующего населения.

В 2020 г. наблюдается сокращение числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан: оно составило 2801, что на 39% меньше, чем в 2019 г. (4576). Доля случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, уменьшилась с 26% в 2019 г. до 22% в 2020 г. (рис. 20).

В 2020 г. в Российской Федерации был зарегистрирован 9761 случай гонококковой инфекции с вновь установленным диагнозом, что на 13% меньше, чем в 2019 г. (11 242) и на 64% — чем в 2015 г. (27 056). Показатель заболеваемости гонококковой инфекцией всего населения составил 6,7 на 100 тыс. населения (2019 г. — 7,7), а его снижение по отношению к 2019 г. — 13% (рис. 21).

В отличие от всех остальных инфекций, передаваемых половым путем, стоит отметить отсутствие ускорения темпа ежегодного снижения заболеваемости гонококковой инфекцией в 2020 г. по отношению к предыдущему году.

В 2020 г. в Российской Федерации заболеваемость трихомонозом зарегистрирована на уровне 26,4, хламидийной инфекцией — 19,4, аногенитальными (венерическими) бородавками — 16,8, аногенитальной герпетической инфекцией — 8,7 на 100 тыс. населения (рис. 22).

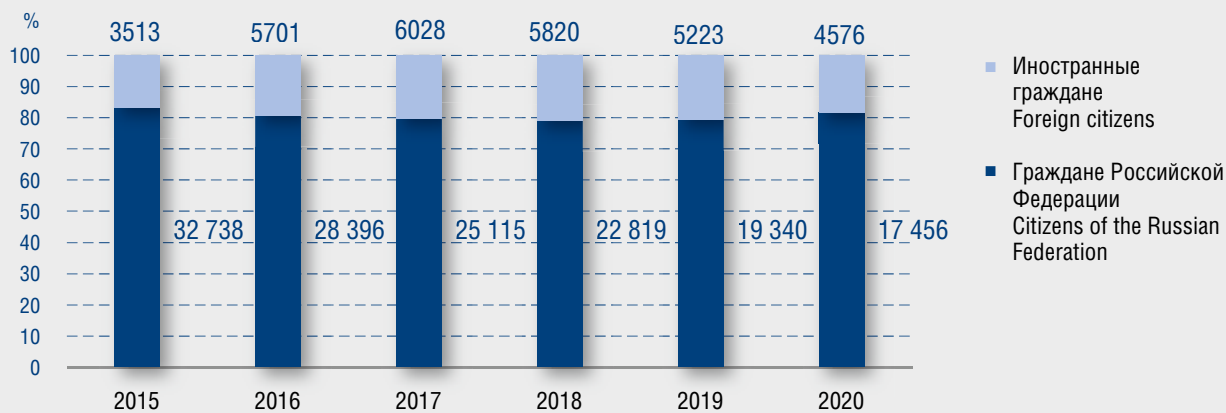


Рис. 20. Число случаев сифилиса, зарегистрированных среди граждан Российской Федерации и иностранных граждан, 2015–2020 гг.
Fig. 20. Number of syphilis cases among citizens of the Russian Federation and foreign citizens. 2015–2020

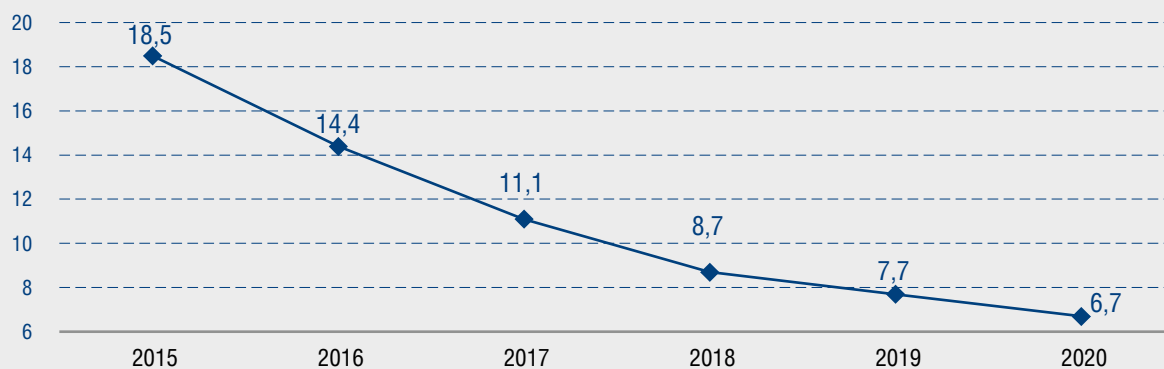


Рис. 21. Заболеваемость гонококковой инфекцией в Российской Федерации (на 100 тыс. населения), 2015–2020 гг.
Fig. 21. Incidence of gonococcal infection in the Russian Federation (per 100,000 population), 2015–2020

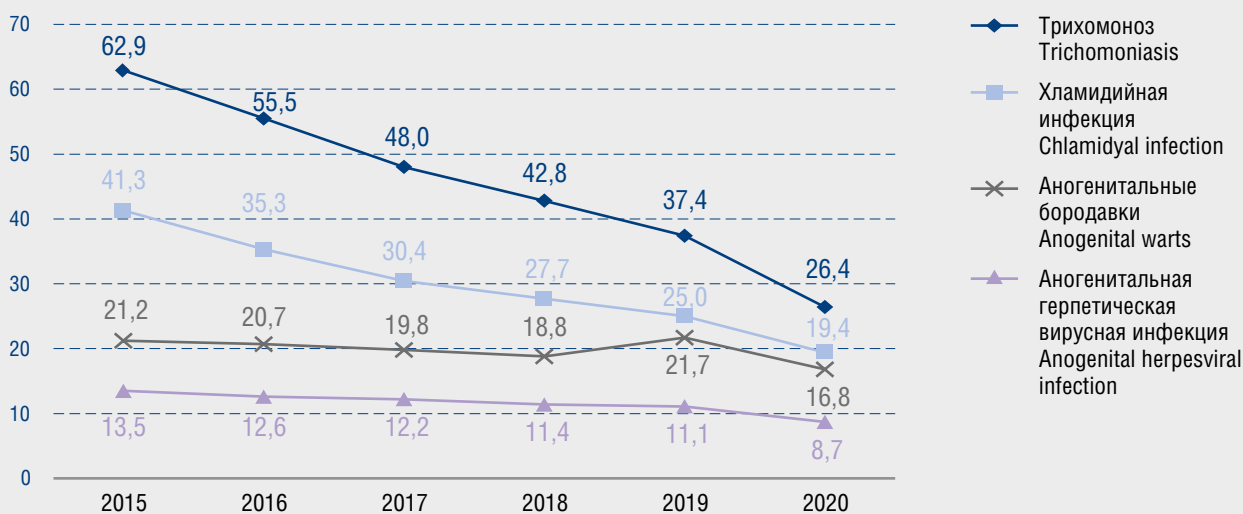


Рис. 22. Заболеваемость трихомонозом, хламидийной инфекцией, аногенитальной герпетической вирусной инфекцией и аногенитальными (венерическими) бородавками в Российской Федерации (на 100 тыс. населения), 2015–2020 гг.
Fig. 22. Incidence of trichomoniasis, chlamydial infection, anogenital herpesviral infection, anogenital (venereal) warts in the Russian Federation (per 100,000 population), 2015–2020

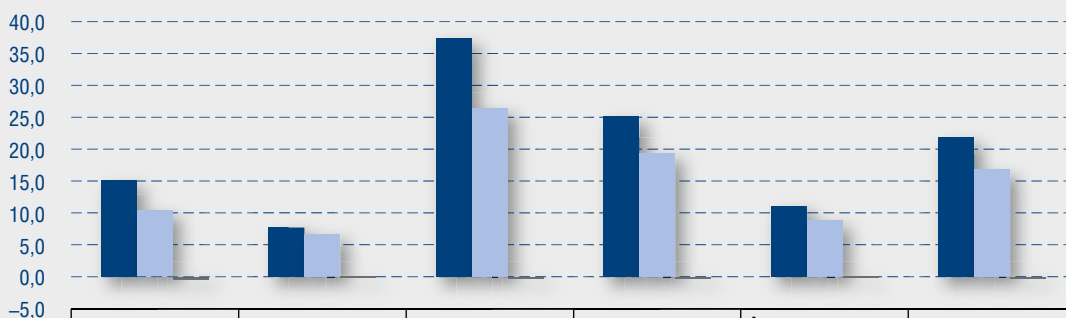
За период 2019–2020 гг. снижение заболеваемости трихомонозом составило 29,4%, хламидийными инфекциями — 22,4%. Заболеваемость аногенитальной герпетической вирусной инфекцией снизилась на 21,6%, аногенитальными бородавками — на 22,6% (рис. 23).

Заболеваемость населения Российской Федерации заразными кожными болезнями

На протяжении периода 2015–2019 гг. в Российской Федерации прослеживалась тенденция к некоторому увеличению числа регистрируемых случаев дерматофитии с вновь установленным диагнозом. В 2020 г. всего было зарегистрировано 224 535 случаев дерматофи-

тии, что на 26% меньше, чем в 2019 г. (301 781) (рис. 24). Показатель заболеваемости составил 153,0 на 100 тыс. населения — на 26% ниже показателя 2019 г.

Заболеваемость микроспорией в течение периода 2015–2019 гг. оставалась приблизительно на одном уровне, как среди всего населения, так и среди детей в возрасте 0–14 лет. В 2020 г. заболеваемость микроспорией всего населения зарегистрирована на уровне 40,2 на 100 тыс. населения, что на 17% ниже показателя предыдущего года. Заболеваемость микроспорией детей в возрасте 0–14 лет в 2020 г. составила 176,0 на 100 тыс. соответствующего населения, что на 18% ниже уровня 2019 г. (рис. 25).



	Сифилис Syphilis	Гонококковая инфекция Gonococcal infection	Трихомоноз Trichomoniasis	Хламидийные инфекции Chlamydial infection	Аногенитальная герпетическая инфекция Anogenital herpesviral infection	Аногенитальные бородавки Anogenital warts
■ 2019	15,0	7,7	37,4	25,0	11,1	21,7
■ 2020	10,4	6,7	26,4	19,4	8,7	16,8
■ % изменения/% change	-30,7	-13,0	-29,4	-22,4	-21,6	-22,6

Рис. 23. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации, 2019–2020 гг.
Fig. 23. Incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation, 2019–2020

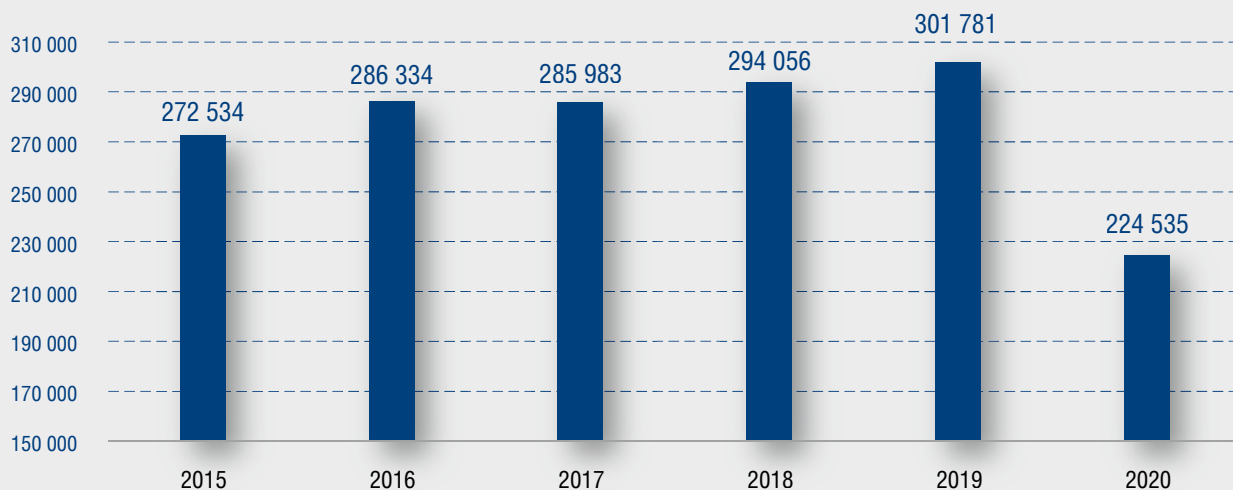


Рис. 24. Динамика числа зарегистрированных случаев дерматофитии с вновь установленным диагнозом в Российской Федерации, 2015–2020 гг.
Fig. 24. Dynamics in the number of reported new cases of dermatophytosis in the Russian Federation, 2015–2020

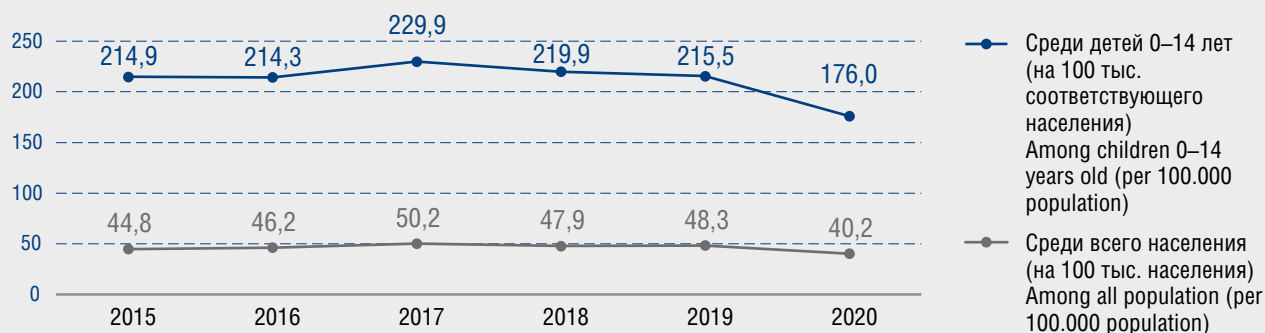


Рис. 25. Заболеваемость микроспорией в Российской Федерации, 2015–2020 гг.
Fig. 25. Incidence of microsporidia in the Russian Federation, 2015–2020

Заболеваемость трихофитией всего населения Российской Федерации в 2015–2019 гг. находилась в пределах от 1,51 до 1,88 на 100 тыс. населения, детей в возрасте 0–14 лет — в пределах от 5,1 до 6,0 на 100 тыс. населения. В 2020 г. показатель заболеваемости трихофитией претерпел даже более резкое снижение — на 28% среди всего населения и на 30% — среди детей в возрасте 0–14 лет (рис. 26).

На протяжении периода 2015–2019 гг. наблюдался рост заболеваемости населения микозами ногтей, кистей и стоп (В35.1-В35.3), составивший 18% — со 123,0 в 2015 г. до 144,8 на 100 тыс. населения в 2019 г. В 2020 г. снижение этого показателя составило 30%, до 101,8 на 100 тыс. населения (рис. 27).

В 2020 г. было зарегистрировано 19 748 случаев заболеваний чесоткой с вновь установленным диагнозом, что на 13% ниже, чем в 2019 г. (22 698 случаев). Показатель заболеваемости чесоткой населения Российской Федерации составил 13,5 на 100 тыс. Снижение показателя заболеваемости чесоткой составило 13% (15,5 на 100 тыс. населения в 2019 г.). В детской возрастной группе 0–14 лет показатель заболеваемости чесоткой в 2020 г. составил 19,6 на 100 тыс.

соответствующего населения, что на 23% ниже, чем в предыдущем году (25,6 на 100 тыс. соответствующего населения) (рис. 28).

Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди населения Российской Федерации

Число заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки, зарегистрированных в 2020 г., составило 7 201 029, из них с впервые в жизни установленным диагнозом — 4 978 994. В 2020 г. по отношению к 2019 г. число зарегистрированных заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки сократилось на 1 248 454 (15%), с впервые в жизни установленным диагнозом — на 998 337 (17%).

Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в 2020 г. находится на уровне 4907 на 100 тыс. населения, заболеваемость — на уровне 3393 на 100 тыс. населения. На протяжении периода 2015–2019 гг. показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи населения Российской Федерации оставались приблизительно на одном уровне с некоторой тенденцией к снижению (распространенности — на 4%, заболеваемости — на 8%). В 2020 г.

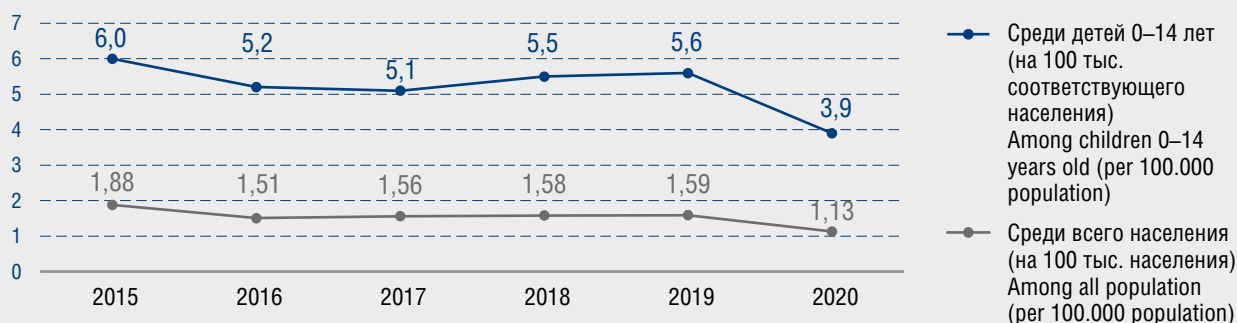
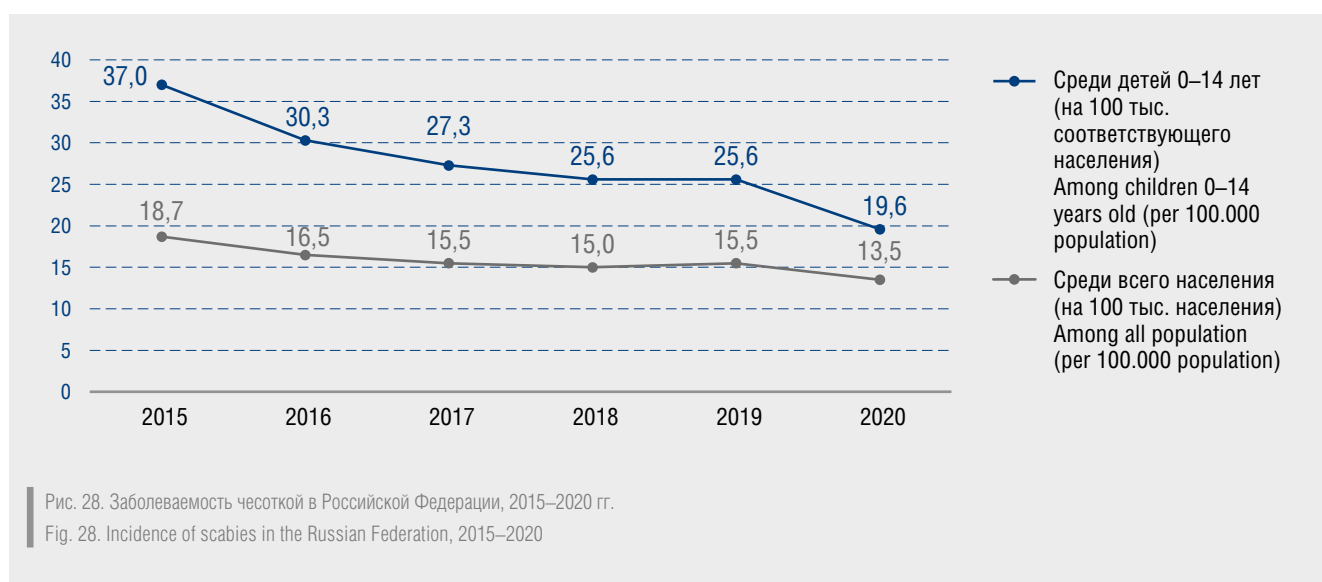
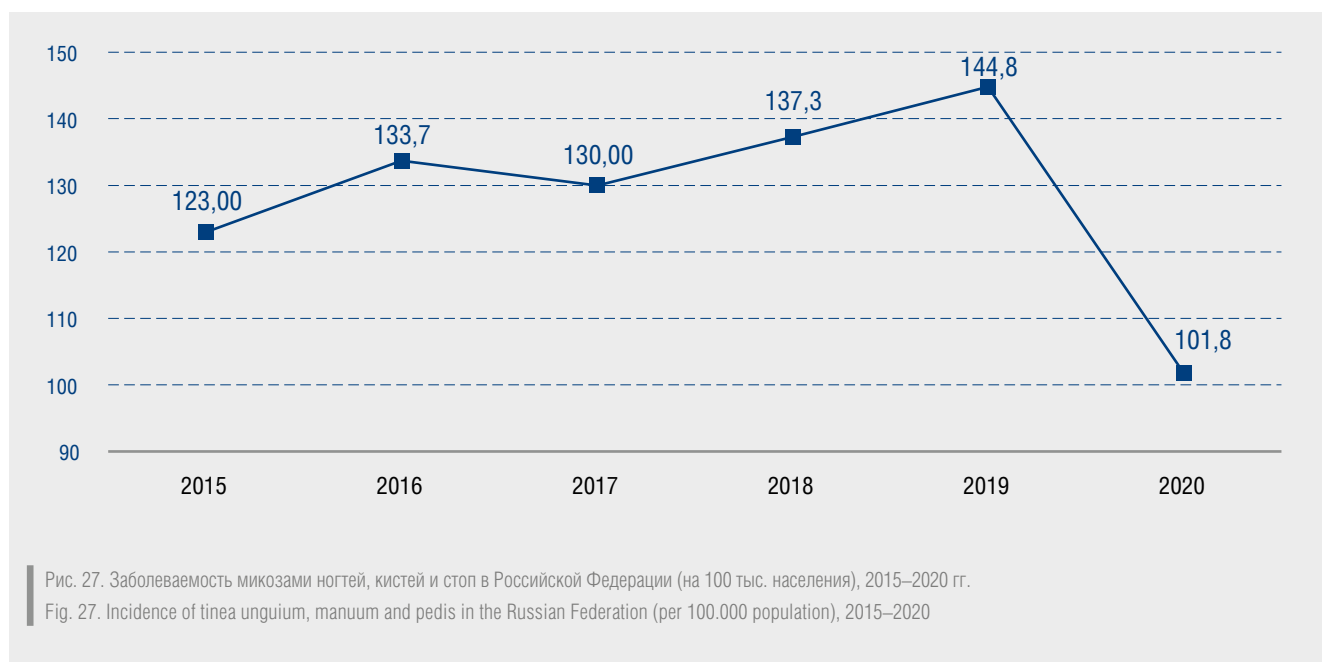


Рис. 26. Заболеваемость трихофитией в Российской Федерации, 2015–2020 гг.
Fig. 26. Incidence of trichophytia in the Russian Federation, 2015–2020



зарегистрировано снижение показателей распространенности и заболеваемости на 15 и 17% соответственно по отношению к показателям 2019 г. (рис. 29).

Несмотря на снижение, самые высокие по возрастные показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки по-прежнему наблюдаются среди детей. В 2020 г. распространенность и заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки среди детей 15–17 лет составили 8639 и 5810 на 100 тыс. соответствующего населения (10 224 и 7019 в 2019 г.). Снижение распространенности по сравнению с показателем 2019 г. составило 16%, заболеваемости — 17%.

Среди детей в возрасте 0–14 лет распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в 2020 г. составила 7688, заболеваемость — 5633 на 100 тыс.

соответствующего населения (в 2019 г. — 9040 и 6725 соответственно). В этой возрастной группе также зарегистрировано уменьшение как показателя распространенности, на 15%, так и показателя заболеваемости — на 16%.

Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди взрослого населения 18 лет и старше в 2020 г. находится на уровне 4145, заболеваемость — 2802 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2019 г. 4862 и 3374 соответственно). Снижение показателей 2020 г. по отношению к показателям 2019 г. составило 15 и 17% соответственно (рис. 30, 31).

На протяжении 2015–2019 гг. в динамике заболеваемости атопическим дерматитом всего населения Российской Федерации прослеживалась некоторая тенденция к снижению, которое составило



Рис. 29. Распространенность и заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации (на 100 тыс. населения), 2015–2020 гг.
Fig. 29. Prevalence and incidence of diseases of the skin and subcutaneous tissue in the Russian Federation (per 100.000 population), 2015–2020

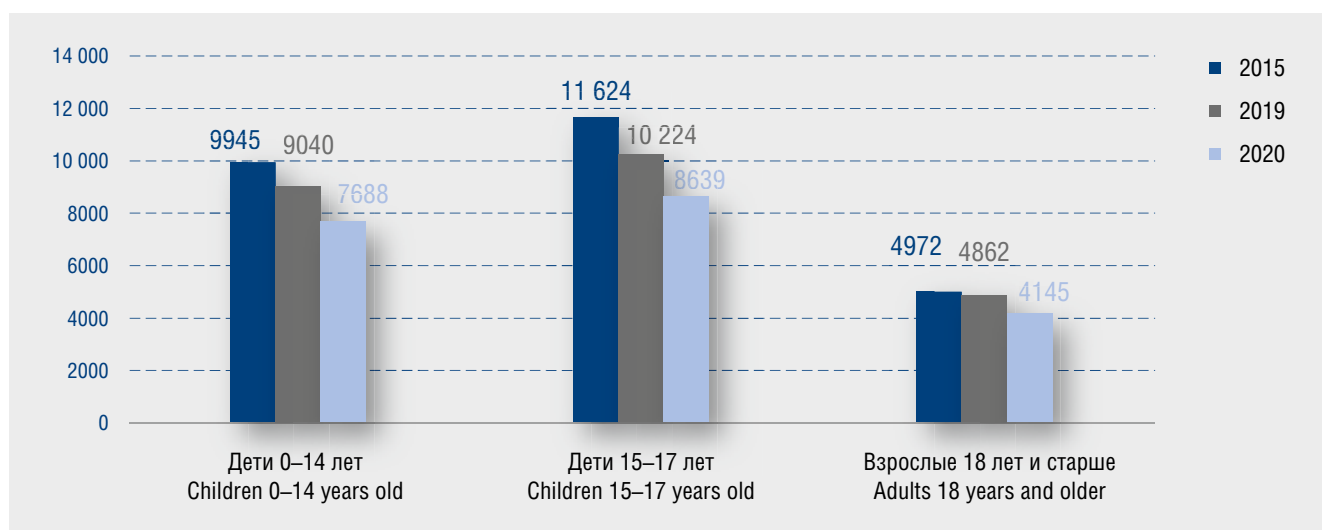


Рис. 30. Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в различных возрастных группах населения Российской Федерации (на 100 тыс. соответствующего населения), 2015, 2019 и 2020 гг.

Fig. 30. Prevalence of diseases of the skin and subcutaneous tissue among population of different age groups in the Russian Federation (per 100.000 population), 2015, 2019 and 2020

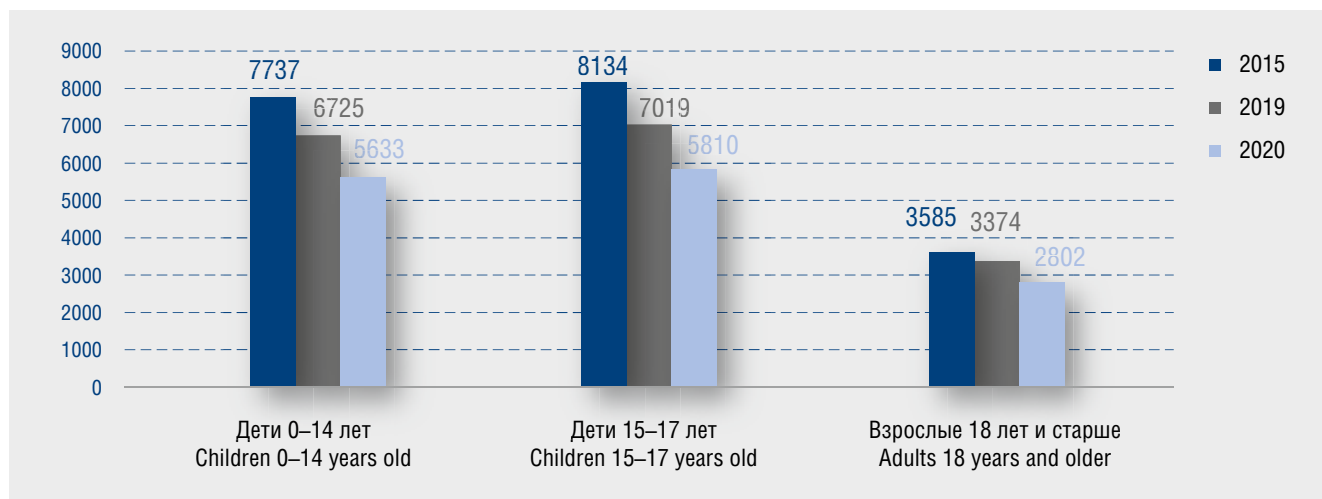


Рис. 31. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки в различных возрастных группах населения Российской Федерации (на 100 тыс. соответствующего населения), 2015, 2019 и 2020 гг.

Fig. 31. Incidence of diseases of the skin and subcutaneous tissue among population of different age groups in the Russian Federation (per 100.000 population), 2015, 2019 and 2020

за рассматриваемый период 6%. В 2020 г. наблюдается снижение как показателя распространенности атопического дерматита среди всего населения страны, так и показателя заболеваемости. Распространенность атопического дерматита в 2020 г. была зарегистрирована на уровне 379,5 на 100 тыс. населения, что на 11% ниже показателя 2019 г. (426,9 на 100 тыс. населения). Заболеваемость атопическим дерматитом в 2020 г. находилась на уровне 158,3 на 100 тыс. населения, что на 14% ниже показателя 2019 г. (184,9 на 100 тыс. населения) (рис. 32).

Высокими остаются показатели распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом в детских возрастных группах. Несмотря на снижение показателей, распространенность атопического дерматита среди детей в возрасте 0–14 лет в 2020 г. достигает 1424, заболеваемость — 660 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2019 г. — 1614 и 766 соответственно).

Снижение показателей по отношению к 2019 г. составило 12 и 14% соответственно.

В возрастной группе 15–17 лет высокая распространенность атопического дерматита также сохраняется, составляя 1021 на 100 тыс. соответствующего населения. Заболеваемость атопическим дерматитом в 2020 г. в этой возрастной группе населения составила 310 на 100 тыс. соответствующего населения, что на 15% ниже показателя 2019 г. (366) (рис. 14).

Среди взрослого населения Российской Федерации распространенность атопического дерматита составила в 2020 г. 122,2, заболеваемость — 40,6 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2019 г. 137,3 и 49,0 на 100 тыс. населения соответственно). Снижение показателей по отношению к 2019 г. составило 11 и 17% (рис. 33, 34).

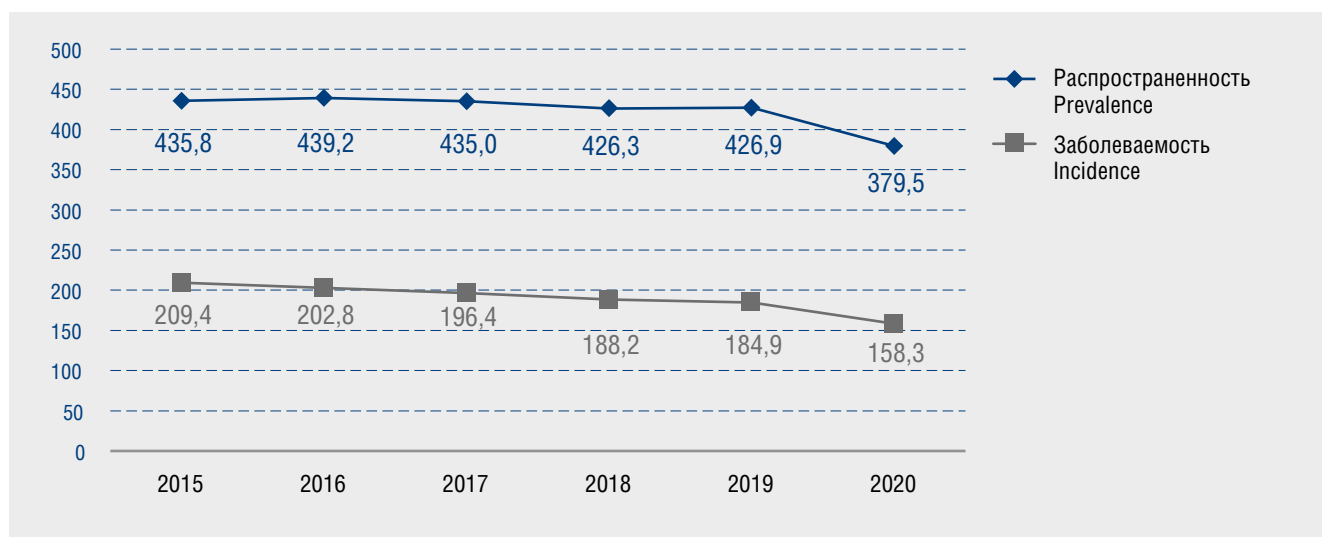


Рис. 32. Распространенность и заболеваемость атопическим дерматитом в Российской Федерации (на 100 тыс. населения), 2015–2020 гг.

Fig. 32. Prevalence and incidence of atopic dermatitis in the Russian Federation (per 100.000 population), 2015–2020

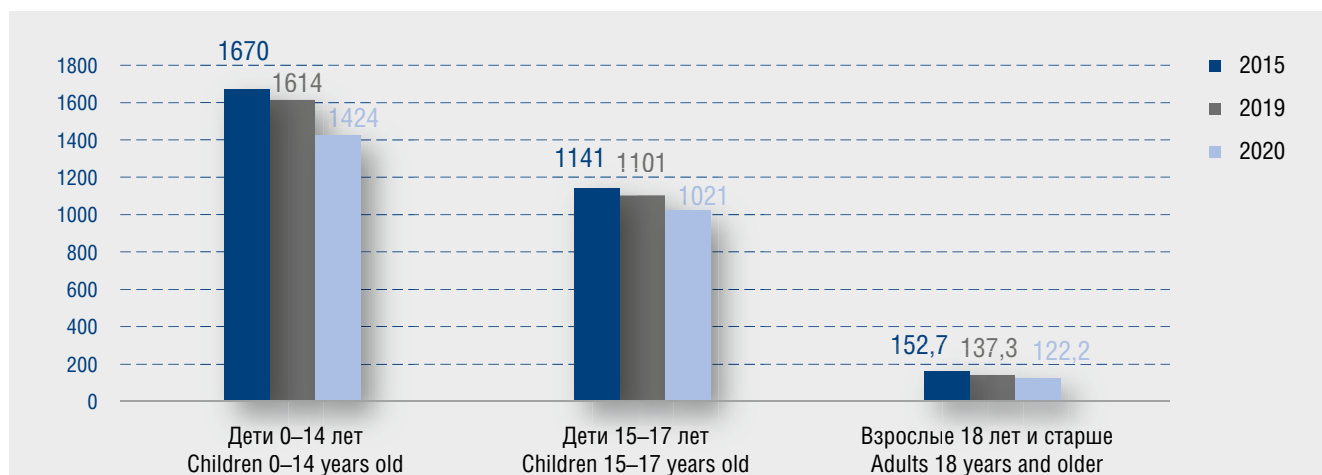
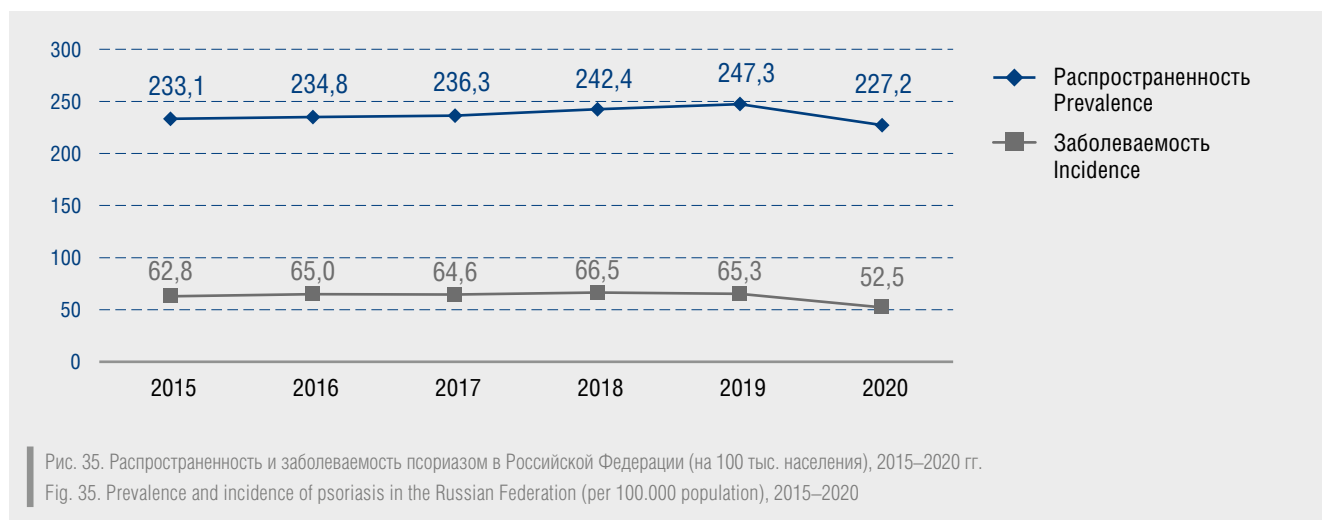
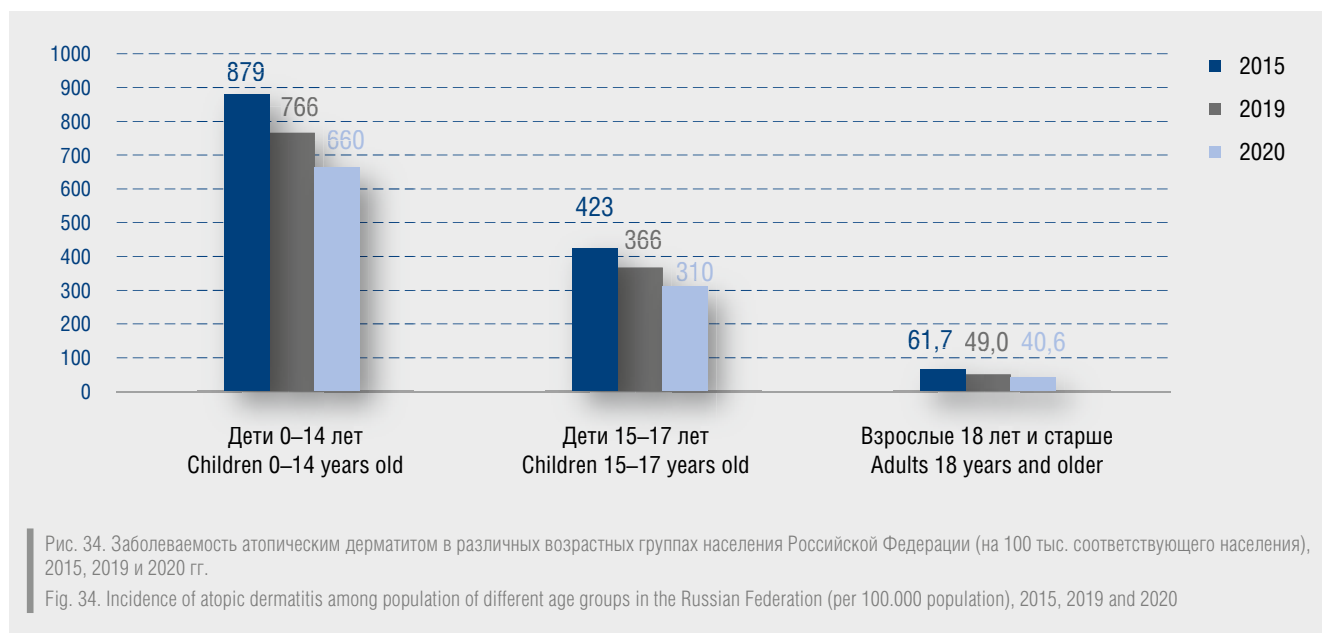


Рис. 33. Распространенность атопического дерматита в различных возрастных группах населения Российской Федерации (на 100 тыс. соответствующего населения), 2015, 2019 и 2020 гг.

Fig. 33. Prevalence of atopic dermatitis among population of different age groups in the Russian Federation (per 100.000 population), 2015, 2019 and 2020



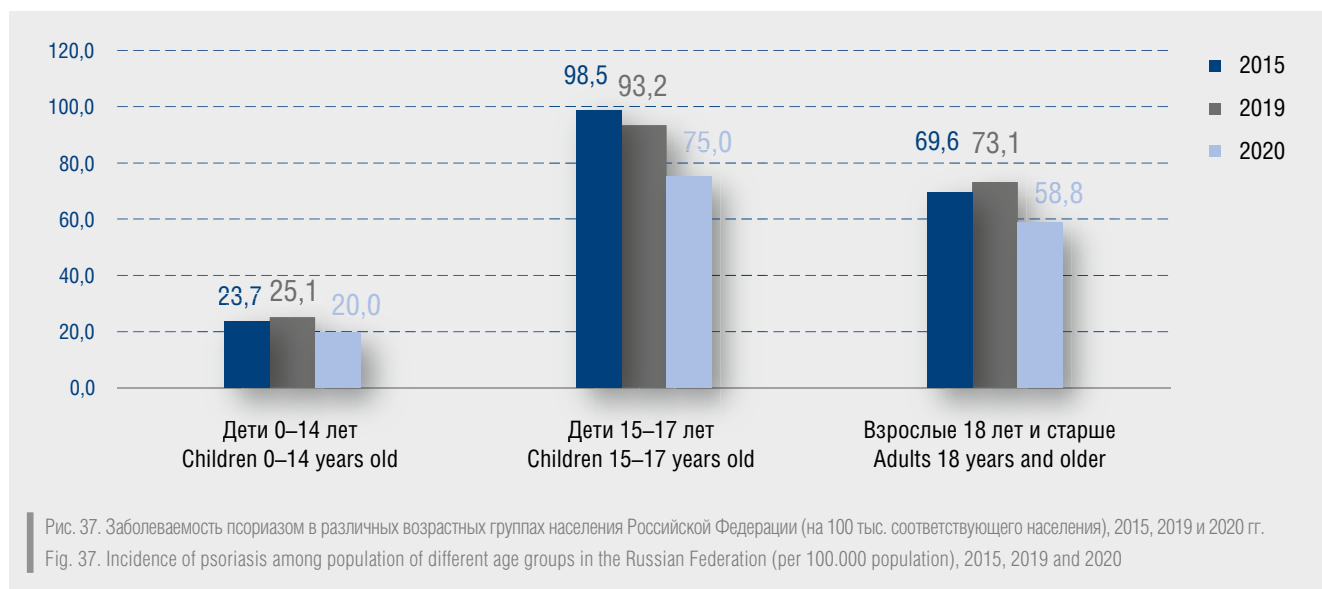
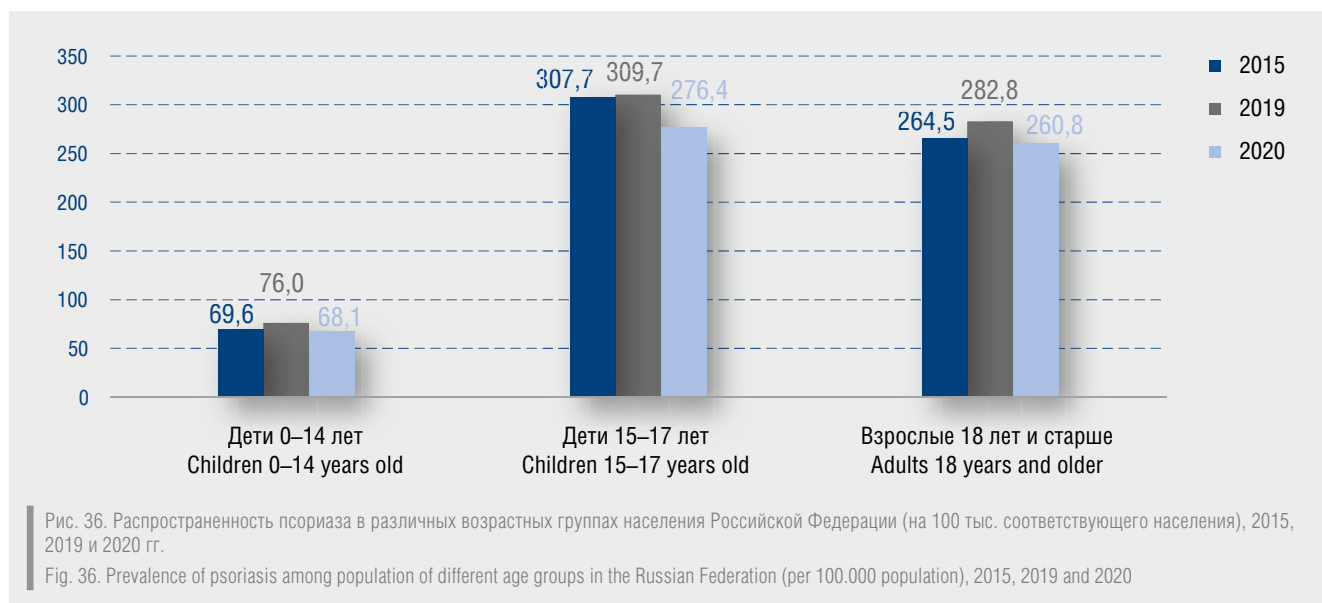
На протяжении 2015–2019 гг. распространенность псориаза среди населения Российской Федерации увеличилась на 6%, с 233,1 до 247,3 на 100 тыс. населения. Заболеваемость псориазом значительных изменений не претерпела, находясь в диапазоне от 62,8 до 66,5 на 100 тыс. населения. В 2020 г. *распространенность псориаза* среди всего населения Российской Федерации оказалась на уровне 227,2 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 52,5 на 100 тыс. населения. По отношению к 2019 г. произошло снижение зарегистрированного показателя распространенности на 8%, заболеваемости — на 20% (рис. 35).

Несмотря на снижение самыми высокими остаются относительные показатели распространенности и заболеваемости псориазом среди детей в возрасте 15–17 лет: 276,4 и 75,0 на 100 тыс. соответствующего населения в 2020 г. (в 2019 г. 309,7 и 93,2 соответственно). Снижение показателя распространенности в 2020 г. по отношению к 2019 г. составило 11%, заболеваемости — 20%.

Распространенность псориаза среди детей в возрасте 0–14 лет в 2020 г. составила 68,1 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 20,0 на 100 тыс. соответствующего населения (2019 г. — 76,0 и 25,1). Снижение показателей в 2020 г. по отношению к 2019 г. составило 10 и 20% соответственно.

Распространенность псориаза среди взрослого населения в 2020 г. составила 260,8, заболеваемость — 58,8 на 100 тыс. взрослого населения, показатели на 7 и 20% ниже показателей 2019 г. (282,8 и 73,1 соответственно) (рис. 36, 37).

В возрастной структуре числа зарегистрированных заболеваний псориазом основная доля заболеваний — как всего (91%), так и с впервые в жизни установленным диагнозом (89%) — приходится на взрослое население. Доля числа заболеваний всего и с впервые в жизни установленным диагнозом, зарегистрированных среди детей в возрасте 0–14 лет, в 2020 г. составляет 5 и 7% соответственно, среди детей в возрасте 15–17 лет — 4 и 4% соответственно (рис. 38). Такое распределение



числа заболеваний определяет и то, что основные объемы оказываемой специализированной медицинской помощи по поводу псориаза приходится на взрослое население [6].

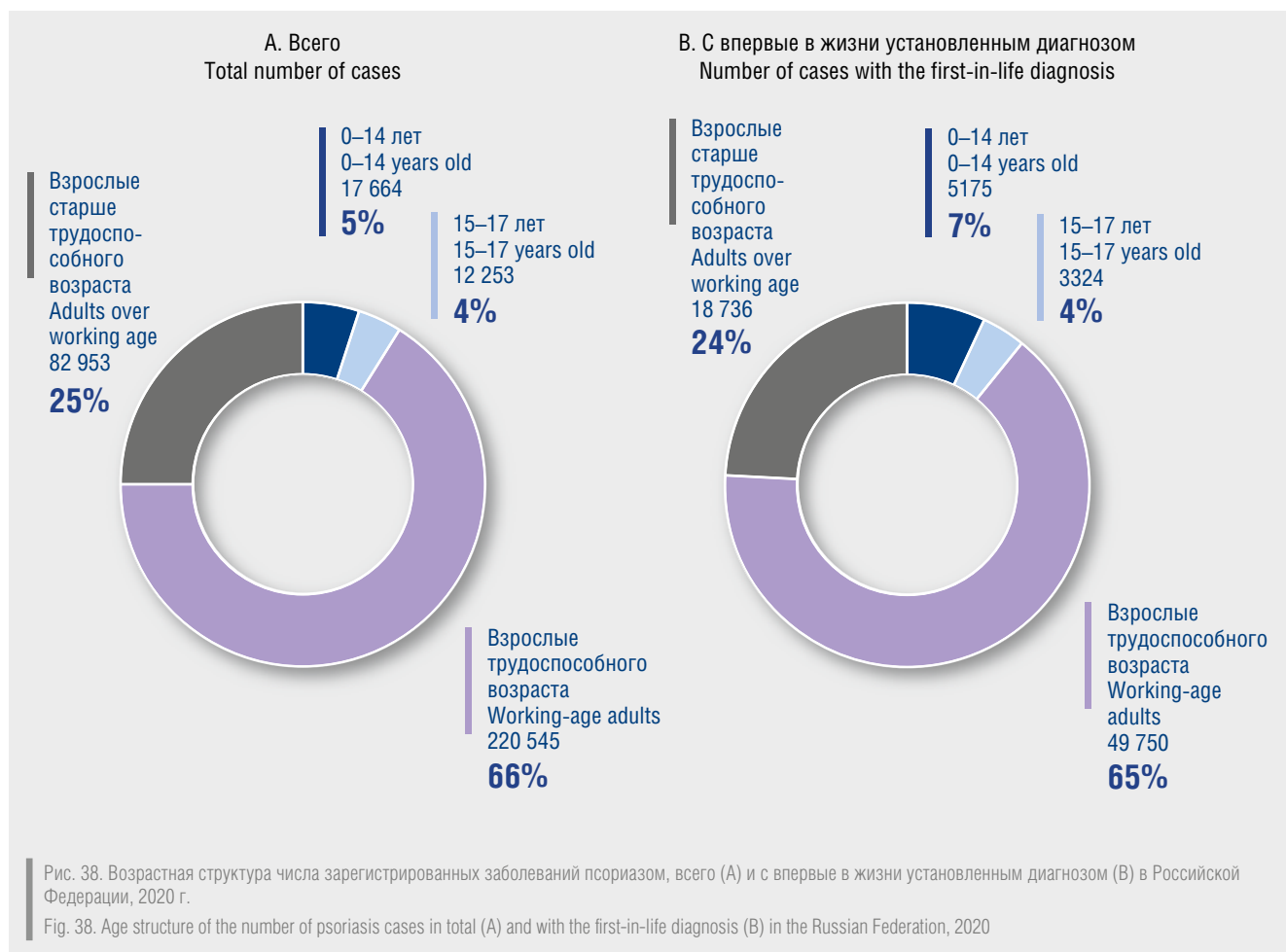
Заключение

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, оказала существенное влияние на результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 г., на показатели заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи.

Резюмируя, по итогам 2020 г. можно отметить следующие изменения по отношению к 2019 г.:

- снижение обеспеченности населения врачами-дерматовенерологами до 0,53 на 10 тыс. населения,

- а также укомплектованности медицинских организаций врачами-дерматовенерологами до 83%; сокращение числа врачей-дерматовенерологов произошло за счет врачей амбулаторных подразделений;
- сокращение объемов медицинской помощи по профилю дерматовенерология, оказанной в амбулаторных условиях: число посещений врачей-дерматовенерологов в 2020 г. снизилось на 23% по отношению к 2019 г.;
- сокращение круглосуточного коечного фонда дерматовенерологического профиля, преимущественно в результате перепрофилирования, на 20% (по состоянию на конец года);
- сокращение объемов специализированной медицинской помощи, оказанной пациентам в условиях круглосуточных стационаров: в 2020 г. по сравнению с 2019 г. число пролеченных на дерматовенерологических койках пациентов сократилось на 28%, а число проведенных больными койко-дней — на 32%;



- сокращение объемов специализированной медицинской помощи, оказанной пациентам в условиях дерматовенерологических дневных стационаров: число пациентов, пролеченных в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, уменьшилось на 27%, в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, — на 17%;
- показатель работы круглосуточной дерматовенерологической койки снизился на 20%, составив 253 дня в 2020 г.;
- снижение до 221 и 250 дней показателей работы дерматовенерологической койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях, соответственно;
- снижение заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в 2020 г. по отношению к 2019 г. на 25%;
- наиболее интенсивным было снижение показателя заболеваемости сифилисом (31%) и трихомонозом (29%), наименее интенсивным — гонококковой инфекцией (13%);

- сокращение числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, на 39%;
- снижение показателей заболеваемости населения Российской Федерации заразными кожными болезнями: дерматофитиями — на 25%, в том числе микроспорией — на 17%, трихофитией — на 28%; чесоткой — на 13%;
- снижение как распространенности (на 15%), так и заболеваемости (на 17%) болезнями кожи и подкожной клетчатки, в том числе атопическим дерматитом — на 11 и 14%, псориазом — на 8 и 20% соответственно;
- несмотря на снижение показателей распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки, они остаются по-прежнему высокими, особенно в детских возрастных группах. Максимальные показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки зарегистрированы в детских возрастных группах 0–14 и 15–17 лет, в том числе псориазом — в возрастной группе 15–17 лет, атопическим дерматитом — в возрастной группе 0–14 лет. ■

Литература/References

1. Стародубов В.И., Александрова Г.А., Богданова Е.В., Голубев Н.А., Мелехина Л.Е., Огрызко Е.В. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2019–2020 гг. Статистические материалы. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2021. [Starodubov VI, Alexandrova GA, Bogdanova EV, Golubev NA, Melekhina LE, Ogryzko EV, et al. Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2019–2020. Statistical materials. Moscow: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia, 2021 (In Russ.)] <https://mednet.ru/napravleniya/medicziinskaya-statistika>
2. Александрова Г.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2018–2019 гг. Статистические материалы. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2020. [Alexandrova GA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Golubev NA, Tyurina EM, Ogryzko EV, et al. Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2018–2019. Statistical materials. Moscow: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia, 2020 (In Russ.)] <https://mednet.ru/napravleniya/medicziinskaya-statistika>
3. Александрова Г.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017–2018 гг. Статистические материалы. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2019. [Alexandrova GA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Golubev NA, Tyurina EM, Ogryzko EV, et al. Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2017–2018. Statistical materials. Moscow: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia, 2019 (In Russ.)] <https://mednet.ru/napravleniya/medicziinskaya-statistika>
4. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Голубев Н.А. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2016–2017 гг. Статистические материалы. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2018. [Polikarpov AV, Alexandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Golubev NA, et al. Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2016–2017. Statistical materials. Moscow: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia, 2018 (In Russ.)] <https://mednet.ru/napravleniya/medicziinskaya-statistika>
5. Александрова Г.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2015–2016 гг. Статистические материалы. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2017. [Alexandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Polikarpov AV, Ogryzko E.V., et al. Resources and activities of medical organizations of dermatovenereological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2015–2016. Statistical materials. Moscow: Department for Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia, 2017 (In Russ.)] <https://mednet.ru/napravleniya/medicziinskaya-statistika>
6. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(5):07–18. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(5):07–18 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18

Участие авторов: Идея, прочтение и одобрение направления рукописи на публикацию — А.А. Кубанов; написание статьи — Е.В. Богданова.

Authors' participation: Idea, reading and approving the article — Alexey A. Kubanov, writing an article — Elena V. Bogdanova.

Информация об авторах

***Богданова Елена Витальевна** — к.м.н., адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6;
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: bogdanova@cnikvi.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Information about the authors

***Elena V. Bogdanova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia;
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: bogdanova@cnikvi.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 09.07.2021

Принята к публикации: 25.07.2021

Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 09.07.2021

Accepted: 25.07.2021

Published: 15.08.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1260>

Генетические маркеры развития псориатического поражения суставов у больных псориазом. Часть I: Полиморфизмы генома, не относящиеся к системе HLA

© Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Вербенко Д.А., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г.*

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

У больных псориазом может развиваться поражение суставов, приводящее к их деформации, неподвижности, нарушению функции и инвалидности. Артропатический псориаз (псориатический артрит) является полигенным заболеванием. Персонификация прогноза заболевания может быть решена с учетом вариабельности множества геномных локусов, с которыми ассоциировано его развитие. В обзоре рассматриваются геномные полиморфизмы, с которыми ассоциируется развитие псориатического артрита, но не псориаза, за исключением полиморфизмов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Описаны участки генома, содержащие полиморфизмы, с аллельными вариантами которых ассоциировано как развитие псориатического артрита, так и уменьшение вероятности его возникновения. Получены данные о том, что предрасположенность к развитию псориатического артрита у больных псориазом определяют гены, кодирующие белки, участвующие в воспалении и метаболизме костной ткани.

Ключевые слова: псориатический артрит, генетическая предрасположенность, ассоциативные исследования, ОНП, полигенное заболевание.

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

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Вербенко Д.А., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г. Генетические маркеры развития псориатического поражения суставов у больных псориазом. Часть I: Полиморфизмы генома, не относящиеся к системе HLA. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):33–47. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1260>

Genetic markers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

Part I: non-HLA genes

© Alexey A. Kubanov, Arfenya E. Karamova, Vadim V. Chikin, Dmitry A. Verbenko, Lyudmila F. Znamenskaya, Olga G. Artamonova*

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

Psoriatic arthritis often develops in patients with psoriasis and can lead to joint deformity, stiffness, dysfunction, and disability. Psoriatic arthritis is a polygenic disease, and the issue of personalizing the prognosis of its development can only be resolved taking into account the variability of plenty genomic loci associated with the development of the disease. The personification of the prognosis of the disease can be solved taking into account the variability of the set of genomic loci with which its development is associated. The review examines genomic polymorphisms associated with the development of psoriatic arthritis not psoriasis, except of HLA polymorphisms. Genome regions containing polymorphisms, allelic variants of which are associated both with the development of psoriatic arthritis and reducing the likelihood of its occurrence, are described. It has been reported that the predisposition to the development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is determined by genes encoding proteins involved in inflammation and bone metabolism.

Keywords: psoriatic arthritis, genetic susceptibility, Genome-Wide Association Study, SNP, polygenic disease.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

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

For citation: Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Verbenko DA, Znamenskaya LF, Artamonova OG. Genetic markers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Part I: non-HLA genes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):33–47. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1260>

■ Псориаз артрита (псориаз артропатический) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое может наблюдаться у больных псориазом. Псориаз артрита поражает суставы развивается у 20–30% пациентов с псориазом [1]. Сочетание псориаз артрита и псориаза обусловлено значительной общностью патогенеза, ведущую роль в котором играют Th1- и Th17-лимфоциты и цитокины фактор некроза опухоли-(TNF)- α , интерлейкины-(IL)-12, IL-17, IL-23.

Считается, что первично в дебюте псориаз артрита активируются клетки врожденной иммунной системы — дендритные клетки, натуральные киллерные (NK) клетки, $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты, лимфоидные клетки врожденного иммунитета, полиморфно-ядерные нейтрофильные лейкоциты и моноциты/макрофаги, которые начинают продуцировать хемокины и цитокины, способствующие развитию воспаления, в том числе TNF- α , IL-12 и IL-23 [2–5]. Важным эффекторным цитокином, принимающим участие в патогенезе псориаз артрита, является TNF- α , способствующий рекрутированию и активации полиморфноядерных нейтрофилов и мононуклеарных клеток в очагах поражения, а также продукции ими воспалительных цитокинов. TNF- α действует, связываясь со своими рецепторами на клеточной поверхности и активируя внутриклеточные сигнальные пути, включая транскрипционный фактор NF- κ B [2, 9].

Под влиянием TNF- α , IL-12 и IL-23 происходит активация клеток приобретенного иммунитета — CD8+ Т-лимфоцитов, CD4+ Th1-, Th17-, Th9- и Th22-лимфоцитов, что приводит к увеличению выраженности воспалительной реакции в суставе и ее поддержанию [5].

Аномальная активация воспалительной оси IL-23/Th17-лимфоциты считается основой патогенеза псориаз артрита [4]. Под влиянием IL-1 β , IL-6 и трансформирующего фактора роста β наивные Т-лимфоциты начинают экспрессировать рецептор интерлейкина-23 — IL23R. Связывание IL-23 со своим рецептором IL23R на поверхности Т-лимфоцитов активирует сигнальные пути тирозинкиназы 2 (Тук2) и Янус-киназы 2 (JAK2) с последующей активацией фактора транскрипции STAT3, который стимулирует продукцию IL-17, а также других цитокинов — IL-21, IL-22, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и TNF- α , путем увеличения экспрессии соответствующих генов. Активация IL23R приводит к дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Th17-лимфоциты и поддержанию в последующем их фенотипа, так как он нестоек и для своего сохранения требует присутствия IL-23 [5].

Активацией оси IL-23/Th17-лимфоциты при поражении суставов при псориазе обусловлено повышение содержания в синовиальной жидкости продуцирующих IL-17 CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, которые являются основным источником IL-17, IL-2, IL-6, интерферона- γ и IL-22 [6]. Уровень IL-17+ CD8+ Т-лимфоцитов в синовиальной жидкости коррелирует с активностью и прогрессированием суставных изменений при псориаз артрите [7]. Воспалительный эффект IL-17 реализуется через активацию внутриклеточных сигнальных путей, включающих ядерный фактор- κ B (NF- κ B) [2, 5, 8].

Цитокины, принимающие участие в развитии воспалительной реакции при псориаз артрите, способствуют также формированию патологических изме-

нений хрящей и костей [6]. В хрящевой ткани у больных псориаз артрита происходят деструктивные изменения. Разрушение хряща обусловлено повышением содержания TNF- α , который увеличивает продукцию матричных металлопротеиназ (ММП) макрофагами [6]. С аномальной активностью воспалительных цитокинов связывается повышение продукции деструктивных протеаз хондроцитами, что приводит к потере протеогликанов, повреждению коллагеновых пучков и в итоге к разрушению хряща [10, 11].

Особенность псориаз артрита — ремоделирование костной ткани, которое не ограничивается разрушением кости, но также характеризуется последующим образованием новой костной ткани [8]. Физиологически костный гомеостаз поддерживается равновесием между остеокластами, способными к резорбции кости, и остеобластами, ответственными за формирование кости. Это равновесие может нарушаться под действием цитокинов, продукция которых увеличивается при артропатическом псориазе.

TNF- α , IL-17 и IL-23 способны индуцировать дифференцировку моноцитов в остеокласты [12, 13]. Важное значение в этом процессе имеет лиганд рецептора-активатора ядерного фактора- κ B (RANKL) [13]. Мембранный белок RANKL экспрессируется на поверхности Th17-лимфоцитов, его экспрессия может увеличиваться под действием ряда цитокинов, в том числе TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17, IL-23 [4, 13]. Роль мембранного белка Th17-лимфоцитов RANKL в патогенезе псориаз артрита состоит в его способности связываться с рецептором-активатором ядерного фактора- κ B (RANK) на поверхности моноцитов/макрофагов субхондральной части кости и стимулировать их дифференцировку в остеокласты [4, 13]. Кроме того, присутствующий на поверхности моноцитов остеокласт-ассоциированный рецептор (OSCAR) в присутствии TNF- α потенцирует действие RANKL, тем самым усиливая остеокластогенез [14]. Активированные остеокласты начинают секретировать ферменты деградации костного матрикса — тартрат-резистентную кислоту фосфатазу (TRAP), матриксную металлопротеиназу 9 (ММП9) и катепсин К (CatK), которые подвергают резорбции минерализованную кость. В результате на стыке кость-паннус и в субхондральной части кости у больных псориаз артрита формируются эрозии.

С другой стороны, IL-22 при псориаз артрите способствует пролиферации мезенхимальных стволовых клеток и их дифференцировке в остеобласты [8]. IL-22 индуцирует остеопролиферацию в энтезисах и надкостнице через активацию STAT3 в остеобластах, вызывая образование новой костной ткани, проявляющееся формированием энтезофитов, шпор, анкилозов, сращением периферических суставов, а также образованием синдесмофитов в осевом скелете и изменениями в крестцово-подвздошных суставах [5, 15, 16].

Патологические процессы, развивающиеся при псориаз артрите, проявляются поражением различных суставных структур. Псориаз артрита может проявляться периферическим артритом с обязательным развитием синовита, воспалительным поражением аксиальных структур — тел позвонков (спондилит) и подвздошно-крестцовых сочленений (сacroileит), энтезисов, то есть участков прикрепления сухожилий к костям (энтезит). Возможно также развитие сочетанного воспаления межфаланговых суставов

(артрит) и сухожилий сгибателей/разгибателей пальца (теносиновит), которое характеризует собой воспаление пальца — дактилит. Общие признаки различных клинических форм псориатического артрита — воспалительная боль, которая усиливается в покое и уменьшается при движениях, припухлость, ограничение подвижности суставов, возможно появление утренней скованности [17, 18].

В случае прогрессирования псориатического артрита возможно развитие неблагоприятных для здоровья пациентов исходов. Примерно у половины пациентов развивается эрозивное поражение суставов [19, 20]. В отсутствие лечения возможно развитие деформаций и неподвижности суставов, что сопровождается выраженными функциональными нарушениями, приводящими к стойкой утрате трудоспособности — инвалидности [21]. Деструкция суставов у пациентов с псориатическим артритом может развиваться всего через несколько лет после начала заболевания [22–24]. В ретроспективном исследовании показано, что задержка диагностики псориатического артрита всего на 6 месяцев связана с ухудшением долгосрочных рентгенологических и функциональных исходов [18, 25], что определяет важное значение ранней диагностики псориатического артрита и выявления групп риска его развития, прежде всего в отношении больных псориазом.

В связи с этим определение молекулярно-биологических маркеров развития псориатического артрита у больных псориазом представляется важной задачей. Одним из подходов к поиску таких маркеров является изучение ассоциаций заболеваний с геномным полиморфизмом, маркируемым однонуклеотидными полиморфизмами. Обнаруженные ассоциации верифицируют, то есть проводят оценку возможности прогнозирования развития заболевания на основании данных об аллельных вариантах одного или нескольких полиморфных локусов. Дальнейший переход к персонализации прогнозирования требует также учета этнического происхождения пациента, поскольку многочисленные исследования показывают ассоциацию различного набора однонуклеотидных полиморфизмов с заболеванием в зависимости от происхождения исследуемой популяции, для чего возможно использование геномных биомаркеров — полиморфных участков генов, участвующих в формировании предрасположенности к развитию этого заболевания. В связи с этим был проведен анализ литературы с целью определения геномных маркеров, не относящихся к системе главного комплекса гистосовместимости (HLA), способных указывать на предрасположенность больных псориазом к развитию псориатического поражения суставов.

Раздел 1

Геномные биомаркеры и риск артропатического псориаза

В настоящее время известно более 50 не связанных с системой HLA участков генома, ассоциированных с предрасположенностью к псориатическому артриту [26]. Для 30 таких участков выявлены также ассоциации с возникновением других заболеваний, в том числе с псориазом [26]. Тем не менее для прогнозирования развития псориатического артрита у больных псориазом оптимальным является применение генетических полиморфизмов, носительство которых

ассоциировано только с псориатическим артритом, но не с псориазом, или локусов, ассоциация которых с артритом более выражена, чем с псориазом.

В последнее время проведены исследования, показавшие существование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), определяющих различия в предрасположенности к псориазу и псориатическому артриту [27, 28]. Среди них с развитием псориатического артрита оказались ассоциированы ОНП, расположенные в генах *IL23R* (rs2201841, rs12044149), *FBXL19* (rs10782001), *IL12B* (rs2082412), *CCR2* (rs1799864), *CSF2* (rs715285), *PTPN22* (rs2476601), *IL13* (rs1800925, rs20541, rs848), *TNFAIP3* (rs9321623), *B3GNT2* (rs10865331) *PPARG* (rs1801282) и *KIR2DS2* [27, 28] (таблица).

Выявлено влияние ОНП гена *IL23R* на предрасположенность больных псориазом к развитию псориатического артрита. Ген *IL23R* кодирует субъединицу IL-23R рецептора IL-23, и в результате альтернативного сплайсинга образуется по меньшей мере шесть вариантов рецепторного белка IL-23R [29]. С экспрессией *IL23R* связана эффективность клеточного ответа на IL-23 Т-лимфоцитами памяти, NK-клетками, моноцитами и дендритными клетками [30]. В связи с этим полиморфизмы гена *IL23R* могут влиять на выраженность воспалительной реакции, определяемой этими клетками. В гене *IL23R* обнаружены ОНП, аллельные варианты которых ассоциированы и с развитием псориатического артрита, и обладающие протективным эффектом в этом отношении.

Показано, что носители генотипов rs12044149*TG и rs2201841*GA, расположенных в интронах гена *IL23R*, имеют более высокий риск развития псориатического артрита, чем псориаза [31, 32]. Поскольку альтернативный сплайсинг происходит с образованием как минимум шести вариантов мРНК, генерирующих различные изоформы рецепторного белка [29], интронные полиморфизмы могут влиять на результаты сплайсинга и образование определенных изоформ белка-рецептора [33]. Возможны также другие механизмы, способные формировать предрасположенность к воспалительным заболеваниям у носителей различных аллелей ОНП гена *IL23R*. Эти механизмы связаны с устойчивостью вариантов мРНК, образующейся при экспрессии гена *IL23R*, к воздействию микроРНК, вызывающих ее деградацию и уменьшающих количество образующегося белка IL23R [34].

При оценке результатов исследований полиморфизма rs2201841 гена *IL23R*, участвующего в формировании предрасположенности к псориатическому артриту, выявлена высокая степень популяционной изменчивости. У людей европейского и африканского происхождения основным аллелем этого полиморфизма является rs2201841*A, тогда как у лиц азиатского происхождения основной аллель — rs2201841*C [33]. Следовательно, необходимо учитывать популяционную гетерогенность при анализе влияния этого полиморфизма на предрасположенность к развитию псориатического артрита.

Выявлены также варианты гена *IL23R*, уменьшающие вероятность развития псориатического поражения суставов. Протективный эффект в отношении возникновения псориатического артрита был обнаружен у миссенс-варианта IL23R rs11209026*(G>A) [35]. Известными в настоящее время механизмами, которые обуславливают проявление протективного эффекта

Таблица. Генетические маркеры, определяющие предрасположенность к развитию псориатического артрита у больных псориазом
Table. Genetic markers determining susceptibility to psoriatic arthritis in patients with psoriasis

Ген/локализация в хромосоме	Название гена	Функция молекул	SNP rs number	Ассоциированный с развитием псориатического артрита аллельный вариант, генотип либо гаплотип	Отношение шансов (OR)	Ссылка
<i>B3GNT2/2p15</i>	beta1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 2	Бета-1,3-N-ацетил-глюкозаминилтрансфераза 2 участвует в метаболизме гликозаминогликанов	rs10865331	A	OR = 1,39 в Испании, OR = 1,22 в Северной Америке (A vs G)	Aterido A, Canete JD, Tornero J et al., 2019
<i>CCR2/3p21.31</i>	C-C motif chemokine receptor 2	Рецептор хемокина CCL2, стимулирующего хемотаксис моноцитов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов	rs1799864	A	Не рассчитывали	Soto-Sanchez J, Santos-Juanes J, Coto-Segura P et al., 2010
<i>CSF2IP4HA2/5q31.1</i>	Colony stimulating factor 2 I Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Alpha 2	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор способствует активации клеток миелоидного происхождения и развитию воспалительной реакции I Проллин-4-гидроксилаза субъединица $\alpha 2$ участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса	rs715285	G	OR = 1,25 (A vs G)	Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U et al., 2015
<i>IFIH1/2q24.2</i>	interferon induced with helicase C domain 1	Цитоплазматическая РНК-хеликаза распознает вирусную РНК, что активирует противовирусный иммунитет через активацию NF- κ B и запуск продукции интерферонов бета и альфа	rs35667974	A	OR = 0,47 (G vs A)	Budu-Aggrey A, Bowes J, Stuart PE et al., 2017
<i>IL23R/1p31.3</i>	IL-23 receptor	Рецептор IL-23	rs2201841	A	OR = 1,10 — при сравнении с большими псориазом (A vs G)	Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC et al., 2015
			rs12044149	TG	OR = 1,296 — при сравнении с контролем, OR = 1,196 — при сравнении с большими псориазом (G vs T)	Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC et al., 2015
			rs12044149	T	OR = 1,3 — при сравнении с большими псориазом (G vs T)	Budu-Aggrey A, Bowes J, Loehr S et al., 2016
			rs11209026	G	OR = 0,735 (A vs G)	Loures MA, Alves HV, de Moraes AG et al., 2019
			rs2082412	G	OR = 0,7 — при сравнении с контролем (A vs G, у китайцев)	Yang Q, Liu H, Qu L et al., 2013
<i>IL12B/5q33.3</i>	IL-12B	Субъединица p40 IL-12 и IL-23 необходима для функционирования провоспалительных цитокинов IL-12 и IL-23	rs6887695	G	OR = 1,331 (C vs G)	Loures MA, Alves HV, de Moraes AG et al., 2019
			rs3212227	A	OR = 0,753 (C vs A)	Alves HV, de Moraes AG et al., 2019

Продолжение таблицы

Ген/локализация в хромосоме	Название гена	Функция молекул	SNP rs number	Ассоциированный с развитием псориазического артрита аллельный вариант, генотип либо гаплотип	Отношение шансов (OR)	Ссылка
<i>IL13/5q31.1</i>	IL-13	IL-13 участвует в активации Th2-лимфоцитов и тем самым стимулирует развитие Th2-воспалительной реакции	rs1800925	C	OR = 1,28 при сравнении с псориазом без псориазического артрита (T vs C)	Eder L, Chandran V, Pellett F et al., 2011
				C	OR = 1,33 при сравнении с псориазом без псориазического артрита (T vs C)	Bowes J, Eyre S, Flynn E et al., 2011
				CC	OR = 0,4 (C vs T)	Duffin KC, Freeny IC, Schrodi SJ et al., 2009
				G	OR = 1,27 (GG vs GC+CC)	Bowes J, Eyre S, Flynn E et al., 2011
				GG	OR = 1,64 (GG vs GC+CC)	Eder L, Chandran V, Pellett F et al., 2011
			rs848	CC	OR = 1,61 (CC vs AC+AA)	Eder L, Chandran V, Pellett F et al., 2011
<i>PPARG/3p25.2</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma)	Рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, гамма (PPAR-γ) может подавлять неоангиогенез и уменьшать продукцию TNF-α, снижая таким образом выраженность воспалительной реакции	rs1801282	C	OR = 0,62 (G vs C)	Butt C, Gladman D, Rahman P, 2006
<i>PTPN22/1p13.2</i>	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type, 22; белок-тирозинфосфатаза, протеин-тирозинфосфатаза нерцепторный-тип, 22	Белок лимфоид-специфическая фосфатаза (lymphoid-specific phosphatase — Lyp) экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах, дендритных клетках и натуральных (естественных) клетках-киллерах и опосредует негативную регуляцию Т-клеточного сигнального пути	rs2476601	T	OR = 1,32 (C vs T) OR = 1,16 (C vs T)	Bowes J, Loehr S, Budu-Aggrey A et al., 2015 Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC et al., 2015
<i>TNFAIP3/6q23.3</i>	Tumor necrosis factor-alpha-induced protein 3; протеин 3, индуцированный TNF-α	Белок A20 (протеин 3) — негативный регулятор NF-κB сигнального пути, контролирующего процесс транскрипции провоспалительных цитокинов	rs9321623	C	OR = 1,172 – при сравнении с больными псориазом (T vs C) OR = 1,201 – при сравнении с контролем	Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC et al., 2015
<i>FBXL19/16p11.2</i>	F-box and leucine rich repeat protein 19	Предположительно белок <i>FBXL19</i> может способствовать активации фактора транскрипции NF-κB	rs10782001	G	OR = 1,12 – при сравнении с больными псориазом (A vs G)	Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, 2010

этих вариантов гена *IL23R*, являются снижение стабильности образующегося белка IL-23R или нарушение его созревания в эндоплазматическом ретикулууме, что приводит к ослаблению сигналов, передаваемых через IL-23R, и, соответственно, к ослаблению скорости активации факторов транскрипции STAT3 и STAT4 [36, 37].

Обнаружено, что с развитием псориатического артрита ассоциируются полиморфизмы гена *IL12B*. Ген *IL12B* кодирует субъединицу p40, входящую в состав гетеродимерных цитокинов IL-12 и IL-23, из которых наибольший вклад в развитие воспаления отводится IL-23 [37]. Метаанализ позволил обнаружить повышение риска развития псориатического артрита у носителей генотипа rs6887695 *IL12B**C>G (отношение шансов — 1,331) [35]. В китайской популяции выявлена ассоциация псориатического артрита с минорным аллелем rs2082412*A в гене *IL12B* (отношение шансов — 0,7) [38]. В то же время в европейской популяции существование ассоциации полиморфизма *IL12B* rs2082412 с развитием псориатического артрита не подтвердилось даже при поиске методом полногеномного анализа ассоциации GWAS [27, 31].

Проведенный метаанализ показал наличие сниженного риска развития псориатического артрита у индивидов с аллельным вариантом полиморфизма гена *IL12B* rs3212227*C. Показано, что генотипы CC и CA уменьшают вероятность развития псориатического поражения суставов (отношение шансов OR = 0,526 — для генотипов CC vs AA, OR = 0,745 — для генотипов CA vs AA, OR = 0,722 — при сравнении CC + CA vs AA) [35].

Боле значимая ассоциация с псориатическим артритом, чем с псориазом, найдена для однонуклеотидного полиморфизма гена *TNFAIP3* rs9321623 (C/T) [31]. Ген *TNFAIP3* кодирует белок A20, также известный как TNF- α -индуцируемый белок 3 (TNFAIP3) [39]. Белок A20 связывается с белками сигнального пути NF- κ B, в результате снижается активность транскрипционного фактора NF- κ B и подавляется внутриклеточное прохождение сигнала, индуцированного цитокинами TNF- α , IL-1, IL-17 [40–43]. Полученные авторами данные позволяют рассматривать белок A20 как негативный регулятор сигнального пути NF- κ B [44]. Мутации гена *TNFAIP3* могут ослабить негативную регуляцию сигнального пути NF- κ B белком A20, что приведет к повышению продукции провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18 [45]. Подтверждением данной гипотезы служат эксперименты, в которых показано, что у мышей с дефицитом белка A20 постоянно сохраняется активированный NF- κ B, увеличивается уровень воспалительных цитокинов в сыворотке крови, повышается продукция TNF- α макрофагами, активируются процессы остеокластогенеза и развивается эрозивный полиартрит [39, 46].

Обнаружена ассоциация с развитием псориатического артрита у полиморфизма гена *PTPN22* rs2476601 (1858C>T). Ген *PTPN22* кодирует протеин-тирозинфосфатазу, нерецепторный тип 22 (лимфоидный) (PTPN22), которую называют также тирозинфосфатазой лимфоцитов. Белок PTPN22 подавляет передачу сигнала Т-клеточного рецептора и является мощным ингибитором активации Т-лимфоцитов [47–49]. Полиморфизм 1858C>T гена *PTPN22* характеризуется заменой аминокислоты аргинина (R) в положении 620 на триптофан (W) — R620W [50]. Обнаружено, что аллельный вариант

rs2476601*Т — генетический фактор риска развития псориатического артрита [51]: среди больных псориатическим артритом чаще (в 30%) выявлялись носители генотипов СТ или ТТ по сравнению с популяционным контролем (в 22%) (OR = 1,49). Этот факт подтвержден и в других исследованиях: так, аллель Т чаще обнаруживался при псориатическом артритом (у 16,0% пациентов), чем в популяционном контроле (в 11,9% случаев) (OR — 1,41) [51].

Эти данные были подтверждены исследованием расширенной выборки больных псориатическим артритом ($n = 3139$): выявлена ассоциация полиморфизма rs2476601*Т гена *PTPN22* с риском развития псориатического артрита (OR = 1,32), при этом ассоциации данного полиморфизма с развитием псориаза не найдено [52]. Значимость ассоциации полиморфизма rs2476601 в гене *PTPN22* с развитием псориатического артрита была подтверждена также в полногеномных исследованиях ассоциаций (GWAS) [31]. Обнаружена значимая ассоциация развития при псориатическом артритом дактилита с носительством полиморфизма rs2476601*Т (отношение шансов — 2,58) [51]. Показано также, что у носителей предрасполагающего аллеля rs2476601*Т имелось значительно больше деформированных суставов, число которых составило в среднем $5,9 \pm 1,2$, по сравнению с $2,8 \pm 0,5$ деформированных суставов у лиц, не являющихся носителем предрасполагающего аллеля rs2476601*Т) [51].

Влияние полиморфизма R620W гена *PTPN22* на течение воспалительной реакции объясняется возможными различиями в интенсивности передачи сигнала TCR, экспрессируемого Т-лимфоцитами, что приводит к разной степени экспансии Т-клеток памяти в ткани и способствует их повреждению, активации врожденного иммунитета с продукцией интерферонов и формированием провоспалительной среды, которая облегчает активацию Т-лимфоцитов [50].

С развитием псориатического артрита связывают также полиморфизмы гена *IL13*. Ген *IL13* кодирует IL-13 — провоспалительный цитокин, продуцируемый преимущественно Th2-лимфоцитами [53]. Несмотря на то, что воспалительная реакция при псориатическом артритом реализуется в основном Th1-цитокинами, в синовиальной жидкости больных обнаружен высокий уровень Th2-цитокина IL-13 [54–56]. Предполагается, что IL-13 уменьшает выраженность воспалительного процесса в суставе, подавляя активность Th1-лимфоцитов и уменьшая продукцию Th1-цитокинов [55]. Данное предположение подтверждено экспериментально на модели коллаген-индуцированного артрита, в которой была обнаружена способность IL-13 уменьшать выраженность проявлений артрита [57].

Исследование, проведенное у пациентов из Торонто (Канада), выявило значительную ассоциацию между тремя ОНП гена *IL13* и псориатическим артритом, но не поражением кожи [58]. Частота встречаемости основных аллелей rs1800925*C, rs20541*G и rs848*C оказалась значительно выше у пациентов с псориатическим артритом по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с псориазом. Генотип GG полиморфизма rs20541 гена *IL13* встречался у 70,8% пациентов с псориатическим артритом и у 59,5% лиц из контрольной группы (отношение шансов — 1,64). Генотип CC полиморфизма rs848 выявлен у 70,3% пациентов

с псориатическим артритом и у 59,7% лиц из контрольной группы (отношение шансов — 1,61) [58]. Аналогичные данные получены при обследовании пациентов из Великобритании и Ирландии, где выявлена значительная ассоциация между аллелями rs1800925*С и rs20541*G и предрасположенностью к развитию псориатического артрита, но не псориаза. Носительство гомозиготного генотипа rs1800925 СС значительно чаще было выявлено у больных псориатическим артритом (в 73,6% случаев), чем в контрольной группе здоровых лиц (в 67,1% случаев). Гомозиготы rs20541*GG также наблюдались чаще у больных псориатическим артритом (в 72,5% случаев) по сравнению со здоровыми людьми (в 67,8%) [59]. На основании приведенных данных авторы указывают, что полиморфизмы гена *IL13* могут быть независимыми генетическими маркерами развития псориатического артрита у пациентов с псориазом [58]. При этом было отмечено значительное неравновесие по сцеплению ОНП rs20541*G и rs848*С, ($D' = 0,98$), в то время как сцепление между локусами rs848/rs20541 и rs1800925 выражено умеренно ($D' = 0,49$). Величина эффекта и уровень значимости ассоциации между гаплотипом rs1800925*С/rs20541*G и вероятностью развития псориатического артрита по сравнению с псориазом оказались выше, чем для любого из этих ОНП в отдельности. Авторы предполагают, что каждый ОНП играет независимую причинную роль в формировании предрасположенности к псориатическому артриту, что объясняет более сильную связь с этим гаплотипом [58].

С этими данными согласуются результаты генотипирования, проведенного при обследовании пациентов с псориатическим артритом в штате Юта (США). Минорные аллели полиморфизмов гена *IL13* (rs1800925*Т, rs20541*А и rs848*А) ассоциированы со снижением вероятности развития псориатического артрита, причем самой сильной была ассоциация с rs1800925*Т (отношение шансов — 0,4) [60]. Псориатический артрит был выявлен у 15,5% носителей генотипа rs1800925*СТ или *ТТ и у 32,1% носителей генотипа rs1800925*СС [60].

Вместе с тем при полногеномном исследовании ассоциаций не удалось воспроизвести ассоциации полиморфизмов гена *IL13* с развитием псориатического артрита [31].

При обследовании пациентов европейского происхождения с псориатическим артритом, проживающих на острове Ньюфаундленд (Канада), обнаружено, что аллель rs1801282*G гена *PPARG* связан со снижением риска развития псориатического артрита (отношение шансов — 0,62) [61]. Ген *PPARG* кодирует рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, гамма (PPAR- γ). Продукт гена *PPARG* белок PPAR- γ может подавлять неоангиогенез и уменьшать экспрессию TNF- α , снижая таким образом выраженность воспалительной реакции [62, 63]. Полиморфизм rs1801282 С>G характеризуется аминокислотной заменой Pro12Ala в белке PPAR- γ , что приводит к снижению его активности [27]. Частота встречаемости минорного аллеля rs1801282*G (Pro12Ala) у пациентов с псориатическим артритом (9,0%) значительно меньше, чем в контрольной группе здоровых лиц (13,8%) (OR = 0,62) [61]. Тем не менее, хотя в последующих исследованиях обнаруживалась тенденция к снижению риска развития псориатического артрита при носи-

тельстве аллеля rs1801282*G, статистическая достоверность результата не подтвердилась [27, 64].

Повышение предрасположенности к псориатическому артриту может быть связано с полиморфизмом гена *FBXL19* rs10782001 (G/A). Ген *FBXL19* (F-box and leucine-rich repeat protein 19) кодирует белок FBXL19 из семейства F-box. В полногеномном исследовании ассоциаций было выявлено, что предрасположенность к развитию псориатического артрита у носителей аллеля rs10782001*G, выше, чем к развитию псориаза (отношение шансов — 1,12) [65]. Предполагается, что значение белка FBXL19 в развитии воспалительной реакции определяется его способностью к активации фактора транскрипции NF- κ B, стимулирующего продукцию воспалительных цитокинов [65].

С развитием псориатического артрита ассоциирован генетический полиморфизм гена *CCR2* rs1799864 (G>A). Ген *CCR2* кодирует белок CCR2, который экспрессируется моноцитами, дендритными клетками, эндотелиальными клетками, некоторыми субпопуляциями Т-лимфоцитов и представляет собой рецептор для моноцитарного хемотаксического протеина 1 MCP-1 (хемокина CCL2) [66–69]. Лиганд CCL2 — белок MCP-1 (хемокин CCL2) — мощный фактор хемотаксиса моноцитов, Т-лимфоцитов памяти и дендритных клеток в очаги воспаления. За счет высокого уровня экспрессии CCR2 моноциты, незрелые дендритные клетки и Т-лимфоциты мигрируют в направлении более высокой концентрации провоспалительного хемокина CCL2 [70].

Обнаружена значительно более высокая частота носительства полиморфного варианта rs1799864*А гена *CCR2* среди пациентов с псориазом, у которых развился псориатический артрит. Генотипы AA и GA были выявлены у 28% больных псориазом и псориатическим артритом и значительно реже — у 12% больных псориазом без псориатического артрита. Авторы предположили, что генотип *CCR2* rs1799864*GA — независимый фактор риска развития псориатического артрита [71].

Развитие псориатического артрита у больных псориазом ассоциировано и с ОНП rs715285*G (A>G), расположенным на хромосоме 5q31 между генами *CSF2* и *P4HA2* (отношение шансов — 1,25) [72]. Ген *CSF2* кодирует гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). ГМ-КСФ способствует развитию воспалительной реакции, являясь ключевым цитокином, передающим активирующий сигнал от лимфоцитов к тканевым мононуклеарным фагоцитам [73, 74]. Ген *P4HA2* кодирует субъединицу пролил-4-гидроксилазы $\alpha 2$, которая участвует в регуляции биосинтеза и формировании депозитов коллагена [75]. P4HA2 индуцирует ремоделирование внеклеточного матрикса в условиях гипоксии [76–78].

Риск развития псориатического артрита может повышаться в случае носительства некоторых вариантов генов иммуноглобулин-подобного рецептора киллерных клеток (KIR). Ig-подобные рецепторы натуральных киллеров кодируются высокополигенным и полиморфным локусом на хромосоме 19q13.4 в пределах 1 Mb комплекса рецепторов лейкоцитов [79]. Идентифицировано 14 экспрессируемых генов *KIR*: *KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DL4*, *KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5*, *KIR3DL1*, *KIR3DL2*, *KIR3DS1*, *KIR3DL3* и *KIR2DL5*. Известно также два псевдогена *KIR* (*2DP* и *3DP*) [80].

Функционирование NK-клеток регулируется балансом между активирующими KIR и ингибирующими KIR. NK-клетки поддерживаются в состоянии покоя ингибирующими KIR, которыми являются рецепторы с длинными цитоплазматическими доменами. Рецепторы KIR с короткими цитоплазматическими доменами передают активирующие сигналы. Лигандами рецепторов KIR являются классические молекулы HLA класса I главного комплекса гистосовместимости, и их связывание запускает один из важных механизмов врожденного иммунитета — активацию естественных киллеров и NK-T-клеток. Взаимодействие комплекса генов *KIR* с разными аллельными вариантами и различными аллелями HLA неодинаково, что может обуславливать степень предрасположенности к воспалительным заболеваниям [81]. Показано, что активация KIR связана с псориатическим артритом [82, 83]. Развитию псориатического поражения суставов могут способствовать отдельные аллельные варианты гена *KIR*. Обнаружено, что частота встречаемости *KIR2DS1* увеличена у больных псориатическим артритом (54,7%) в сравнении с выборкой больных псориазом без псориатического артрита (37,2%) и здоровыми (33,3%); возможно, носительство этого варианта предрасполагает к псориатическому артриту [83]. Имеются данные, что носительство гена *KIR2DS2* ассоциировано с развитием псориатического артрита (отношение шансов — 1,25), но не с развитием псориаза. Кроме того, при сравнении генотипов больных псориатическим артритом и псориазом была выявлена ассоциация между носительством гена *KIR2DS2* и развитием псориатического артрита (отношение шансов — 1,34), что свидетельствует о специфичности ассоциации с *KIR2DS2* именно для поражения суставов, но не кожи [80]. Получены также данные, что *KIR2DS1* и/или *KIR2DS2* являются маркерами псориатического артрита только тогда, когда лиганды HLA для их гомологичных ингибирующих рецепторов, *KIR2DL1* и *KIR2DL2/3*, отсутствуют [80, 82].

В румынской популяции описана ассоциация псориатического артрита с полиморфизмами генов *ERAP1* и *ERAP2* [84]. Гены *ERAP1* и *ERAP2* кодируют аминокислотидазы 1 и 2 эндоплазматического ретикулума (*ERAP1* и *ERAP2*). Аминокислотидазы *ERAP1* и *ERAP2* — цинк-зависимые ферменты, которые распознают и обрабатывают разнообразные антигенные пептиды для формирования эпитопов с целью представления пептидов-антигенов молекулами MHC класса I (HLA-A, -B и -C) на поверхности антигенпрезентирующих клеток [85]. Поскольку аминокислотидазы *ERAP1* и *ERAP2* играют важную роль в процессинге пептидов-антигенов, презентруемых белками MHC класса I, предполагается, что различные варианты *ERAP* влияют на предрасположенность к заболеваниям у лиц, несущих только определенные аллели HLA [84].

Установлена значительно большая частота минорного аллеля rs2248374*A гена *ERAP2* у больных псориатическим артритом по сравнению с контролем (отношение шансов — 1,45). Носительство данного варианта наблюдалось значительно чаще у больных псориатическим артритом (81% случаев), чем в группе здоровых лиц (69% случаев) (отношение шансов — 1,99), что позволяет определить аллельный вариант A полиморфизма rs2248374 как фактор риска развития псориатического артрита [84]. Этот эффект наиболее выражен у пациентов с HLA-B27-негативным псориа-

тическим артритом. Соответственно, альтернативный вариант rs2248374*G, который характеризуется прекращением экспрессии белка *ERAP2* и наблюдался у 18,4% больных псориатическим артритом и у 31% лиц в контрольной группе, в которую включали лиц, не страдающих ревматическими заболеваниями и псориазом, был назван протективным в отношении псориатического поражения суставов. Аллель rs2248374*G ассоциируется с образованием укороченной мРНК *ERAP2*, которая быстро деградирует, что значительно уменьшает уровень экспрессии белков HLA класса I и ослабляет иммунный ответ [86].

При псориазе также существует ассоциация с полиморфизмом rs2248374 гена *ERAP2*. Однако при псориазе, в отличие от псориатического артрита, у варианта rs2248374*A и генотипа rs2248374AA обнаружен протективный, а не предрасполагающий эффект, причем протективный эффект проявлялся только у носителей *HLA-C*06:02*, особенно у пациентов с псориазом, дебютировавшим в молодом возрасте [87].

При оценке влияния полиморфизма rs2910686 гена *ERAP2* на развитие псориатического артрита было обнаружено, что носители основного аллеля T (генотипы TT и CT) реже встречались среди больных (77,3% случаев), чем среди здоровых лиц (87,7% случаев), что позволяет рассматривать эти генотипы как протективные [84]. Однако выраженность протективного эффекта генотипов TT и CT полиморфизма rs2910686 сочеталась со снижением частоты — HLA-B27 (отношение шансов — 0,41), причем в случае минорного варианта rs2910686*C риск развития HLA-B27-негативного псориатического артрита повышался (отношение шансов — 1,58).

Оценка влияния полиморфизмов гена *ERAP1* на развитие псориатического артрита показала, что оно характерно только для носителей HLA-B27. Минорный аллель rs30187*T гена *ERAP1* встречался у 52,9% больных HLA-B27-позитивным псориатическим артритом и значительно реже у лиц из группы HLA-B27-позитивного здорового контроля (29,2% случаев). Это позволило рассматривать минорный аллель rs30187*T как фактор риска развития HLA-B27-позитивного псориатического артрита (отношение шансов — 2,73). Носительство минорного аллеля rs27044*G гена *ERAP1* также значительно чаще встречалось у больных HLA-B27-позитивным псориатическим артритом (40% случаев), чем в группе HLA-B27-позитивного здорового контроля (24,5% случаев), что дало возможность считать аллель rs27044*G фактором риска развития псориатического артрита у носителей HLA-B27 [84]. Ассоциация полиморфизма rs27524 гена *ERAP1* с псориатическим артритом выявлена в китайской популяции, в то время как в выборке испанской популяции подобная ассоциация не обнаружена [38, 88].

С риском развития поражения суставов ассоциирован ОНП гена *B3GNT2* rs10865331 (G>A) [28]. К возникновению псориатического артрита, но не псориаза, предрасполагает носительство минорного аллеля rs10865331*A (отношение шансов — 1,39 в испанской популяции, 1,22 — в североамериканской) [28]. Имеются данные о значительном влиянии полиморфизма rs10865331*А на экспрессию гена *B3GNT2* [89]. Ген *B3GNT2* кодирует трансмембранный фермент бета-1,3-N-ацетилглюкозаминилтрансферазу 2 (beta3GnT2) или полилактозаминсинтазу, синтезирующую основную угле-

водную цепь гликопротеинов [90]. Тем самым ген *B3GNT2* участвует в метаболизме гликозаминогликанов — линейных отрицательно заряженных олигосахаридов, которые содержат гиалуроновую кислоту, хондроитина сульфат и кератана сульфат [91]. Гликозаминогликаны — важный компонент протеогликанов и основной компонент хряща, основной ткани-мишени воспалительной деструкции при псориатическом артрите [92, 93]. Предполагается, что деградация хряща при псориатическом артрите может быть вызвана нарушениями метаболизма гликозаминогликанов, который не изменяется при других артритах, таких как ревматоидный артрит [28]. В моделях *in vitro* показано, что при воздействии провоспалительных цитокинов развивался неконтролируемый протеолиз специфического для хряща протеогликана агрекана, что приводило к повреждению хряща в суставе [94]. В экспериментах также показано существование опосредованного гликозаминогликанами механизма разрушения хряща, который обусловлен деградацией гиалуроновой кислоты хондроцитами [95]. Получены также данные о влиянии гена *B3GNT2* на развитие воспалительной реакции. В экспериментах с нокаутными мышами было показано, что в отсутствие экспрессии гена *B3gnt2* происходила избыточная активация макрофагов, Т- и В-лимфоцитов [90, 96].

На предрасположенность к развитию псориатического артрита влияет полиморфный вариант rs35667974 (A>G) гена *IFIH1*. Описана протективная роль аллеля rs35667974*G (отношение шансов — 0,47), характеризующегося миссенс-мутацией с заменой в полипептидной цепи белка изолейцина на валин [97].

Ген *IFIH1* кодирует цитоплазматическую РНК-хеликазу, которая распознает вирусную РНК, что приводит к активации двух сигнальных путей. В результате активации сигнального пути транскрипционного фактора NF-κB стимулируется синтез ряда провоспалительных цитокинов, второй сигнальный путь запускается через адапторный белок TRAF3 и протеинкиназу TBK1 с последующей активацией двух транскрипционных факторов IRF3 и IRF7, индуцирующих синтез интерферонов бета и альфа соответственно [98–100]. Предполагается, что протективный эффект полиморфизма *IFIH1*, наблюдаемый при псориатическом артрите, обусловлен потерей при этом варианте функционального фенотипа, при котором продукция или активность *IFIH1* снижается [97].

R. Pollock и соавт. (2015) при анализе экспрессии ряда генов показали, что биомаркерами развития псориатического артрита могут быть также полиморфизмы генов *NOTCH2NL*, *HAT1*, *CXCL10* и *SETD2* [101]. *NOTCH2NL* кодирует белок NOTCH2NL — гомолог NOTCH2 (NOTCH2 N-terminal-like (N2N)), который активируется белком RANKL и способствует образованию остеокластов из макрофагов костного мозга [102, 103]. Обнаружена положительная корреляция уровня экспрессии *NOTCH2NL* с количеством припухших суставов у больных псориатическим артритом. Ген *SETD2* участвует в процессах модификации хроматина. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем его экспрессии и значением скорости оседания эритроцитов [101]. Кроме того, предложено в качестве маркеров развития псориатического артрита у больных псориазом рассматривать гены *HAT1*, кодирующий гистоновую ацетилтрансферазу 1 (*HAT1*),

и *CXCL10* (Chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (IP-10)), кодирующий хемокин *CXCL10* [101].

Заключение

Таким образом, результаты исследований, проводившихся с применением генотипирования и полногеномных исследований ассоциаций, позволили выявить генетические полиморфизмы, с которыми ассоциирован риск развития псориатического артрита в значительно большей степени, чем риск развития псориаза.

Среди генов, с полиморфизмами которых ассоциировано развитие псориатического артрита, описаны гены с различными функциями. Гены *IL23R*, *IL12B*, *TNFAIP3*, *PPARG*, *FBXL19*, *IFIH1* и предположительно *CXCL10*, кодирующие белки, которые принимают участие в регуляции сигнальных путей *IL23/Th17* и *TNF-α/NF-κB*, ассоциированы с развитием и поддержанием воспалительной реакции при псориатическом артрите. Некоторые гены, с полиморфизмами которых ассоциируется развитие псориатического артрита, определяют выраженность развивающейся воспалительной реакции. К этим генам относятся *PTPN22*, который ассоциирован с активацией Т-клеточного рецептора, *CCR2*, кодирующий фактор хемотаксиса моноцитов, Т-лимфоцитов памяти и дендритных клеток в очаги воспаления *CCL2*, *IL13*, продукт которого подавляет Th1-иммунные реакции, *CSF2*, с активностью которого связана активация мононуклеарных фагоцитов в очагах поражения. С развитием псориатического артрита также ассоциируются аллельные варианты генов, влияющие на функционирование белков системы HLA (*KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *ERAP1* и *ERAP2*). Имеются гены (*B3GNT2* и предположительно *NOTCH2NL*), влияние которых на предрасположенность к псориатическому поражению суставов определяется их эффектом на метаболизм костной или хрящевой ткани. Описаны также гены, которые могут быть ассоциированы с развитием псориатического артрита, но роль которых в патогенезе псориатического артрита еще не определена, например *HAT1*, кодирующей гистоновую ацетилтрансферазу 1.

Влияние ассоциации определенных генетических полиморфизмов с развитием псориатического артрита, но не псориазом позволяет прогнозировать развитие поражения суставов у больных псориазом. Оценивая влияние генетических полиморфизмов на предрасположенность к псориатическому артриту, следует учитывать, что оно может быть противоположным. Риск развития поражения суставов у больных псориазом при носительстве определенных генетических полиморфизмов может как увеличиваться, так и уменьшаться, если генетический полиморфизм ассоциирован с его снижением.

Различная частота встречаемости аллелей, способствующих развитию заболевания в различных этнических популяциях, делает полученные результаты актуальными в отношении лишь тех популяций, для которых получены данные. Поэтому проведение исследований генетической предрасположенности к развитию псориатического артрита у больных псориазом необходимо в отношении различных популяций. В случаях, когда дизайн исследования предполагает сравнение частоты носительства аллелей генов в группах больных псориатическим артритом и псориазом, возможны ошибки, вызванные включением в группу больных псориазом пациентов, у которых еще не развился

псориазический артрит. Для минимизации ошибок такого рода в группу больных псориазом включают пациентов, у которых поражение кожи не сопровождается признаками псориазического артрита на протяжении не менее чем 10 лет [104].

Несмотря на установление ассоциации аллельных вариантов полиморфизмов определенных генов с развитием псориазического артрита, практически все такие генетические маркеры характеризуются низким

или невысоким отношением шансов. Необходимо проведение дальнейших исследований на крупных выборках пациентов. Поскольку мультифакториальная природа псориазического артрита очевидна, использование новых биоинформатических подходов анализа полнотомных ассоциаций может выявить сочетанное влияние ряда геномных регионов, повысив уровень отношения шансов и улучшая показатели прогнозирования развития заболевания [105, 106]. ■

Литература/References

- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251–265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
- Talotta R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Masala IF. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to pharmacologic management. *Pharmacol Res*. 2019;148:104394. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104394
- Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):35–43. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.008
- Szczerkowska-Dobosz A, Krasowska D, Bartosińska J, Stawczyk-Macieja M, Walczak A, Owczarczyk-Saczonek A, et al. Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(5):625–634. doi: 10.5114/ada.2020.100478
- Chimenti MS, Triggianese P, De Martino E, Conigliaro P, Fonti GL, Sunzini F, et al. An update on pathogenesis of psoriatic arthritis and potential therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(8):823–836. doi: 10.1080/1744666X.2019.1627876
- Belasco J, Wei N. Psoriatic arthritis: what is happening at the joint? *Rheumatol Ther*. 2019;6:305–315. doi: 10.1007/s40744-019-0159-1
- Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+ CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1272–1281. doi: 10.1002/art.38376
- Tateiwa D, Yoshikawa H, Kaito T. Cartilage and bone destruction in arthritis: pathogenesis and treatment strategy: a literature review. *Cells*. 2019;8(8):818. doi: 10.3390/cells8080818
- Soare A, Weber S, Maul L, Rauber S, Gheorghiu AM, Lubner M, et al. Cutting edge: homeostasis of innate lymphoid cells is imbalanced in psoriatic arthritis. *J Immunol*. 2018;200(4):1249–1254. doi: 10.4049/jimmunol.1700596
- Agnesi F, Amrami KK, Frigo CA, Kaufman KR. Comparison of cartilage thickness with radiologic grade of knee osteoarthritis. *Skeletal Radiol*. 2008;37(7):639–643. doi: 10.1007/s00256-008-0483-y
- Bartosińska J, Michalak-Stoma A, Juszkiewicz-Borowiec M, Kowal M, Chodorowska G. The assessment of selected bone and cartilage biomarkers in psoriatic patients from Poland. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:194535. doi: 10.1155/2015/194535
- Yamashita T, Yao Z, Li F, Zhang Q, Badell IR, Schwarz EM, et al. NF- κ B p50 and p52 regulate receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) and tumor necrosis factor-induced osteoclast precursor differentiation by activating c-Fos and NFATc1. *J Biol Chem*. 2007;282(25):18245–18253. doi: 10.1074/jbc.M610701200
- Sukhov A, Adamopoulos IE, Mavroukakis E. Interactions of the immune system with skin and bone tissue in psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(1):87–99. doi: 10.1007/s12016-016-8529-8
- Nedeva IR, Vitale M, Elson A, Hoyland JA, Bella J. Role of OSCAR signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:641162. doi: 10.3389/fcell.2021.641162
- Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):66–75. doi: 10.1097/BOR.0000000000000232
- Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini review: new treatments in psoriatic arthritis. Focus on the IL-23/17 axis. *Front Pharmacol*. 2019;10:872. doi: 10.3389/fphar.2019.00872
- Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориазический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
- Belinchón I, Salgado-Boquete L, López-Ferrer A, Ferran M, Coto-Segura P, Rivera R, et al. Dermatologists' role in the early diagnosis of psoriatic arthritis: Expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(10):835–846. doi: 10.1016/j.ad.2020.06.004
- McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(6):778–783. doi: 10.1093/rheumatology/keg217
- Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA): an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127–141.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl. 2):ii14–ii17. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinturé-Eguren T, Lypez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):68–70. doi: 10.1136/ard.62.1.68
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460–1468. doi: 10.1093/rheumatology/keg384
- Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Telemán A, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5-year follow-up: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2110–2117. doi: 10.3899/jrheum.150165

25. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045–1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
26. Hile G, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. Recent genetic advances in innate immunity of psoriatic arthritis. *Clin Immunol*. 2020;214:108405. doi: 10.1016/j.clim.2020.108405
27. Loft ND, Skov L, Rasmussen MK, Gniadecki R, Dam TN, Brandslund I, et al. Genetic polymorphisms associated with psoriasis and development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192010. doi: 10.1371/journal.pone.0192010
28. Aterido A, Cañete JD, Tornero J, Ferrándiz C, Pinto JA, Gratacós J, et al. Genetic variation at the glycosaminoglycan metabolism pathway contributes to the risk of psoriatic arthritis but not psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:214158. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214158
29. Zhang XY, Zhang HJ, Zhang Y, Fu YJ, He J, Zhu LP, et al. Identification and expression analysis of alternatively spliced isoforms of human interleukin-23 receptor gene in normal lymphoid cells and selected tumor cells. *Immunogenetics*. 2006;57(12):934–943. doi: 10.1007/s00251-005-0067-0
30. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002;168(11):5699–5708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699
31. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *Am J Hum Genet*. 2015;97(6):816–836. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.10.019
32. Budu-Aggrey A, Bowes J, Loehr S, Uebe S, Zervou MI, Helliwell P, et al. Replication of a distinct psoriatic arthritis risk variant at the IL23R locus. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1417–1418. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209290
33. Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 2012;61(10):1149–1154. doi: 10.1007/s00011-012-0509-8
34. Zwiers A, Kraal L, van de Pouw Kraan TC, Wurdinger T, Bouma G, Kraal G. Cutting edge: a variant of the IL-23R gene associated with inflammatory bowel disease induces loss of microRNA regulation and enhanced protein production. *J Immunol*. 2012;188(4):1573–1577. doi: 10.4049/jimmunol.1101494
35. Loures MAR, Alves HV, de Moraes AG, Santos TDS, Lara FF, Neves JSF, et al. Association of TNF, IL12, and IL23 gene polymorphisms and psoriatic arthritis: meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(3):303–313. doi: 10.1080/1744666X.2019.1564039
36. Sivanesan D, Beauchamp C, Quinou C, Lee J, Lesage S, Chemtob S, et al. IL23R (interleukin 23 receptor) variants protective against inflammatory bowel diseases (IBD) display loss of function due to impaired protein stability and intracellular trafficking. *J Biol Chem*. 2016;291(16):8673–8685. doi: 10.1074/jbc.M116.715870
37. Abdo AI, Tye GJ. Interleukin 23 and autoimmune diseases: current and possible future therapies. *Inflamm Res*. 2020;69(5):463–480. doi: 10.1007/s00011-020-01339-9
38. Yang Q, Liu H, Qu L, Fu X, Yu Y, Yu G, et al. Investigation of 20 non-HLA (human leucocyte antigen) psoriasis susceptibility loci in Chinese patients with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1060–1065. doi: 10.1111/bjd.12142
39. Wu Y, He X, Huang N, Yu J, Shao B. A20: a master regulator of arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):220. doi: 10.1186/s13075-020-02281-1
40. Martens A, van Loo G. A20 at the crossroads of cell death, inflammation, and autoimmunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020;12(1):a036418. doi: 10.1101/cshperspect.a036418
41. Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol*. 2014;35(1):22–31. doi: 10.1016/j.it.2013.10.005
42. Shembade N, Ma A, Harhaj EW. Inhibition of NF-kappaB signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes. *Science*. 2010;327(5969):1135–1139. doi: 10.1126/science.1182364
43. Wertz IE, O'Rourke KM, Zhou H, Eby M, Aravind L, Seshagiri S, et al. De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF-kappaB signaling. *Nature*. 2004;430(7000):694–699. doi: 10.1038/nature02794
44. Shembade N, Harhaj EW. Regulation of NF-kappaB signaling by the A20 deubiquitinase. *Cell Mol Immunol*. 2012;9(2):123–130. doi: 10.1038/cmi.2011.59
45. Lee EG, Boone DL, Chai S, Libby SL, Chien M, Lodolce JP, et al. Failure to regulate TNF-induced NF-kappaB and cell death responses in A20-deficient mice. *Science*. 2000;289(5488):2350–2354. doi: 10.1126/science.289.5488.2350
46. Matmati M, Jacques P, Maelfait J, Verheugen E, Kool M, Sze M, et al. A20 (TNFAIP3) deficiency in myeloid cells triggers erosive polyarthritis resembling rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2011;43(9):908–912. doi: 10.1038/ng.874
47. Cloutier JF, Veillette A. Cooperative inhibition of T-cell antigen receptor signaling by a complex between a kinase and a phosphatase. *J Exp Med*. 1999;189(1):111–121. doi: 10.1084/jem.189.1.111
48. Gjörlöf-Wingren A, Saxena M, Williams S, Hammi D, Mustelin T. Characterization of TCR-induced receptor-proximal signaling events negatively regulated by the protein tyrosine phosphatase PEP. *Eur J Immunol*. 1999;29(12):3845–3854. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199912)29:12<3845::AID-IMMU3845>3.0.CO;2-U
49. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(10):602–611. doi: 10.1038/nrrheum.2014.109
50. Rawlings DJ, Dai X, Buckner JH. The role of PTPN22 risk variant in the development of autoimmunity: finding common ground between mouse and human. *J Immunol*. 2015;194(7):2977–2984. doi: 10.4049/jimmunol.1403034
51. Juneblad K, Johansson M, Rantapää-Dahlqvist S, Alenius GM. Association between the PTPN22 +1858 C/T polymorphism and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R45. doi: 10.1186/ar3284
52. Bowes J, Loehr S, Budu-Aggrey A, Uebe S, Bruce IN, Feletar M, et al. PTPN22 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis but not psoriasis: evidence for a further PsA-specific risk locus. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1882–1885. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207187
53. Tabata Y, Hershey GK. IL-13 receptor isoforms: breaking through the complexity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(5):338–345. doi: 10.1007/s11882-007-0051-x
54. Spadaro A, Rinaldi T, Riccieri V, Valesini G, Taccari E. Interleukin 13 in synovial fluid and serum of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(2):174–176. doi: 10.1136/ard.61.2.174
55. Hart PH, Ahern MJ, Smith MD, Finlay-Jones JJ. Regulatory effects of IL-13 on synovial fluid macrophages and blood monocytes from patients with inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol*. 1995;99(3):331–337. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb05554.x
56. Szodoray P, Alex P, Chappell-Woodward CM, Madland TM, Knowlton N, Dozmorov I, et al. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):417–425. doi: 10.1093/rheumatology/kel306
57. Bessis N, Boissier MC, Ferrara P, Blankenstein T, Fradelizi D, Fournier C. Attenuation of collagen-induced arthritis in mice by treatment with vector cells engineered to secrete interleukin-13. *Eur J Immunol*. 1996;26(10):2399–2403. doi: 10.1002/eji.1830261020
58. Eder L, Chandran V, Pellett F, Pollock R, Shanmugarajah S, Rosen CF, et al. IL13 gene polymorphism is a marker for psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1594–1598. doi: 10.1136/ard.2010.147421

59. Bowes J, Eyre S, Flynn E, Ho P, Salah S, Warren RB, et al. Evidence to support IL-13 as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1016–1019. doi: 10.1136/ard.2010.143123
60. Duffin KC, Freeny IC, Schrodi SJ, Wong B, Feng BJ, Soltani-Arabshahi R, et al. Association between IL13 polymorphisms and psoriatic arthritis is modified by smoking. *J Invest Dermatol*. 2009;129(12):2777–2783. doi: 10.1038/jid.2009.169
61. Butt C, Gladman D, Rahman P. PPAR-gamma gene polymorphisms and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1631–1633.
62. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998;391(6662):82–86. doi: 10.1038/34184
63. Keshamouni VG, Arenberg DA, Reddy RC, Newstead MJ, Anthwal S, Standiford TJ. PPAR-gamma activation inhibits angiogenesis by blocking ELR+CXC chemokine production in non-small cell lung cancer. *Neoplasia*. 2005;7(3):294–301. doi: 10.1593/neo.04601
64. Bowes J, Ho P, Flynn E, Salah S, McHugh N, FitzGerald O, et al. Investigation of IL1, VEGF, PPARG and MEFV genes in psoriatic arthritis susceptibility. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):313–314. doi: 10.1136/ard.2011.154690
65. Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, Ding J, Tejasvi T, Gudjonsson JE, Li Y, et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(11):1000–1004. doi: 10.1038/ng.693
66. Charo IF, Myers SJ, Herman A, Franci C, Connolly AJ, Coughlin SR. Molecular cloning and functional expression of two monocyte chemoattractant protein 1 receptors reveals alternative splicing of the carboxyl-terminal tails. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(7):2752–2756. doi: 10.1073/pnas.91.7.2752
67. Sozzani S, Luini W, Borsatti A, Polentarutti N, Zhou D, Piemonti L, et al. Receptor expression and responsiveness of human dendritic cells to a defined set of CC and CXC chemokines. *J Immunol*. 1997;159(4):1993–2000
68. Weber KS, Nelson PJ, Gröne HJ, Weber C. Expression of CCR2 by endothelial cells: implications for MCP-1 mediated wound injury repair and in vivo inflammatory activation of endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(9):2085–2093. doi: 10.1161/01.atv.19.9.2085
69. Zheng Y, Qin L, Zacarias NV, de Vries H, Han GW, Gustavsson M, Dabros M, et al. Structure of CC chemokine receptor 2 with orthosteric and allosteric antagonists. *Nature*. 2016;540(7633):458–461. doi: 10.1038/nature20605
70. Scholten DJ, Canals M, Maussang D, Roumen L, Smit MJ, Wijtmans M, et al. Pharmacological modulation of chemokine receptor function. *Br J Pharmacol*. 2012;165(6):1617–1643. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01551.x
71. Soto-Sánchez J, Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Coto E, Díaz M, Rodríguez I, et al. Genetic variation at the CCR5/CCR2 gene cluster and risk of psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine*. 2010;50(2):114–116. doi: 10.1016/j.cyto.2010.01.006
72. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, Uebe S, Steel K, Hebert HL, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun*. 2015;6:6046. doi: 10.1038/ncomms7046
73. Becher B, Tugues S, Greter M. GM-CSF: from growth factor to central mediator of tissue inflammation. *Immunity*. 2016;45(5):963–973. doi: 10.1016/j.immuni.2016.10.026
74. Komuczki J, Tuzlak S, Friebel E, Hartwig T, Spath S, Rosenstiel P, et al. Fate-mapping of GM-CSF expression identifies a discrete subset of inflammation-driving T helper cells regulated by cytokines IL-23 and IL-1 β . *Immunity*. 2019;50(5):1289–1304.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.04.006
75. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, the key enzymes of collagen biosynthesis. *Matrix Biol*. 2003;22(1):15–24. doi: 10.1016/s0945-053x(03)00006-4
76. Aro E, Khatri R, Gerard-O'Riley R. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) but not HIF-2 is essential for hypoxic induction of collagen prolyl 4-hydroxylases in primary newborn mouse epiphyseal growth plate chondrocytes. *J Biol Chem*. 2012;287(44):37134–37144. doi: 10.1074/jbc.M112.352872
77. Gilkes DM, Bajpai S, Chaturvedi P, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. *J Biol Chem*. 2013;288(15):10819–10829. doi: 10.1074/jbc.M112.442939
78. Fähring M, Mrowka R, Steege A, Nebrich G, Perlewitz A, Persson PB, et al. Translational control of collagen prolyl 4-hydroxylase- α (I) gene expression under hypoxia. *J Biol Chem*. 2006;281(36):26089–26101. doi: 10.1074/jbc.M604939200
79. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:225–274. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115526
80. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Pollock RA, Gladman DD. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):233–239. doi: 10.1093/rheumatology/ket296
81. Kulkarni S, Martin MP, Carrington M. The Yin and Yang of HLA and KIR in human disease. *Semin Immunol*. 2008;20(6):343–352. doi: 10.1016/j.smim.2008.06.003
82. Martin MP, Nelson G, Lee JH, Pellett F, Gao X, Wade J, et al. Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol*. 2002;169(6):2818–2822. doi: 10.4049/jimmunol.169.6.2818
83. Williams F, Meenagh A, Sleator C, Cook D, Fernandez-Vina M, Bowcock AM, et al. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor gene KIR2DS1 is associated with psoriatic arthritis. *Hum Immunol*. 2005;66(7):836–841. doi: 10.1016/j.humimm.2005.04.005
84. Popa OM, Cherciu M, Cherciu LI, Dutescu MI, Bojinca M, Bojinca V, et al. ERAP1 and ERAP2 gene variations influence the risk of psoriatic arthritis in Romanian population. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(Suppl 1):123–129. doi: 10.1007/s00005-016-0444-4
85. Mpakali A, Giastas P, Mathioudakis N, Mavridis IM, Saridakis E, Stratikos E. Structural basis for antigenic peptide recognition and processing by endoplasmic reticulum (ER) aminopeptidase 2. *J Biol Chem*. 2015;290(43):26021–26032. doi: 10.1074/jbc.M115.685909
86. Andrés AM, Dennis MY, Kretschmar WW, Cannons JL, Lee-Lin SQ, Hurlb B, et al. Balancing selection maintains a form of ERAP2 that undergoes nonsense-mediated decay and affects antigen presentation. *PLoS Genet*. 2010;6(10):e1001157. doi: 10.1371/journal.pgen.1001157
87. Wiśniewski A, Matusiak Ł, Szczerkowska-Dobosz A, Nowak I, Łuszczek W, Kuśnierczyk P. The association of ERAP1 and ERAP2 single nucleotide polymorphisms and their haplotypes with psoriasis vulgaris is dependent on the presence or absence of the HLA-C*06:02 allele and age at disease onset. *Hum Immunol*. 2018;79(2):109–116. doi: 10.1016/j.humimm.2017.11.010
88. Julià A, Tortosa R, Hernanz JM, Cañete JD, Fonseca E, Ferrándiz C, et al. Risk variants for psoriasisvulgaris in a large case-control collection and association with clinical subphenotypes. *Hum Mol Genet*. 2012;21(20):4549–4557. doi: 10.1093/hmg/dds29
89. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet*. 2013;45:580–585. doi: 10.1038/ng.2653
90. Togayachi A, Kozono Y, Kuno A, Ohkura T, Sato T, Hirabayashi J, et al. Beta3GnT2 (B3GNT2), a major polyactosaminesynthase: analysis of B3GNT2-deficient mice. *Methods Enzymol*. 2010;479:185–204. doi: 10.1016/S0076-6879(10)79011-X
91. Gulati K, Poluri KM. Mechanistic and therapeutic overview of glycosaminoglycans: the unsung heroes of biomolecular signaling. *Glycoconj J*. 2016;33(1):1–17. doi: 10.1007/s10719-015-9642-2
92. Schett G, Coates LC, Ash ZR, Finzel S, Conaghan PG. Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis:

traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(Suppl1):S4. doi: 10.1186/1478-6354-13-S1-S4

93. Caterson B, Flannery CR, Hughes CE, Little CB. Mechanisms involved in cartilage proteoglycan catabolism. *Matrix Biol.* 2000;19(4):333–344. doi: 10.1016/S0945-053X(00)00078-0

94. Arner EC, Hughes CE, Decicco CP, Caterson B, Tortorella MD. Cytokine-induced cartilage proteoglycan degradation is mediated by aggrecanase. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(3):214–228. doi: 10.1053/joca.1998.0114

95. Sugimoto K, Iizawa T, Harada H, Yamada K, Katsumata M, Takahashi M. Cartilage degradation independent of MMP/aggrecanases. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(12):1006–1014. doi: 10.1016/j.joca.2004.09.003

96. Togayachi A, Kozono Y, Ishida H, Abe S, Suzuki N, Tsunoda Y, et al. Polylysosamine on glycoproteins influences basal levels of lymphocyte and macrophage activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(40):15829–15834. doi: 10.1073/pnas.0707426104

97. Budu-Aggrey A, Bowes J, Stuart PE, Zawistowski M, Tsoi LC, Nair R, et al. A rare coding allele in IFIH1 is protective for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1321–1324. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210592

98. Nejentsev S, Walker N, Riches D, Egholm M, Todd JA. Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science.* 2009;324(5925):387–389. doi: 10.1126/science.1167728

99. Goubau D, Deddouche S, Reis e Sousa C. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity.* 2013;38 (5):855–869. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.007

100. Rice GI, Del Toro Duany Y, Jenkinson EM, Forte GM, Anderson BH, Ariado G, et al. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat. Genet.* 2014;46(5):503–509. doi: 10.1038/ng.2933

101. Pollock RA, Abji F, Liang K, Chandran V, Pellett FJ, Virtanen C, et al. Gene expression differences between psoriasis patients with and without inflammatory arthritis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(2):620–623. doi: 10.1038/jid.2014.414

102. Duan Z, Li FQ, Wechsler J. A novel notch protein, N2N, targeted by neutrophil elastase and implicated in hereditary neutropenia. *Mol Cell Biol.* 2004;24(1):58–70. doi: 10.1128/MCB.24.1.58-70.2004

103. Fukushima H, Nakao A, Okamoto F, Shin M, Kajiyama H, Sakano S, et al. The association of Notch2 and NF-kappaB accelerates RANKL-induced osteoclastogenesis. *Mol Cell Biol.* 2008;28(20):6402–6412. doi: 10.1128/MCB.00299-08

104. Rahmati S, Tsoi L, O' Rielly D, Chandran V, Rahman P. Complexities in genetics of psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(4):10. doi: 10.1007/s11926-020-0886-x

105. Carvalho AL, Hedrich CM. The molecular pathophysiology of psoriatic arthritis — The complex interplay between genetic predisposition, epigenetics factors, and the microbiome. *Front Mol Biosci.* 2021;8:662047. doi: 10.3389/fmolb.2021.662047

106. Patrick MT, Stuart PE, Raja K, Gudjonsson JE, Tejasvi T, Yang J, et al. Genetic signature to provide robust risk assessment of psoriatic arthritis development in psoriasis patients. *Nat Commun.* 2018;9(1):4178. doi: 10.1038/s41467-018-06672-6

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — А.Э. Карамова; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — В.В. Чикин; анализ литературы, сбор и обработка материала, подготовка текста статьи — Д.А. Вербенко; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — Л.Ф. Знаменская; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — О.Г. Артамонова.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, had read and approved the final version before publication.

Concept and design of the study, final approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov; concept and design of the study and preparation the text — Arfenya E. Karamova; analysis of literary data, collection and processing of material, preparation of the text — Vadim V. Chikin; analysis of literary data, collection and processing of material, preparation the text — Dmitry A. Verbenko; concept and design of the study and preparation the text — Lyudmila F. Znamenskaya; analysis of literary data, collection and processing of material, text writing — Olga G. Artamonova.

Информация об авторах

***Артамонова Ольга Григорьевна** — младший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, Москва, улица Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Чикин Вадим Викторович — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Вербенко Дмитрий Анатольевич — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Знаменская Людмила Федоровна — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znami@cnikvi.ru

Information about the authors

***Olga G. Artamonova** — junior research associate; address: 3 bld. 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Arfena E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Vadim V. Chikin — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Dmitry A. Verbenko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Lyudmila F. Znamenskaya — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 02.07.2021

Принята к публикации: 05.08.2021

Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 02.07.2021

Accepted: 05.08.2021

Published: 15.08.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1258>

К вопросу о классификации васкулитов кожи

© Самцов А.В.¹, Хайрутдинов В.Р.^{1*}, Соколовский Е.В.², Кохан М.М.³, Белоусова И.Э.¹, Олисова О.Ю.⁴, Грабовская О.В.⁴, Бакулев А.Л.⁵, Карамова А.Э.⁶

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

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

³ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии

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

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

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

⁵ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

410000, Россия, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137

⁶ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии

107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В настоящее время единой общепринятой терминологии и классификации васкулитов и сосудистых нарушений кожи нет. В отечественной дерматовенерологии существуют различные подходы к классификации васкулитов кожи – поражения сосудов классифицируют по клиническим признакам, этиологии и патогенезу. Значительные трудности вызывает отсутствие единой терминологии, четких диагностических критериев васкулитов и существование большого количества дублирующих названий, среди которых много эпонимических терминов. Данный вопрос является одним из наиболее сложных, запутанных и дискуссионных не только в дерматовенерологии, но и в других дисциплинах.

Современные принципы диагностики васкулитов кожи базируются на интегральной оценке данных анамнеза заболевания, клинической картины, лабораторных и инструментальных методов обследования. С целью стандартизации определений и диагностических критериев для обсуждения предлагается объединенная рабочая классификация сосудистых поражений, в основу которой положен этиопатогенетический принцип.

Ключевые слова: васкулиты кожи, классификация васкулитов, алгоритм диагностики васкулитов.

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., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М., Белоусова И.Э., Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Бакулев А.Л., Карамова А.Э. К вопросу о классификации васкулитов кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):48–59. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1258>

Revisiting the question of cutaneous vasculitis classification

© Alexey V. Samtsov¹, Vladislav R. Khairutdinov^{1*}, Evgeny V. Sokolovskiy², Muza M. Kokhan³, Irena E. Belousova¹, Olga Yu. Olisova⁴, Olga V. Grabovskaya⁴, Andrey L. Bakulev⁵, Arfenya E. Karamova⁶

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str., 6–8, 194044, Saint Petersburg, Russia

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

³ Ural Scientific Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology
Shcherbakova str., 8, 620076, Ekaterinburg, Russia

⁴ Sechenov University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, 119991, Moscow, Russia

⁵ Saratov City Clinical Hospital № 2 named V.I. Razumovsky
Bolshaya Sadovaya str., 137, 410000, Saratov, Russia

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

Currently, there is no generally accepted terminology and classification of vasculitis and vascular cutaneous disorders. In Russia there are various approaches to the classification of cutaneous vasculitis – vascular lesions are classified according to clinical signs, etiology and pathogenesis. Significant difficulties are caused by the lack of a unified terminology, clear diagnostic criteria for vasculitis and the existence of a large number of duplicate names, among which there are many eponymous terms. This issue is one of the most complex, confusing and debatable not only in dermatovenereology, but also in other disciplines. Modern principles of diagnosis of cutaneous vasculitis are based on an integrated assessment of the data of the disease history, clinical picture, laboratory and instrumental methods of examination. For standardization of definitions and diagnostic criteria, it is necessary, first of all, to adopt a unified interdisciplinary classification of vasculitis, which will be based on the etiopathogenetic principle. The applied unified classification of cutaneous vasculitis is proposed for discussion.

Keywords: cutaneous vasculitis, classification of vasculitis, algorithm for diagnosing vasculitis.

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

Source of funding: the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

For citation: Samtsov AV, Khairutdinov VR, Sokolovskiy EV, Kokhan MM, Belousova IE, Olisova OYu, Grabovskaya OV, Bakulev AL, Karamova AE. Revisiting the question of cutaneous vasculitis classification. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):48–59. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1258>

■ Васкулиты кожи — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся воспалением стенки кровеносных сосудов кожи. Несмотря на многочисленные исследования по данному вопросу, проблема диагностики и терапии васкулитов кожи остается актуальной в современной дерматовенерологии. Значительные трудности вызывает отсутствие общепринятой классификации, единой терминологии и четких диагностических критериев васкулитов [1].

В отечественной дерматовенерологии в настоящее время существуют различные подходы к классификации васкулитов кожи — поражения сосудов классифицируют по клиническим признакам (морфологическим элементам кожной сыпи), этиологии и патогенезу. Дополнительную путаницу в понимании заболеваний вносит существование большого количества дублирующих названий васкулитов, среди которых много эпонимических терминов, содержащих по несколько фамилий (например, IgA-васкулит, син.: папулонекротический ангиит, аллергический ангиолит, некротический нодулярный дерматит Вертера — Вернера — Дюмлинга, папулонекротический дерматит Вертера — Дюмлинга). В то же время одним термином нередко называют совершенно разные васкулиты, отличающиеся прогнозом и терапевтической тактикой (например, диагноз геморрагический васкулит устанавливается клинически при наличии пальпируемой пурпуры, которая может наблюдаться при IgA-васкулите, всех ANCA-ассоциированных васкулитах, криоглобулинемическом васкулите, IgM/IgG-васкулите, васкулитах при системных заболеваниях, васкулите, ассоциированном со злокачественными заболеваниями и др.) [2, 3].

Создание клинически значимой и простой в использовании классификации васкулитов кожи, включающей клинические признаки, диаметр пораженных сосудов, патоморфологические и лабораторные данные, а также возможные этиологические факторы, — весьма актуальная на сегодняшний день цель, стоящая перед дерматовенерологами.

Трудности в создании единой классификации васкулитов кожи связаны с их многообразием, клиническим сходством, сложным процессом диагностики данной группы заболеваний. Для решения этой проблемы прежде всего необходимо сформулировать требования к ней. По-видимому, классификация должна быть:

- международной — нельзя присваивать существующим заболеваниям собственные названия;
- междисциплинарной — один васкулит — один диагноз, понятный врачам разных специальностей;
- иметь этиопатогенетический принцип построения — диагноз должен быть основой выбора терапевтической тактики;
- удобной для использования в практической деятельности.

Ранее предложенные классификации васкулитов кожи

Попытки создания различных классификаций васкулитов кожи регулярно осуществлялись по мере накопления сведений о данных заболеваниях. В разное время были созданы клинические, этиопатогенетические и патоморфологические классификации, которые учитывали первичные элементы кожной сыпи, размеры и глубину пораженных сосудов, иммунные нарушения, характер течения заболевания.

В 1961 г. болгарский дерматовенеролог Любен Попов создал классификацию, в основу которой был положен этиологический принцип. В этой классификации к васкулитам были отнесены такие заболевания, как узловатая эритема, токсический эпидермальный некролиз, сывороточная болезнь, мигрирующая эритема и др., при которых не происходит повреждения стенки сосудов кожи [4].

Классификация васкулитов (Л. Попов, 1961 г.)

1. Инфекционные:
 - пурпура Шенлейна — Геноха;
 - ангиодерматит Гужеро — Блюма;
 - трехсимптомная болезнь Гужеро — Дюперра.
2. Токсико-аллергические, связанные с приемом сульфаниламидов, бутадиена, пирамидона, прокаина, йода и других лекарственных средств:
 - узловатая эритема;
 - токсические пурпуры;
 - токсикоаллергический острый некроэпидермолиз.
3. Анафилактические:
 - нодулярный васкулит Монтгомери, О'Лири и Баркера;
 - некоторые мигрирующие флебиты;
 - аллергический панваскулит Гаркави;
 - гранулематозный васкулит Руитера;
 - сывороточная болезнь.
4. Аутоиммунные:
 - узловатый панваскулит;
 - флебит Мондора;
 - мигрирующая эритема.
5. Аллергические васкулиты, развившиеся в результате солнечной радиации, лучистой энергии, метеорологических и температурных влияний.

Среди отечественных дерматовенерологов одними из первых были В.Я. Арутюнов и П.И. Големба (1964), предложившие достаточно подробную классификацию васкулитов, в которой учитывался калибр пораженных сосудов, были выделены поверхностные и глубокие васкулиты кожи, а также системные васкулиты с поражением кожи [5]. В 1975 г. Н.Е. Ярыгин разработал классификацию васкулитов, учитывающую выраженность иммунных нарушений (обратимые — острые и необратимые — хронические) и позволяющую осуществлять определенный выбор тактики лечения [6].

Значительный вклад в изучение сосудистых поражений кожи внесли член-корреспондент АМН СССР профессор С.Т. Павлов и действительный член АМН СССР профессор О.К. Шапошников, которые попытались систематизировать существующие классификации. Они представили свои результаты на Первой Всесоюзной конференции дерматовенерологов в Ленинграде в 1965 г. В данной классификации учитывалась глубина пораженных сосудов и клинико-морфологические особенности васкулитов [7].

Классификация аллергических васкулитов кожи (по С.Т. Павлову и О.К. Шапошникову, 1966 г.)

1. Поверхностные аллергические васкулиты:
 1. Геморрагический васкулит (геморрагический капилляротоксикоз).
 2. Геморрагический лейкокластический микробид.
 3. Узелковый некротический васкулит.
 4. Аллергический ангиолит.
 5. Узелковый периартериит (м. б. глубокие сосудистые поражения).

II. Глубокие аллергические васкулиты:

1. Острая узловатая эритема.
2. Хроническая узловатая эритема, включающая три клинических варианта:
 - обычная форма или подулярный васкулит Монгомери, О'Лири и Баркера;
 - мигрирующая узловатая эритема;
 - подострый мигрирующий гиподермит Вилановы и Пиноля.

С.Т. Павлов и О.К. Шапошников рассматривали аллергические васкулиты как одно из проявлений ангиопатий — обратимых изменений сосудистой стенки, обусловленных ее физико-химическими нарушениями. В группу ангиопатий также были включены гемосидерозы (пигментно-пурпурозные дерматозы) [7].

Классификация сосудистых заболеваний кожи (по С.Т. Павлову и О.К. Шапошникову, 1974 г.)

1. Ангионеврозы:
 - 1.1 Болезнь Рейно и синдром Рейно.
 - 1.2 «Мертвый» палец.
 - 1.3 Акроцианоз.
 - 1.4 Livedo reticularis.
 - 1.5 Ознобление.
 - 1.6 Эритроцианоз голеней (асфиктический симметричный отек голеней).
 - 1.7 Розацеа.
2. Ангиопатии:
 - 2.1 Крапивница.
 - 2.2 Аллергические васкулиты.
 - 2.3 Сосудистые дистрофии инфекционно-токсического происхождения.
 - 2.4 Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением системы крови.
 - 2.5 Геморрагически-пигментные дерматозы (гемосидерозы).
3. Ангиоорганопатии:
 - 3.1 Облитерирующий эндартериит.
 - 3.2 Диабетическая ангиоорганопатия.
 - 3.3 Гипертонические язвы.
 - 3.4 Livedo racemosa.
 - 3.5 Тромбофлебит.
 - 3.6 Варикозный симптомокомплекс.
 - 3.7 Липоидный некробиоз.
 - 3.8 Хронический дискообразный гранулематоз Miescher-Leder.
4. Сосудистые новообразования.

В классификации С.Т. Павлова и О.К. Шапошниковой с учетом современных представлений о васкулитах необходимо выделить следующие недостатки: в настоящее время количество васкулитов кожи стало существенно больше, чем было предложено авторами; лейкоцитокластический васкулит рассматривается как патоморфологический паттерн, а не самостоятельное заболевание и встречается при многих васкулитах; острая и узловатая эритема не относится к васкулитам — это воспаление септ гиподермы без первичного поражения сосудов; узелкового некротического васкулита и аллергического артериолита не существует, вместо этих клинических форм появились различные ANCA-ассоциированные и иммунокомплексные васкулиты [1, 3].

Для практических целей в 1984 г. профессором О.Л. Ивановым была предложена рабочая классификация ангиитов (васкулитов) кожи, которая была основана на клинических проявлениях, первичных

элементах сыпи и глубине расположения (и соответственно калибре) пораженных сосудов [8].

Классификация ангиитов (васкулитов) кожи (О.Л. Иванов, 1984 г.)

- I. Дермальные ангииты:
 1. Полиморфный дермальный ангиит (Синдром Гужеро — Дюперра. Артериолит Рюитера. Болезнь Гужеро — Рюитера. Некротизирующий васкулит. Лейкоцитокластический васкулит):
 - уртикарный тип (Уртикарный васкулит);
 - геморрагический тип (Геморрагический васкулит. Геморрагический лейкоцитокластический микробид Мишера — Шторка. Анафилактическая пурпура Шенлейна — Геноха. Геморрагический капилляротоксикоз);
 - папулонодулярный тип (Нодулярный дермальный аллергид Гужеро);
 - папулонекротический тип (Некротический нодулярный дерматит Вертера — Дюмлинга);
 - пустулезно-язвенный тип (Язвенный дерматит. Гангренозная пиодермия);
 - некротически-язвенный тип (Молниеносная пурпура);
 - полиморфный тип (Трехсимптомный синдром Гужеро — Дюперра. Полиморфно-нодулярный тип артериолита Рюитера).
 2. Хроническая пигментная пурпура (Геморрагически-пигментные дерматозы. Болезнь Шамберга — Майокки):
 - петехиальный тип (Стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга. Болезнь Шамберга);
 - телеангиэктатический тип (Телеангиэктатическая пурпура Майокки);
 - лихеноидный тип (Пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро — Блюма);
 - экзематоидный тип (Экзематоидная пурпура Дукаса — Капенатакиса).
 - II. Дермо-гиподермальные ангииты:
 1. Ливедоангиит (Кожная форма узелкового периартериита. Некротизирующий васкулит. Ливедо с узлами. Ливедо с изъязвлениями).
 - III. Гиподермальные ангииты:
 1. Узловатый ангиит: острая узловатая эритема:
 - хроническая узловатая эритема (Узловатый васкулит);
 - мигрирующая узловатая эритема (Вариабельный гиподермит Вилановы — Пиноля. Мигрирующая узловатая эритема Бефверстедта. Болезнь Вилановы).
 2. Узловато-язвенный ангиит (Нодулярный васкулит. Нетуберкулезная индуративная эритема).
- Рабочая классификация О.Л. Иванова удобна в практической работе дерматовенеролога и интуитивно понятна — по первичному морфологическому элементу сыпи выделяется самостоятельная форма васкулита: при папулах с некрозом — папулонекротический тип, при пустулах и язвах — язвенный тип и т. д. Но если рассмотреть данную классификацию с позиций научных знаний сегодняшнего дня, то *становится понятным, что она должна быть актуализирована*. Например, папулонекротический тип — это клиническое проявление ANCA-ассоциированных васкулитов (микроскопического полиангиита, гранулематоза с полиангиитом или эозинофильного гранулематоза с полиангиитом), IgA-васкулита, васкулита, ассоциированного с вирусным гепатитом В, лекарственно-индуцированного иммунокомплексного васкулита, лекарственно-индуцированного ANCA-ассоциированного васкулита, васкулита,

ассоциированного со злокачественными новообразованиями, или IgM/IgG васкулита. Тактика лечения каждого из перечисленных заболеваний имеет существенные отличия: при ANCA-ассоциированных васкулитах необходимы высокие дозы цитостатиков или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП); при IgA- и IgM/IgG-васкулитах применяют средние дозы системных кортикостероидов; терапия васкулита, ассоциированного с вирусным гепатитом В, должна включать противовирусные препараты, подавляющие репликацию вируса.

Сведения, которыми мы располагали в XX в., претерпели существенные изменения и дополнения. *То, что раньше называли пустулезно-язвенным типом, — сейчас это гангренозная пиодермия, которая входит в группу нейтрофильных дерматозов (при которых поражения сосудов вторичны). Острую узловатую эритему и ее хронические формы в настоящее время относят к септальным паникулитам без васкулита [9]. Вместо ливедо-васкулита (ангиита) описана ливедоидная васкулопатия — самостоятельное заболевание, имеющее клиническое сходство с васкулитами кожи, тогда как в основе васкулопатии лежит гиалинизирующий процесс в сосудах кожи с развитием микротромбоза [10, 11]. Пигментно-пурпурозные дерматозы (устар. — хроническая пигментная пурпура) — самостоятельная группа заболеваний кожи, характеризующаяся развитием невоспалительной пурпуры без васкулита. При гемосидерозах нет главного признака васкулита — воспаления стенки кровеносных сосудов кожи [12].*

В 1994 г. с целью решения проблемы стандартизованных терминов и определений васкулитов в г. Чапел-Хилл (Северная Каролина, США) был создан специальный комитет, включающий специалистов из шести стран — клиницистов (терапевтов, ревматологов, нефрологов, иммунологов) и патологоанатомов, имеющих наибольший опыт диагностики патологии сосудов. Этот комитет осуществил попытку достижения консенсуса по названиям некоторых наиболее распространенных форм васкулитов и ввел международную номенклатуру (Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, 1994) [13].

Современная классификация васкулитов

В последующий период произошел существенный прогресс в изучении васкулитов, появилась тенденция к сокращению использования эпонимов в медицинской терминологии. В 2012 г. состоялся второй пересмотр номенклатуры, согласованной на консенсусной конференции Чапел-Хилл (Chapel Hill Consensus Conference-2012 — СНСС-2012). Были введены новые названия, добавлены категории васкулитов. Принятая терминология и определения различных типов васкулитов получили широкое междисциплинарное и международное признание и используются в настоящее время. Номенклатура СНСС-2012 основана на размере пораженных сосудов (с учетом структуры и функции) и механизме развития васкулита [14].

Недостатком номенклатуры СНСС-2012 является отсутствие диагностических критериев васкулитов. Васкулиты кожи вынесены в раздел «Органоспецифические васкулиты — васкулиты одного органа». При этом необходимо отметить, что поражение кожи может наблюдаться практически при всех видах васкулитов, что затрудняет использование данной номенклатуры дерматовенерологами. Рабочая группа Европейской

академии дерматологии и венерологии в 2018 г. дополнила существующую номенклатуру СНСС-2012 приложением по дерматовенерологии (D-СНСС), содержащим стандартизованные названия и определения многих васкулитов кожи (табл. 1). Это приложение явилось основой для разработки диагностических критериев васкулитов кожи. Согласно номенклатуре D-СНСС изолированное поражение кожи может наблюдаться как при органоспецифических васкулитах, так и при системных васкулитах с преимущественным поражением кожи. Также сосуды кожи могут вовлекаться в воспалительный процесс при системных васкулитах с полиорганный симптоматикой [14, 15].

Объединенная рабочая классификация васкулитов РОДВК

Рабочая группа Комитета по классификациям РОДВК разработала (в 2020–2021 гг.) объединенную рабочую классификацию васкулитов, дополнив номенклатуру D-СНСС клиническими, патоморфологическими и иммунологическими данными (табл. 2).

Основным принципом диагностики дерматозов, в том числе васкулитов кожи, в настоящее время является комплексная оценка данных анамнеза заболевания, клинической картины, лабораторных и инструментальных методов обследования. При отсутствии результатов иммунологических тестов, гистологического и непрямого иммуногистохимического исследования кожи дерматовенеролог может ограничиться только общим диагнозом «васкулит кожи». Отсутствие полноценного обследования пациентов с патологией сосудов и назначения симптоматической и/или патогенетической (тем более!) терапии на основании исключительно данных клинической картины приводит нередко к диагностическим ошибкам, отсрочке установления верного диагноза и развитию заболевания по неблагоприятно-му сценарию.

Исходя из предложенной объединенной рабочей классификации васкулитов мы рекомендуем в практической работе использовать разработанный пошаговый алгоритм диагностики васкулитов кожи, изложенный на рис. 1, 2, что облегчает диагностический процесс. Вместе с тем мы хотели бы подчеркнуть, что сама диагностика васкулитов кожи остается сложной и объемной, нередко междисциплинарной работой, правильный результат которой не может быть получен без своевременного гистологического исследования кожи, которое для точной диагностики васкулитов должно проводиться обязательно и на как можно более раннем этапе, *до назначения терапии глюкокортикоидными или цитостатиками.*

Несколько десятилетий назад для системной терапии васкулитов можно было использовать только системные ГКС и цитостатики. В настоящее время существует значительный выбор современных системных иммуносупрессивных лекарственных препаратов, список которых постоянно расширяется. Уже накоплен определенный опыт их применения в лечении васкулитов — ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, этанерсепт), ингибиторы IL-1b/IL-1 рецептора (анакинра, канакинумаб), анти-CD20 (ритуксимаб), антагонисты рецептора IL-6 (тоцилизумаб), ингибиторы IgE (омализумаб).

В обозримом будущем терапия тяжелых форм васкулитов кожи должна становиться более таргетной.

Таблица 1. Варианты вовлечения сосудов кожи, согласно номенклатуре васкулитов международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл 2012 – CHCC-2012)
 Table 1. Variants for the involvement of skin vessels, according to the nomenclature of vasculitis of the international consensus conference (Chapel Hill 2012 — CHCC-2012)

Категория	Варианты поражения кожи:	
	проявление системного васкулита	системный васкулит с преимущественным поражением кожи или органоспецифический васкулит кожи
Васкулиты сосудов крупного диаметра:		
Артериит Такаясу Гигантоклеточный артериит	Нет Редко	Нет Нет
Васкулиты сосудов среднего диаметра:		
Узелковый периартериит Болезнь Kawasaki	Да Нет	Да Нет
Васкулиты сосудов малого диаметра: <i>ANCA-ассоциированные васкулиты:</i>		
Микроскопический полиангиит Грануломатоз с полиангиитом (болезнь Вегенера) Эозинофильный грануломатоз с полиангиитом (болезнь Чарга — Стросса)	Да Да Да	Да Да Да
Иммунокомплексные васкулиты:		
Болезнь с образованием антител к базальной мембране клубочков (анти-GBM болезнь, устар. синдром Гудпасчера) Криоглобулинемический васкулит IgA-васкулит (болезнь Шенлейн — Геноха) Гипокомплементарный уртикарный васкулит (анти-C1q васкулит)	Нет Да Да Да	Нет Да Да Да
Васкулит с переменным поражением сосудов:		
Болезнь Бехчета Синдром Когана	Да Редко	Да Нет
Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями:		
Волчаночный васкулит Ревматоидный артрит Васкулит при саркоидозе Васкулит при других системных заболеваниях	Да Да Да Да	Да Да Да Да
Васкулиты с установленной (вероятной) этиологией:		
Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусным гепатитом С Васкулит, ассоциированный с вирусным гепатитом В Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит Лекарственно-индуцированный ANCA-ассоциированный васкулит Септический васкулит Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями	Да Да Да Да Да Да	Да Да Да Да Да Да
Органоспецифические васкулиты – васкулиты одного органа (номенклатура CHCC-2012 дополнена):		
IgM/IgG васкулит Узловатый васкулит (индуративная эритема Базена) Эритема возвышающаяся стойкая Гипергаммаглобулинемический пятнистый васкулит (гиперглобулинемическая пурпура Вальденстрема) Нормокомплементарный уртикарный васкулит	Нет Нет Нет Нет Нет	Да Да Да Да Да

Комментарии: согласно номенклатуре Чапел-Хилл 2012 г. различение сосудов малого и среднего диаметра проводится на основе их структуры и функции, а не диаметра. К сосудам малого диаметра относятся интрапаренхимальные малые артерии, артериолы, капилляры, венулы и малые вены, в то время как сосуды среднего диаметра включают магистральные артерии и вены, а также их начальные ветви.

Comments: according to the 2012 Chapel Hill Consensus Conference, small and medium vessels are distinguished on the basis of their structure and function, not diameter. Intraparenchymal small arteries, arterioles, capillaries, venules and small veins are directed to small-diameter vessels, while medium-diameter vessels include the main arteries and veins, as well as their initial branches.

Таблица 2. Объединенная рабочая классификация васкулитов РОДВК
Table 2. Applied unified classification of cutaneous vasculitis RSDVC

Категория	Название (шифр МКБ X) [шифр МКБ XI]	Проявления на коже	Основные патоморфологические проявления	Дополнительные диагностические методы	
I. Васкулиты сосудов крупного диаметра	Неспецифический аортоартериит (M31.4) [4A44.1]	Нет	—		
	Гигантоклеточный артериит (M31.6) [4A44.2]	Нет	—	Определение в крови аутоантител к клеткам сосудистого эндотелия, ферритину	
II. Васкулиты сосудов среднего диаметра	Узелковый периартериит (M30.0) [4A44.4]	Ретикулярное ливедо, папулы, узлы, кровоточащие язвы, петехии, эритема, пузыри с геморрагическим содержимым (верхние и нижние конечности, лицо, шея)	Поражение артерий и артериол в подкожной клетчатке, вены не затрагиваются; воспаление не распространяется на адвентицию артерий	Биопсия кожи. Выявление инфекционных заболеваний, очагов хронической инфекции	
	Болезнь Kawasaki (M30.3) [4A44.5]	Нет	—		
III. Васкулиты сосудов малого диаметра: А — ANCA-ассоциированные васкулиты; В — иммунокомплексные васкулиты	А. Микроскопический полиангиит (M31.7) [4A44.A0]	Петехии, пальпируемая пурпура, ливедо ретикулярное, папулы с некрозом, узлы, очаговые некрозы (инфаркты) кожи, язвенно-некротические изменения слизистой оболочки полости рта и носа (преимущественная локализация: верхние и нижние конечности, чаще в области крупных суставов)	Поражение всех кровеносных сосудов кожи малого диаметра (артериолы, капилляры, вены), часто с лейкоцитоклазией, не встречаются отложения иммунных комплексов. Часто в процесс воспаления вовлекаются подкожные сосуды, включая артерии. Отсутствует грануломатозное воспаление в коже или других органах		
	А. Гранулематоз с полиангиитом (M31.3) [4A44.A1]		Поражение сосудов кожи малого диаметра (артериолы, капилляры, вены), но в сопровождении гранулематозного инфильтрата	Биопсия кожи. Выявление в крови аутоантител: anti-PR3 ANCA, anti-MPO pANCA	
	А. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (M30.1) [4A44.A2]		Периваскулярные эозинофильные инфильтраты в сочетании с проявлениями васкулита — от нейтрофильного лейкоцитокластического варианта (без выраженной лейкоцитоклазии) с обилием эозинофилов до васкулита артериол, малых артерий или вен. Внесосудистые изменения в виде диффузных интерстициальных инфильтратов в дерме, содержащих многочисленные эозинофилы)		
	В. Болезнь с образованием антител к базальной мембране клубочков (M31.0) [МКБ5 — исключено из МКБ]	Нет	—		
	В. Криоглобулинемический васкулит [4A44.90]	Петехии, пальпируемая пурпура, изъязвления (участки кожи, подвергающиеся воздействию низкой температуры: кисти, стопы, уши, нос, щеки, возможны также проявления на нижних конечностях)	Лейкоцитокластический васкулит посткапиллярных венул (реже малых вен и артериол) с отложением депозитов из криоглобулинов в пораженных сосудах		Биопсия кожи. Выявление в крови криоглобулинов II и III типа
В. IgA-васкулит (D69.0) [4A44.92]	Петехии, пальпируемая пурпура, папулы с некрозом, пузыри с геморрагическим содержимым (нижние конечности — голени, стопы, реже — туловище и верхние конечности). Характерны стойкие волдыри с зудом	Лейкоцитокластический васкулит посткапиллярных венул (реже артериол и малых вен кожи). При прямой иммунофлуоресценции выявляются IgA1, образующие депозиты в стенке кровеносных сосудов		Биопсия кожи. Коагулограмма. Определение уровней ЦИК, иммуноглобулинов, криоглобулинов и компонентов системы комплемента, уровней фактора Виллебранда, тромбомодулина в плазме крови. Выявление в крови аутоантител к клеткам сосудистого эндотелия	

Категория	Название (шифр МКБ X) [шифр МКБ XI]	Проявления на коже	Основные патоморфологические проявления	Дополнительные диагностические методы
	В. Гипокомплементный уртикарный васкулит (M31.8) [4A44.91]	Волдыри, петехии, сетчатое ливедо. Волдыри существуют более 24 часов	Фибриноидный некроз стенки посткапиллярных венул с периваскулярной лейкоцитоклазией и ограниченным отеком сосочкового слоя дермы. При прямой иммунофлуоресценции в сосудистой стенке выявляются депозиты компонентов комплемента и иммуноглобулинов	Биопсия кожи. Выявление в крови анти-C1q антител. Определение уровня компонентов комплемента в крови. С целью выявления тромбофилии — анализ полиморфизма в генах F2, F5, F7, F13, FGB, PAI-1, ITGA2, ITGB3 (риск развития тромбофилии) и MTHFR, MTRR, MTR (нарушения метаболизма фолатов)
IV. Васкулит с вариабельным поражением сосудов	Болезнь Бехчета, (M35.2) [4A62]	Акнеформные фолликулярные пустулы, нефолликулярные папуло-пустулезные высыпания, узлы, эрозии, язвы (верхние и нижние конечности, гениталии), возможны тромбозы поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, эрозии и язвы различных размеров, болезненные на слизистой оболочке полости рта	Поражение сосудов малого диаметра с отеком эндотелия и лейкоцитоклазией, иногда васкулит с фибриноидным некрозом. Тромбоз крупных сосудов развивается при васкулите vasa vasorum. Гистологическое исследование узлов в гиподерме выявляет лейкоцитокластический септальный васкулит с обилием гистиоцитов	Биопсия кожи. Положительный тест патергии. Выявление в крови аутоантител к клеткам сосудистого эндотелия
	Синдром Когана (H16.3)	Нет	—	—
V. Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями	Волчаночный васкулит (L93.2) [4A40.0Y]		Поражение сосудов малого диаметра, наиболее часто — посткапиллярных венул, но нередко в воспалительный процесс вовлекаются более крупные сосуды. Гистологическая картина обычно соответствует лейкоцитокластическому васкулиту	Биопсия кожи. Выявление в крови антинуклеарных антител
	Ревматоидный васкулит (M05.2) [4A44.Y]	Петехии, ретикулярное ливедо, папулы с некрозом (верхние и нижние конечности, туловище, лицо)	Спектр изменений — варианты от лейкоцитокластического васкулита посткапиллярных венул с депозитами IgM/IgG, реже — IgA, до васкулита артерий подкожной клетчатки (гистологическая картина панникулита). Иногда наблюдается воспаление мышечных артерий. Характерным признаком является частое формирование в дерме некробиотических палисадообразных гранулем	Биопсия кожи. Положительный ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
	Васкулит при саркоидозе (L95) [4A44.Y]		Изменения представлены патоморфологическим вариантом лейкоцитокластического или (реже) — грануломатозного васкулита	—
	Васкулит при других системных заболеваниях (L95)		—	—
VI. Васкулиты с установленной (вероятной) этиологией	Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит (L95) [4A85.030]	Петехии, пальпируемая пурпура, волдыри, папулы с некрозом, язвы (верхние и нижние конечности, туловище)	Лейкоцитокластический васкулит сосудов малого калибра	Биопсия кожи. Связь с приемом лекарственного препарата (статины, ингибиторы ФНО)
	Лекарственно-индуцированный ANCA-ассоциированный васкулит (L95) [4A85.03Y]	Петехии, пальпируемая пурпура, волдыри, папулы с некрозом, язвы (верхние и нижние конечности, туловище, лицо, полость рта)	Лейкоцитокластический васкулит сосудов малого калибра	Биопсия кожи. Связь с приемом лекарственного препарата. В крови выявляются ANCA, часто антитела к фосфолипидам
	Септический васкулит (L95) [4A44.Y]	Петехии, ретикулярное ливедо (верхние и нижние конечности, туловище, лицо)	Фибриноидный некроз стенок сосудов, м. б. лейкоцитоклазия, тромбированные сосуды, отек дермы, экстравазаты эритроцитов, пустулизация эпидермиса	Биопсия кожи. Положительный тест на прокальцитонин и др. маркеры сепсиса
	Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями (L95) [4A44.Y]	Петехии, пальпируемая пурпура, волдыри, папулы с некрозом, язвы (чаще нижние конечности)		Биопсия кожи. Обследование на злокачественные опухоли (чаще из лимфоидной ткани)

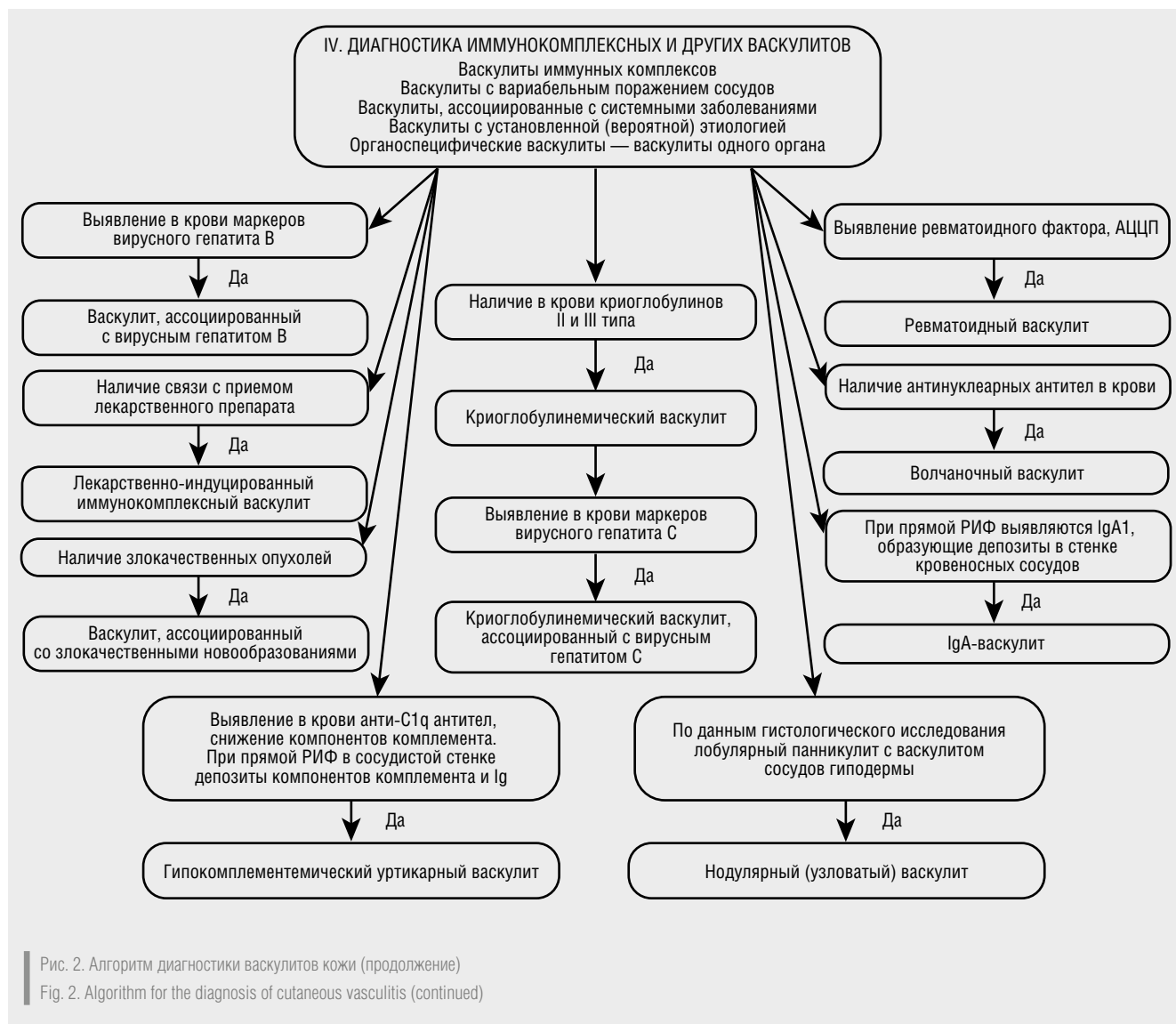
Категория	Название (шифр МКБ X) [шифр МКБ XI]	Проявления на коже	Основные патоморфологические проявления	Дополнительные диагностические методы
VII. Органоспецифические васкулиты — васкулиты одного органа	IgM/IgG васкулит (D69.0) [4A44.3]	Петехии, пальпируемая пурпура, папулы с некрозом, пузыри с геморрагическим содержимым (нижние конечности — голени, стопы, реже — туловище и верхние конечности)	Лейкоцитокластический васкулит посткапиллярных венул (реже артериол и малых вен кожи). При прямой иммунофлуоресценции выявляются IgM и IgG, образующие депозиты в стенке кровеносных сосудов	Биопсия кожи
	Нодулярный (узловатый) васкулит (A18.4) [EF40.2Y или 4A44.3]	Узлы, язвы (сгибательные поверхности голеней)	Лобулярный панникулит с васкулитом сосудов гиподермы. Патоморфологические изменения кожи могут включать коагуляционный и казеозный некроз, а также нейтрофильные, гранулематозные или лимфоцитарные инфильтраты	Биопсия кожи. Выявление инфекционных заболеваний, очагов хрон. инфекции
	Эритема возвышающаяся стойкая (L95.1) [4A44.3]	Папулы, бляшки, узлы, язвы (разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей, часто в проекции суставов)	На ранних стадиях развивается выраженный отек сосочковой дермы, смешанные периваскулярные инфильтраты, отложения фибрина в стенках сосудов, лейкоцитоклазия. Позже в периваскулярных инфильтратах увеличивается количество гистиоцитов, отмечается пролиферация веретенообразных клеток, развивается фиброз	Биопсия кожи
	Гипергаммаглобулинемический пятнистый васкулит (C88.0) [4B22]	Петехии (верхние и нижние конечности — голени, стопы)	Поражаются сосуды кожи малого диаметра. На их стенках обнаруживаются отложения иммуноглобулинов	Биопсия кожи
	Нормокплементемический уртикарный васкулит (L95) [EF40.10]	Волдыри, петехии, ретикулярное ливедо. Волдыри существуют более 24 часов	Фибриноидный некроз стенки посткапиллярных венул с периваскулярной лейкоцитоклазией и ограниченным отеком сосочкового слоя дермы. При прямой иммунофлуоресценции в сосудистой стенке выявляются депозиты компонентов комплемента и иммуноглобулинов	Биопсия кожи. Отсутствие в крови анти-C1q антител и снижения уровня компонентов комплемента в крови

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВАСКУЛИТОВ КОЖИ



Рис. 1. Алгоритм диагностики васкулитов кожи

Fig. 1. Algorithm for the diagnosis of cutaneous vasculitis



При этом возрастает роль *современной комплексной диагностики* васкулитов кожи и становится необходимым построение единого междисциплинарного подхода в понимании проблемы сосудистых поражений и использование единой классификации, в основу которой положен этиопатогенетический принцип.

Заключение

В результате обсуждения различных вариантов классификаций васкулитов рабочая группа Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенероло-

гии 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 ОКСО 3.31.08.32), при планировании и проведении научных исследований, при публикациях в научных медицинских журналах, при разработке Клинических рекомендаций «Объединенную рабочую классификацию васкулитов», изложенную в табл. 2 этой статьи. ■

Литература/References

1. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(2):171–184. doi: 10.1002/art.40375

2. Федотов В.П. Васкулиты кожи. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2007;1–4(10):175–193. [Fedotov VP. Cutaneous vasculitis. *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexopathology.* 2007;1–4(10):175–193 (In Russ.)]

3. Caproni M, Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(1):46–52. doi: 10.1097/BOR.0000000000000563
4. Попов Л. Синтетическая дерматология. София: Медицина и физкультура; 1961. С. 309. [Popov L. Synthetic dermatology. Sofia: Medicine and physical culture; 1961. P. 309 (In Russ.)]
5. Арутюнов В.Я., Големба П.И. Аллергические васкулиты кожи. М.: Медицина; 1966. 178 с. [Arutyunov VYa, Golemba PI. Allergic cutaneous vasculitis. Moscow: Medicina, 1966; P. 178 (In Russ.)]
6. Ярыгин Н.Е. Некоторые вопросы морфологии и классификации аллергических васкулитов. *Архив патологии*. 1975;37(1):45–52. [Yarygin NYe. Some questions of morphology and classification of allergic vasculitis. *Archive of pathology*. 1975;37(1):45–52 (In Russ.)]
7. Шапошников О.К., Деменкова Н.В. Сосудистые поражения кожи. Л.: Медицина, 1974; 204 с. [Shaposhnikov OK, Demenkova NV. Vascular cutaneous lesions. L.: Medicine; 1974. P. 204 (In Russ.)]
8. Иванов О.Л., Бабаян Р.С., Потекаев Н.С. К вопросу о терминологии и клинике васкулитов (ангиитов) кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1984;7:37–42. [Ivanov OL, Babayan RS, Potekaev NS. On the terminology and clinic of cutaneous vasculitis (angiitis). *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1984;7:37–42 (In Russ.)]
9. Wick MR. Panniculitis: A summary. *Wick MR. Semin Diagn Pathol*. 2017;34(3):261–272. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.004
10. Llamas-Velasco M, Alegría V, Santos-Briz Á, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Occlusive Nonvasculitic Vasculopathy. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(9):637–662. doi: 10.1097/DAD.0000000000000766
11. Georgesens C, Fox LP, Harp J. Retiform purpura: Workup and therapeutic considerations in select conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):799–816. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.113
12. Martínez Pallás I, Conejero Del Mazo R, Lezcano Biosca V. Pigmented Purpuric Dermatitis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(3):196–204. doi: 10.1016/j.ad.2019.02.013
13. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187–192. doi: 10.1002/art.1780370206
14. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1–11. doi: 10.1002/art.37715
15. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2018;70:171–184. doi: 10.1002/art.40375

Участие авторов: обоснование рукописи, анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — А.В. Самцов; поисково-аналитическая работа, обоснование рукописи, дизайн статьи, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — В.П. Хайрутдинов; анализ литературных данных, разработка концепции и дизайна, написание статьи, одобрение рукописи — Е.В. Соколовский; анализ литературных данных, разработка концепции и дизайна, прочтение, одобрение рукописи — М.М. Кохан; анализ литературных данных, прочтение, одобрение рукописи — И.Э. Белоусова, О.Ю. Олисова, О.В. Грабовская, А.Л. Бакулев, А.Э. Карамова.

Authors' participation: justification of the manuscript, literature analysis and interpretation, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Alexey V. Samtsov; search and analytical work, justification of the manuscript, design development, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Vladislav R. Khairutdinov; literature analysis, concept and design development, writing and approval of the article — Evgeny V. Sokolovskiy — literature analysis, concept and design development, reading and approving the article — Muza M. Kokhan; literature analysis, reading and approving the article — Irena E. Belousova, Olga Yu. Olishova, Olga V. Grabovskaya, Andrey L. Bakulev, Arfenya E. Karamova.

Информация об авторах

- *Хайрутдинов Владислав Ринатович** — д.м.н., доцент, адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2
Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru
- Соколовский Евгений Владиславович** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/000-0001-7610-6061>, eLibrary SPIN: 6807-7137, e-mail: s40@mail.ru
- Кохан Муза Михайловна** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>; eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.ru
- Белоусова Ирена Эдуардовна** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>; eLibrary SPIN: 6386-1117; e-mail: irena.belousova@mail.ru
- Олисова Ольга Юрьевна** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru
- Грабовская Ольга Валентиновна** — к.м.н.; eLibrary SPIN: 1843-1090; e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru
- Бакулев Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru
- Карамова Арфеня Эдуардовна** — к.м.н., доцент; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Information about the authors

***Vladislav R. Khairutdinov** — MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor; address: 2 Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru

Alexey V. Samtsov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Evgeny V. Sokolovskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/000-0001-7610-6061>, 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.ru

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

Olga Yu. Olisova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Olga V. Grabovskaya — MD, Cand. Sci. (Med.); eLibrary SPIN: 1843-1090; e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

Andrey L. Bakulev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 30.06.2021

Принята к публикации: 20.07.2021

Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 30.06.2021

Accepted: 20.07.2021

Published: 15.08.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1220>

Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи

© Альбанова В.И.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Старение кожи — сложный процесс, в котором принимают участие как внутренние (хроностарение), так и внешние (биологическое старение) факторы. Замедление пролиферативных и иммунных процессов в эпидермисе, уменьшение активности фибробластов и снижение васкуляризации дермы при хроностарении приводят к истончению, сухости, повышенной чувствительности, легкой ранимости кожи и поверхностным морщинам. Воздействие ультрафиолетовых лучей, поллютантов, климата, термических факторов обуславливает дезорганизацию кератиноцитов, усиленный меланогенез, дистрофию коллагена, солнечный эластоз, нарушение микроциркуляции. Основные признаки внешнего старения кожи — глубокие морщины, потеря тургора кожи, пигментация, телеангиэктазии, новообразования.

Среди наружных противозрастных средств ретиноиды занимают лидирующее место, так как устраняют основные признаки старения кожи. Из всей группы ретиноидов наиболее активны ретиноевые кислоты. Однако возможность раздражения кожи ограничивает их применение. Лекарственные и косметические средства с эфирами ретинола (ретинола пальмитатом) обладают минимальным раздражающим действием и могут использоваться как в профилактике старения кожи, так и в устранении его признаков. Пероральное применение изотретиноина в качестве средства против старения кожи нежелательно в связи с множеством возможных побочных эффектов и противопоказаний.

Ключевые слова: старение кожи, ретиноиды, третиноин, изотретиноин, ретинол.

Конфликт интересов: В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых Фармацевтическим научно-производственным предприятием АО «Ретиноиды».

Источник финансирования: поисково-аналитическая работа поддержана Фармацевтическим научно-производственным предприятием АО «Ретиноиды».

Для цитирования: Альбанова В.И. Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):60–70. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1220>

The role of local retinoids in eliminating signs of skin aging

© Vera I. Albanova

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after MF Vladimirov
Shepkina str., 61/2, bldg 1, 129110, Moscow, Russia

Skin aging is a complex process involving both internal (chronological aging) and external (biological aging) factors. Slowing down the proliferative and immune processes in the epidermis, reducing the activity of fibroblasts and vascularization of the dermis during chronological aging lead to thinning, dryness, hypersensitivity, vulnerability and superficial wrinkles. Exposure to ultraviolet rays, pollutants, climate, and thermal factors cause keratinocyte disorganization, enhanced melanogenesis, collagen dystrophy, solar elastosis, and disorder of microcirculation. The main signs of external skin aging are deep wrinkles, sagging, pigmentation, telangiectasia, skin neoplasms.

Among the local anti-aging agents, retinoids occupy a leading place, as they eliminate the main signs of skin aging. Of the entire group of retinoids, retinoic acids are the most active. However, the possibility of skin irritation limits their use. Therapeutic and cosmetic products with retinol esters (retinol palmitate) have a minimal irritating effect and can be used both for the prevention of skin aging and the elimination of its signs. Oral use of isotretinoin as an anti-aging agent is undesirable due to the many side effects and contraindications.

Keywords: skin aging, retinoids, tretinoin, isotretinoin, retinol.

Conflict of interest: Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC.

Source of funding: prospecting and analytical work supported by the Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids" JSC.

For citation: Albanova VI. The role of local retinoids in eliminating signs of skin aging. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(4):60–70. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1220>

Введение

Старение кожи — естественный процесс, в котором задействованы как внутренние, так и внешние факторы. От их сочетанного действия зависят скорость и степень выраженности старения кожи. Внутреннее (естественное) старение определяется генетической программой («биологическими часами»), наружное — различными воздействиями, среди которых основное влияние оказывает ультрафиолетовое облучение. Основные функции кожи постепенно угасают, а механизмы репарации оказываются несостоятельными.

Изменения кожи — наиболее очевидный признак старения организма. Не приводя к каким-либо функциональным нарушениям, возрастные изменения оказывают значительное влияние на эмоциональную сферу и качество жизни как мужчин, так и женщин. Стремление замедлить процесс старения и избавиться от его явных проявлений характерно для людей любого возраста и очень важно в социальном плане, особенно для женщин.

Цель обзора — обобщение и анализ имеющихся данных по старению кожи и возможности его коррекции с помощью наружных ретиноидов.

1. Основные признаки старения кожи и процессы, приводящие к их развитию

Первые видимые признаки старения появляются примерно с 25 лет, но существуют довольно значительные возрастные колебания в зависимости от возраста старения [1]. Выделяют три типа/варианта старения кожи — хронологический, биологический и видимый.

Хронологическое (внутреннее или естественное) старение кожи — неизбежный физиологический процесс. Чем дольше не заметны признаки старения кожи у родителей, тем дольше не стареет кожа у потомства. Имеют значение и расовые особенности. Так, морщины раньше появляются у женщин-европеек по сравнению с японскими женщинами [2]. На 10 лет позже начинают появляться морщины у китайок по сравнению с француженками, причем у азиаток старение лица наступает резко в 40–50 лет, а у европеек оно бывает постепенным [3]. Кроме того, у азиаток более выражены пигментные пятна [4]. Связанные с возрастом гормональные сдвиги, нарушения углеводного и жирового обмена также определяют выраженность хронологического старения. Дефицит эстрогенов и прогестерона обуславливает разрушение коллагена, атрофию эпидермиса и морщинистость кожи [5]. У женщин в постменопаузе отмечается значительное уменьшение I и III типов коллагена, а также нарушение их соотношения по сравнению с женщинами в пременопаузе (материалом служили биоптаты необлучаемой солнцем кожи 18 и 14 женщин соответственно) [6]. Риск возникновения морщин на лице значительно возрастает с количеством выношенных беременностей и числом лет после наступления менопаузы, а прием препаратов менопаузальной гормональной терапии этот риск снижает (достоверные результаты обследования 186 корейских женщин) [7]. Процесс хронологического старения связан прежде всего с механизмом укорочения длины теломер. С каждым делением клетки ДНК-полимераза не может реплицировать самый последний фрагмент нуклеотидов, поэтому теломеры укорачиваются. Когда теломеры становятся слишком короткими, транскрипция генов

становится невозможной и состарившаяся клетка умирает (апоптоз) [8]. Для кератиноцитов (КЦ) в культуре апоптоз наступает после 50–100 делений [9]. Среди других механизмов хроностарения — снижение возможности репарации ДНК, хромосомные аномалии, точечные мутации внеядерной митохондриальной ДНК, генетические мутации [10, 11].

Хроностарение кожи характеризуется 4 основными процессами: 1) снижением пролиферативных процессов в эпидермисе; 2) уменьшением активности фибробластов (Фбл) в отношении синтеза волокон и внеклеточного матрикса; 3) снижением васкуляризации дермы; 4) изменением иммунных процессов в коже.

Клеточному старению соответствует снижение пролиферативной способности КЦ, Фбл и меланоцитов, что подтверждается повышенной экспрессией в этих клетках маркера пролиферации лизосомальной β -галактозидазы [12]. Снижение пролиферации КЦ приводит к уменьшению их количества и истончению эпидермиса. Базальная мембрана также становится тоньше, ровнее, сглаживаются эпидермальные выросты, в результате уменьшается площадь обмена между дермой и эпидермисом, что еще больше ослабляет процесс пролиферации КЦ. В дерме уменьшается количество Фбл и веществ, которые ими вырабатываются, — коллагена, эластина, основного вещества дермы. Как КЦ, так и Фбл менее активно отвечают на ростовые факторы, коллагеновые и эластические волокна становятся редкими и рыхлыми. Из-за уменьшения синтеза Фбл основного вещества дермы, в том числе гиалуроновой кислоты, обладающей способностью связывать и удерживать молекулы воды, утрачивается увлажненность кожи. С возрастом уменьшается также количество рецепторов к гиалуроновой кислоте на поверхности клеток и усиливается ее разрушение [5].

Уменьшение количества и измененная морфология антиген-представляющих клеток эпидермиса (клетки Лангерганса и Гринштейна) свидетельствуют об ослаблении иммунного ответа на внешние стимулы. В дерме уменьшается количество тучных клеток, также участвующих в иммунном ответе. В сосочковом слое дермы уменьшается количество сосудов [13]. В коже практически перестает вырабатываться витамин D, что связывается с уменьшением субстрата (7-дегидрохолестерина) в КЦ и уменьшением количества самих КЦ [14].

Истончение эпидермиса (как мальпигиевого слоя, так и рогового) влечет за собой нарушение эпидермального барьера, усиление трансэпидермальной потери воды и снижение противостояния внешним влияниям. Кожа становится тонкой, сухой и чувствительной, склонной к покраснению. Утрата эпидермальных выростов ведет к хрупкости, легкой ранимости. Через тонкий эпидермис просвечивают мелкие сосуды кожи, наблюдается изменение цвета кожи на более темный и красный, что особенно заметно у мужчин [13]. Уменьшению количества коллагеновых и эластических волокон соответствуют потеря упругости и поверхностные морщины, снижению активности Фбл — замедление заживления, меланоцитоз — потеря ровной окраски кожи, сокращению количества антиген-представляющих клеток — легкая раздражимость и появление непереносимости наружных средств.

Биологическое (внешнее) старение кожи. Лишь 25–30% всего груза старения обусловлено генетиче-

скими факторами [10]. Процесс биологического старения связан преимущественно с факторами, действующими на кожу извне:

- свет (ультрафиолетовый, инфракрасный и видимый спектры);
- климатические влияния (холод, ветер, влажность и сухость воздуха);
- недостаточное или некачественное питание;
- термические факторы (жаркий климат, профессиональные факторы);
- загрязнение воздуха (сигаретный дым, выхлопные газы, профессиональные факторы);
- контакт с химическими веществами.

Однако такие факторы, как стрессы, хронические заболевания, нарушения сна, курение, также имеют большое значение, причем сочетанное действие различных факторов дает их усиление. Кроме того, одни и те же факторы по-разному и с разной скоростью влияют на старение разных клеток и тканей даже в пределах одного организма, отсюда гипотеза «мозаичности старения» [15]. Люди одного и того же хронологического возраста могут иметь разный биологический возраст. Такие расхождения заставляют искать биомаркеры старения [16]. Апоптоз клеток связан с воспалительными заболеваниями, при которых клетки делятся быстрее и укорочение теломер также происходит быстрее. Другие механизмы включают: образование реактивных форм кислорода (Reactive Oxygen Species, ROS), повреждающих митохондриальную ДНК и вызывающих продукцию матриксных металлопротеиназ (Matrix Metalloproteinases, MMPs), разрушающих внеклеточный матрикс; мутацию p53 — транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл и выполняющего функцию супрессора образования злокачественных опухолей, вследствие чего стимулируется развитие различных новообразований [11].

Наиболее значимым в процессах старения кожи является воздействие ультрафиолетового облучения (УФО), в связи с чем внешнее старение кожи чаще называют фотостарением, а термины «фотоповреждение» (дерматогелиоз) и «фотостарение» используются как синонимы [17]. Степень и тип фотостарения связаны с фототипом и расовой принадлежностью. УФ-А и УФ-В легко преодолевают эпидермальный барьер, проникая в эпидермис и дерму, где они вступают во взаимодействие с эндогенными хромофорами и фотосенсибилизаторами. В результате образуются реактивные формы кислорода (ROS), повреждающие ДНК, белки и липиды, вызывающие мутации теломер, старение или гибель клеток [18].

Биологический ответ на УФО в виде фотостарения, иммуносупрессии и канцерогенеза является отсроченным и хроническим [19]. Разработано несколько моделей, на которых показано, что субтоксические дозы УФО вызывают старение как Фбл, так и КЦ [19]. Мутации в стволовых клетках затрагивают онкогены типа Ras и супрессоры опухолей типа p53, что может инициировать развитие плоскоклеточного рака. Стареющие Фбл производят преимущественно MMPs, в частности MMP3, обладающую свойствами поддерживающей инвазию опухолевых клеток и обеспечивающей ангиогенез в опухоли [20], а также коллагеназы, желатиназы, стромелизин и эластазы, разрушающие коллагеновые и эластические волокна. Стареющие клетки экспрессируют связанный со старением секреторный фенотип,

что влечет за собой выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз [20].

Самыми значимыми процессами, которые вызывают формирование свободных радикалов в коже, выступают воспаление и УФО. Свободнорадикальная теория старения, опубликованная в 1956 г. Денхемом Харманом (Denham Harman), полагает, что реактивные формы кислорода инициируют изменения, связанные со старением. Супероксидные анионы вызывают повреждение ДНК, протеинов и липидов, а также реагируют с другими реактивными кислород/азотными соединениями, формируя высокоактивный пероксинитрит. Концентрация супероксидных анионов в стареющих Фбл увеличивается. Дефицит митохондриальной супероксиддисмутазы (антиоксидантного фермента, защищающего от ROS) способствует старению кожи [21].

С УФО и оксидативным стрессом связывается и инфламейджинг — хронический слабовыраженный воспалительный процесс в коже при ее старении [18]. Поврежденные УФО клетки со скоплением в них окисленных липидов распознаются системой комплемента с последующим воспалением, ведущим к активации макрофагов. Перегруженные липидами макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины и ROS, поддерживающие воспаление и разрушающие внеклеточный дермальный матрикс [18].

Поллютанты усиливают активность сальных желез, меланогенез, оксидативный стресс, выделяют озон. Изучение влияния на кожу связанного с транспортом загрязнения воздуха твердыми частицами и диоксидом азота показало, что количество лентиги на лице на 25% превышает его на закрытых участках тела, транспортное загрязнение вызывает также глубокие морщины [22]. Той же группой авторов было показано влияние на старение кожи копоти, производимой дизельными двигателями, а также тропосферного озона. Обнаружена ассоциация длительного воздействия озона с глубокими морщинами на лице путем когортного исследования 2013 белых мужчин и женщин в Германии. В то же время не было найдено связи воздействия озона с пигментными пятнами [23].

В эпидермисе, особенно в нижних отделах, при биологическом старении заметна дезорганизация КЦ. Она приводит к появлению чередования участков гиперкератоза и атрофии, расширению устьев сально-волосяных фолликулов и образованию в них роговых пробок, неравномерному скоплению меланина. Роговой слой утолщается за счет сниженного разрушения корнеодесмосом [10]. Экспрессия коллагена VII типа, скрепляющего базальную мембрану эпидермиса с дермой, снижена. Дерма утолщена, выявляются дезорганизация и снижение количества коллагеновых волокон. В нижней части дермы определяются отложения утолщенных, неправильно расположенных эластических волокон с участками их гомогенизации (солнечный эластоз), небольшие воспалительные инфильтраты вокруг измененных волокон. Гликозаминогликаны в дерме распределены неправильно (в зоне скопления эластических волокон вместо сосочкового слоя). В коже увеличивается количество реактивного кислорода и гидроксильных радикалов, снижается активность антиоксидантных ферментов. Количество капилляров, их функциональная активность, микроциркуляция, ангиогенез и сократительная способность сосудов снижены, выявляются расширенные извитые сосуды [8].

Изменения в эпидермисе приводят к огрубению и неравномерной окраске кожи, увеличению размера устьев сально-волосяных фолликулов и заполнению их роговыми пробками [14]; дистрофические изменения коллагена и эластических волокон с уменьшением количества внеклеточного матрикса — к уменьшению упругости и эластичности кожи, формированию глубоких морщин и кожных складок; снижение васкуляризации — к желтовато-сероватому оттенку кожи; расширение и извитость сосудов — к телеангиэктазиям; нарушение меланогенеза — к неравномерной пигментации и появлению солнечного лентиго. Снижение иммунной регуляции, повреждение ультрафиолетовым излучением ДНК и мутации имеют следствием развитие новообразований разных типов — от доброкачественных (себорейный кератоз, мягкие фибромы, акрохордоны, вишневые гемангиомы) до злокачественных (актинический кератоз, злокачественное лентиго, базально- и плоскоклеточный рак, меланома). Новообразования располагаются преимущественно на облучаемых солнцем участках кожи. Нарушение кровообращения вносит вклад в ранимость и замедление заживления в стареющей коже.

Явления фотостарения накладываются на хроностарение, что особенно заметно на открытых участках кожи. Ранее полагали, что фотостарение значительно больше влияет на состояние кожи, чем возрастные процессы, однако исследования показали, что генетические факторы имеют гораздо большее значение, чем можно предполагать [1, 25]. Обследование 332 пар монозиготных и 488 пар гетерозиготных близнецов показало, что с возрастом значимость генетических факторов уменьшается [25].

Для обоих типов старения характерны процессы гликирования — неферментативные реакции ковалентного связывания молекул глюкозы или фруктозы с белками, липидами или нуклеиновыми кислотами. Связывание конечных продуктов гликирования (КПГ) с рецепторами, которые есть во всех типах клеток кожи, активирует синтез митоген- и стресс-индуцированных протеинкиназ, транскрипционного фактора NF-κB (Nuclear Factor κB), что ведет к выработке провоспалительных цитокинов. Накопление КПГ зависит от интенсивности белкового обмена, поэтому длительно живущие белки (например, коллаген, обновление которого может достигать 10 лет) подвергаются изменениям КПГ наиболее интенсивно. Межмолекулярные сшивки коллагеновых волокон меняют их биохимические свойства, что ведет к снижению гибкости, делая их неустойчивыми к механическим воздействиям [26]. Гликированный коллаген резистентен к разрушению MMPs, поэтому с возрастом накапливается и не обновляется. КПГ находят также на эластических волокнах при УФ-индуцированном солнечном эластозе, что влечет за собой снижение эластичности и упругости кожи. В клетках существуют механизмы детоксикации КПГ, однако их экспрессия, в частности глиоксалазы 2 — фермента, гидролизующего промежуточные продукты гликирования, у пожилых людей снижена [27].

Видимый возраст не связан с патогенетическими механизмами старения, он во многом зависит от усилий косметологов, эстетистов и парикмахеров, рационального ухода за кожей, применения декоративной косметики, речи и выразительности мимики. В то же время видимый возраст представляет собой сумму

хронологического и биологического возраста. Старше выглядят курящие мужчины с низким индексом массы тела (ИМТ) и постоянно облучаемым солнцем лицом, женщины с низким ИМТ также выглядят старше [28]. Из всех признаков, определяющих видимый возраст, наиболее значимыми оказались наличие морщин, седых и редких волос и изменение контуров лица (перераспределение жировых отложений). В значительно меньшей степени видимый возраст зависит от нарушенной пигментации [1].

Таким образом, как хронологическое, так и биологическое старение связаны с основными морфогенетическими процессами в коже — пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом клеток эпидермиса и дермы. К наиболее важным молекулярным механизмам старения относятся укорочение теломера, окислительный стресс, снижение репарации ДНК, точечные мутации митохондриальной ДНК, повышение частоты хромосомных аномалий, мутации отдельных генов, гликирование, инфламейджинг [18, 29]. Клиническим проявлением старения кожи являются поверхностные и глубокие морщины, потеря тургора и эластичности, кожные складки, желтовато-серый оттенок и бледность кожи, телеангиэктазии, неравномерность пигментации, пигментные пятна и новообразования. Большая часть клинических проявлений не может считаться заболеванием и составляет скорее эстетическую проблему, в то время как такие признаки фотостарения, как новообразования (доброкачественные и злокачественные), представляют собой медицинскую проблему и требуют внимания специалиста.

2. Основные аспекты действия ретиноидов на кожу и возможности их использования при ее старении

Наиболее многообещающие средства борьбы со старением кожи топические ретиноиды — большая группа химических веществ, структурно и функционально близких к витамину А (ретинолу). Семейство ретиноидов включает витамин А (ретинол), его естественные метаболиты (ретиноальдегид, ретиноевые кислоты, эфиры ретинола), а также синтетические вещества с А-витаминной активностью (этретинат, ацитретин, адапален, тазаротен, бексаротен, селетиноид G, трифаротен).

Ретиноиды связываются с ядерными рецепторами и вызывают транскрипцию генов напрямую или после метаболических превращений. Все ретиноиды липофильны, легко преодолевают клеточную мембрану. Внутри клетки ретинол под влиянием ретинолдегидрогеназы превращается в ретиноаль, а ретиноаль под действием ретиноальдегидрогеназы — в ретиноевую кислоту (РК). Первая реакция обратима, вторая необратима. РК в клетке существует в виде трех изомеров — полностью транс-ретиноевая кислота (третриноин), 9-цис-ретиноевая и 13-цис-ретиноевая кислоты (изотретиноин), свободно переходящих друг в друга [30]. При избытке ретинола в клетке он запасается в виде эфиров и расходуется при недостатке. Основные тканевые эффекты ретиноидов опосредованы цитоплазматическими (Cellular Retinoic Acid Binding Protein, CRABP-I и CRABP-II) и ядерными рецепторами к ретиноевой кислоте (Retinoid Acid Receptors, RARs). Цитоплазматические рецепторы регулируют внутриклеточное перемещение РК, облегчая ее доступ к ядру и активируя ядерные рецепторы [31]. CRABP-I определяется в дер-

мальных меланоцитах, CRABP-II — преимущественно в супрабазальных КЦ и Фбл. В стареющей человеческой коже CRABP-II экспрессируется в значительно меньших количествах, чем в молодой. Экспериментальные исследования на мышах показали, что недостаток CRABP-II приводит к уменьшению пролиферативной активности КЦ и Фбл, способствует нарушению эпидермального барьера, изменяет сигнальный путь, связанный с трансформирующим фактором роста бета (Transforming Growth Factor beta, TGF β) с последующим сокращением синтеза коллагена фибробластами и усилением его деградации MMP [32]. Ядерные рецепторы (RARs) относятся к семейству ДНК-транскрипционных факторов наряду с рецепторами к стероидам, гормону щитовидной железы и витамину D. RARs включают 3 рецептора — альфа, бета и гамма (RAR α , RAR β и RAR γ), причем в эпидермисе в 90% в связи с РК участвует RAR γ . Рецепторы RARs работают только в паре, образуя гетеродимеры с другими рецепторами — Retinoid X Receptors (RXRs), также включающими альфа, бета и гамма (RXR α , RXR β и RXR γ), из которых в эпидермисе в 90% в связи участвуют RXR α . Комплекс гетеродимера связывается с участком ДНК, называемым «элементом ответа на ретиноевую кислоту» (Retinoic Acid Response Element, RARE), имеющим транскрипционную активность [30]. РК быстро разрушается ферментами из семейства цитохрома P450 (Cytochrome Protein, CYP26A1, CYP26B1 и CYP26C1), ее период полужизни всего примерно 1 час [33, 34] (рисунк).

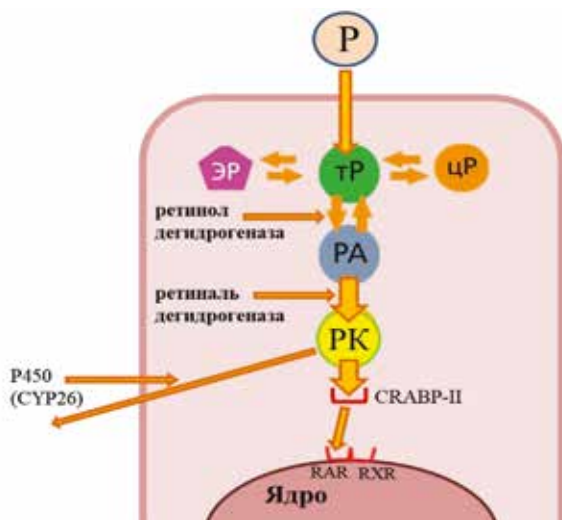


Рисунок. Ретинол (P) проникает через клеточную мембрану, в цитоплазме находится в виде цис- и транс изомеров (цР и тР), под влиянием ретинолдегидрогеназы превращается в ретиальдегид (PA, ретиаль), а затем под влиянием ретиальдегидрогеназы в ретиноевые кислоты (PK). PK связываются с цитоплазматическим рецептором CRABP-II, переносящим их к ядерным рецепторам RAR и RXR. Выведение PK из клетки происходит с участием P450 (CYP26), переводящим их в неактивные метаболиты. Избыток P, находящегося в клетке в виде двух изомеров, накапливается в форме эфиров (ЭР)

Figure. Retinol (P) penetrates the cell membrane, it is in the cytoplasm in the form of cis and trans isomers (цР and тР), under the influence of retinol dehydrogenase it is converted into retinaldehyde (PA, retinal), and then under the influence of retinaldehyde dehydrogenase into retinoic acids (PK). PK bind to the cytoplasmic receptor CRABP-II, which transports them to the nuclear receptors RAR and RXR. Excretion of PK from the cell occurs with the participation of P450 (CYP26), converting them into inactive metabolites. P excess, which is in the cell in the form of 2 isomers, accumulates in the form of ethers (ЭР)

Морфологические признаки действия ретиноидов на КЦ — утолщение эпидермиса, восстановление компактного рогового слоя, на меланоциты — блокада транспорта меланина в КЦ и уменьшение активности стимулированных УФО меланоцитов, на Фбл — увеличение количества гликозаминогликанов в дерме, синтеза коллагена и эластина, усиление васкуляризации и синтеза тканевых ингибиторов MMPs, сокращение синтеза MMPs.

Активно участвуя в процессах пролиферации, дифференцировки, образовании межклеточных связей, иммуномодуляции и противоопухолевой защиты, ретиноиды способны не только восстанавливать поврежденную УФ кожу, но и предотвращать фотостарение. А в последние годы появились данные, что им подвластно и хроностарение [35]. Ретиноиды ингибируют канцерогенез, подавляют предраковые изменения, опухолевый рост и инвазию за счет негеномной или неканонической активности РК, которая заключается в нетранскрипционной активации регуляторных белков и сигнальных путей, включая протеинкиназы, известные своим участием в канцерогенезе и опухолевой прогрессии [31, 36].

Связываясь с ядерными рецепторами, ретиноиды оказывают влияние на основные процессы, приводящие к старению кожи, что позволяет применять их как для профилактики, так и для устранения признаков старения.

3. Сравнительная оценка действия ретиноидов на основные признаки старения кожи

Из наружных ретиноидов против старения кожи могут использоваться третиноин, изотретиноин, ретиальдегид, ретинол, эфиры ретинола, адапален и тазаротен. Ретиноиды 4-го поколения (селетиноид G и трифаротен) до настоящего времени в этом аспекте не изучены.

Противовозрастная активность третиноина, естественного метаболита ретинола, замечена А. Клигманом и соавт. (1984 г.) и к настоящему времени наиболее изучена. Эффекты крема с третиноином 0,05%, по данным световой и электронной микроскопии, включали замещение атрофичного эпидермиса нормальным, устранение роговых отложений в устьях волосяных фолликулов, дисплазии и атипии КЦ, признаков актинического кератоза, равномерное распределение меланина, образование нового коллагена в сосочковом слое дермы и новых сосудов (ангиогенез). Физиологические параметры включали усиление кровотока, дермального клиренса, усиление трансэпидермальной потери воды, проницаемости и реактивности кожи [37]. В первые 3–4 мес. применения третиноина изменения касаются главным образом эпидермиса и заключаются в его утолщении и уплотнении рогового слоя [38]. Стимуляция пролиферации КЦ связывается со специфическим эпидермальным c-Jun транскрипционным фактором [39]. В дерме активируются сигнальные пути фактора роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor, CTGF) и TGF- β и подавляется Smad7, ингибирующий этот путь в Фбл [39]. Показана блокада синтеза MMPs (коллагеназы и желатиназы), что предотвращает разрушение коллагена [40]. Клинически изменения кожи (разглаживание неглубоких мелких морщин, уменьшение пигментации, улучшение упругости и текстуры) становятся очевидными только через 6 мес. Более длительное применение третиноина еще больше улучшает состояние кожи — разглаживаются как мелкие, так и более глубокие

морщины, улучшается тургор кожи, цвет лица, исчезают пигментные пятна, кожа становится ровной. Морфологически таким эффектам соответствуют дермальные изменения — утолщение дермы, формирование нового коллагена, исчезновение дистрофически измененного коллагена, уменьшение количества меланина в эпидермисе. Толщина эпидермиса соответствует нормальной [14]. Исследование влияния третиноина на хроностарение на необлучаемых солнцем участках (внутренняя поверхность бедер) у 6 женщин в течение 9 мес. не выявило сколько-нибудь заметного клинического улучшения, хотя гистологически отмечалось увеличение толщины эпидермиса, удлинение эпидермальных выростов, снижение вакуолизации меланоцитов, в дерме ангиогенез, продукция эластических волокон и гликозаминогликанов, а ультраструктурно — увеличение количества крепящих фибрилл (коллаген VII типа) [41]. Поскольку для получения противовозрастного эффекта требуется длительное время, с целью его сокращения исследованы более высокие концентрации третиноина. Раствор третиноина 0,25% наносили через день 2 недели, а затем ежедневно ($n = 50$). Через 4–6 нед. клинически было заметно уменьшение поверхностных морщин и пигментных пятен, улучшение эластичности и гидратации подобно результатам, достигнутым через 6–12 мес. применения крема 0,05% [42]. Метаанализ 12 исследований показал, что наружное применение крема с третиноином в концентрации выше, чем 0,02%, благоприятно влияет на кожу женщин со слабо и сильно выраженным фотостарением на лице и предплечьях [17].

Наружное использование изотретиноина (ИТ) 0,05% и 0,1% приводило к сходному с третиноином эффекту примерно в те же сроки [43], но без столь заметного, как у третиноина, раздражающего эффекта [43, 44]. Показана эффективность применения 0,1% крема с ИТ 1 раз в день в течение 36 недель у 323 участников с умеренными до выраженных возрастными изменениями кожи лица, предплечий и кистей [45]. У 66% из 44 пациентов явления актинического кератоза сокращались более чем на 1/3 [46]. В России наружные препараты

с ИТ включают ретиноевую мазь 0,05% и 0,1%, а также раствор Ретасол®, содержащий 0,025% ИТ.

Попытки отыскать «волшебную таблетку» от старения привели к использованию перорального ИТ. В разных исследованиях низкие дозы (10–20 мг) назначали 2–3 раза в неделю в течение 3 мес. женщинам как в постменопаузе, так и в пременопаузе, во всех случаях получен положительный клинический результат (таблица).

Через 2–3 месяца отмечались эффект уменьшения неглубоких морщин, улучшение цвета лица, повышение эластичности кожи и снижение пигментации [34, 46–50]. Сравнительное исследование эффективности низких доз ИТ (20 мг/сут) и наружного третиноина 0,05% не показало каких-либо преимуществ одного или другого после 6 мес. применения у 24 пациентов с фотостарением [50].

Ретинол и его эфиры занимают ведущее место в противовозрастной косметике.

Хотя ретинол в 20 раз менее активен, чем третиноин [51, 52], его длительное применение приводит к сходным изменениями стареющей кожи как клинически, так и гистологически [53]. Ретинол 1% уже через неделю вызывает снижение выработки фибробластами MMPs [54]. При воздействии ретинола 0,04% в культуре дермальных Фбл увеличивались экспрессия гена эластина и образование эластических волокон [55]. Низкая доза (0,1%) ретинола вызывала пролиферацию КЦ *ex vivo* и *in vivo*, утолщение эпидермиса и уменьшала признаки старения, что связывается с усилением экспрессии CRABP-II и гепарин-связывающего эпидермального фактора роста (Heparin-Binding Epidermal Growth Factor, HBEGF) без значительного нарушения эпидермального барьера ($n = 48$) [56]. У 36 пожилых женщин (средний возраст 87 лет) лосьон с ретинолом 0,4% и его основу наносили на правую или левую руку 3 раза в неделю 24 нед. Было заметно уменьшение мелких поверхностных морщин, характерных для хроностарения. Предполагалось, что за уменьшение морщин ответственно индуцирование выработки гликозаминогликанов и коллагена. При большем синтезе внеклеточного дермаль-

Таблица. Исследования эффективности перорального ИТ при старении кожи
Table. Research on the effectiveness of oral isotretinoin in aging skin

Доза ИТ, кратность и продолжительность приема	Количество участников	Морфологические изменения	Ссылки
10–20 мг 3 р/нед. 2 мес.	60	Не определялись	Hernandez-Perez E et al. [33]
20 мг 3 р/нед. 3 мес.	50	Уменьшение признаков фотостарения у 20 пациентов	Kalil CL et al. [46]
10 и 20 мг 2–3 р/нед. 3 мес.	30	Увеличение количества коллагена и уменьшение эластических волокон	Rabello-Fonseca RM et al. [47]
20 мг 3 р/нед. 3 мес.	16	Отсутствие значительных микроскопических изменений, повышение экспрессии в эпидермисе p53	Bagatin E et al. [48]
20 мг 3 р/нед. 3 мес.	20	У 65% женщин в пременопаузе выявлены положительные изменения в распределении и толщине эластических волокон, у 60% — увеличение густоты коллагеновых волокон с 51,2 до 57,4% ($p = 0,004$)	Bravo BS et al. [49]
20 мг 3 р/нед. 3 мес.	24	Уменьшение толщины рогового слоя, увеличение толщины эпидермиса, снижение эластоза, увеличение экспрессии p53 в эпидермисе и увеличение количества коллагена I типа в дерме	Bagatin E et al. [50]

ного матрикса стареющая кожа наряду с улучшенным внешним видом с большей вероятностью выдержит повреждение [57].

Таким образом, ретинол оказывает омолаживающий эффект и влияние на все аспекты старения кожи, не вызывая нарушений эпидермального барьера. Оптимальная концентрация ретинола, оказывающая противозростной эффект и не вызывающая раздражения, не определена [58]. Крайняя нестабильность ретинола с распадом и образованием неактивных соединений ограничивает его использование в домашнем уходе. Значительно более стабильны эфиры ретинола — пальмитат, ацетат, пропионат. Однако при старении кожи они значительно уступают в эффективности как чистому ретинолу, так и РК [14], поэтому их более рационально использовать для профилактики. В РФ лекарственными средствами с ретинола пальмитатом являются мази Видестим® (содержит 0,5% ретинола пальмитата), Радевит® актив и Редецил® (содержат 1% ретинола пальмитата).

Ретинальдегид (РА, ретиналь) — промежуточный метаболит ретинола в клетке. Его влияние на фотостарение аналогично РК и по срокам существенно не отличается [14].

Тазаротен при нанесении на кожу быстро метаболизируется в тазаротеновую кислоту. Его связывание с рецепторами к РК отличается селективностью — из 3 типов рецепторов он связывается с RAR-бета и гамма и не образует гетеродимера с RXR. Несмотря на это, тазаротен обладает всеми свойствами РК, вызывая сокращение поверхностных и глубоких морщин, пигментных пятен, лентиги, грубости кожи. Показано, что изменения наступают быстрее, чем при использовании третиноина, но к 6 мес. применения эффект становится одинаковым [59, 60]. После 2 недель использования тазаротена поддаются терапии нарушения пигментации, после 4 недель — поверхностные морщины, после 12 недель — грубые морщины, эластоз, расширение устьев волосяных фолликулов [61]. Крем с тазаротеном в концентрации от 0,01 до 0,1% благоприятно влияет только на умеренно выраженное фотостарение лица [17].

Адапален подобно тазаротену связывается с RAR-бета и гамма. Гель с адапаленом вызывает осветление кожи и пятен солнечного лентиги, эффект со временем усиливается. Через 9 мес. применения уменьшаются поверхностные морщины и признаки фотостарения [62].

Селетиноид G улучшает состояние соединительной ткани, предотвращает повреждение УФ-В лучами КЦ и улучшает заживление стареющей кожи [63].

Сочетание наружных ретиноидов с аппаратными методами и пилингами находит свое место в устранении признаков старения кожи. Сочетанное применение третиноина и фракционного углекислотного лазера было более эффективно, чем оба метода по отдельности (через 3 недели увеличивались толщина дермы, содержание оксипролина и экспрессия мРНК проколлагена III типа) [64]. Крем с ретинолом 0,3% был успешно использован в подготовке к применению фракционного фототермолиза на эрбиевом лазере [65]. Тот же крем был эффективен в комплексной терапии старения кожи вместе с ретиноловым пилингом и скинбустером [66].

Исследования эффективности наружных ретиноидов показали сходный характер действия в большей

мере в отношении фотостарения и несколько меньше и позже в отношении хроностарения. Наиболее эффективны в устранении возрастных признаков были РК, скорость наступления омолаживающего эффекта зависела от концентрации активных веществ. Уступают им по силе действия предшественники РК — ретинальдегид, ретинол и эфиры ретинола, что, по-видимому, связано с возможностью клеток расходовать их согласно потребностям и запасать в форме эфиров ретинола. Синтетические ретиноиды (адапален, тазаротен) оказывают на кожу сходное с РК действие, но для коррекции дермальных изменений требуется больше времени. Исследования эффективности малых доз перорального ИТ в отношении старения кожи показали, что положительные клинические изменения возникают раньше, чем при наружном применении, что подтверждается морфологически. Однако пероральный прием ограничивается множественными противопоказаниями, особенно актуальными в пожилом возрасте, когда, как правило, присутствует избыточный вес и соматические заболевания. Поскольку наружное применение ИТ дает такой же эффект при более длительном применении и не обладает недостатками пероральных форм, его применение предпочтительнее.

4. Ограничения использования наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи

Наиболее выразительной и частой побочной реакцией на любые наружные ретиноиды является ретиновый дерматит — ирритантный контактный дерматит, характеризующийся субъективно зудом, жжением и повышенной чувствительностью кожи, а объективно эритемой, шелушением, трещинами кожи возле глаз и в уголках рта. Дерматит наступает обычно в начале второй недели применения наружных препаратов и у большинства пациентов в дальнейшем угасает или становится слабовыраженным. Однако иногда он бывает выражен особенно резко или сопровождается весь период лечения. Раздражающие свойства ретиноидов ограничивают их использование как в косметических продуктах, так и в лекарственных препаратах. Анализ 12 исследований показал, что любые концентрации третиноина вызвали раздражающий эффект в виде эритемы, шелушения, сухости, жжения и пощипывания. [17]. У применявших наружно крем с изотретиноином 0,1% раздражение наблюдалось только у 5–10% пациентов ($n = 100$) [45]. Дерматит более выражен при использовании третиноина и тазаротена по сравнению с изотретиноином, адапаленом, ретинолом, эфирами ретинола и ретинальдегидом [14]. Ретиноиды четвертого поколения селетиноид G и трифаротен связываются только с RAR-γ и за счет этого, как полагают, в меньшей степени вызывают раздражение кожи [64], однако исследования пока единичны. Как в работах А. Клигман, так и в отечественных исследованиях [41, 42, 67] показано, что кожа быстро адаптируется к высоким концентрациям наружных ретиноидов и через 2 недели эритема стихает, хотя шелушение может сохраняться более длительное время. Значительно реже дерматит наблюдается у применяющих эфиры ретинола, но и эффективность их слабее. Для устранения дерматита существует несколько подходов: замена одного средства на другое; смена лекарственной формы, например раствора на гель или крем; уменьшение концентрации или более редкое применение; дополнительное использование

мягких увлажняющих средств с растительными противовоспалительными компонентами (алоэ вера, глициретиновая кислота, экстракты гингко, колы и др.); кратковременное применение слабых или средней силы топических глюкокортикостероидов. Среди возможных путей избежать ретиноевого дерматита также разработка систем доставки ретиноидов в кожу, с помощью которых достигается постепенное высвобождение активных веществ, например, наночастиц, микроэмульсий, липосом и др. Ведется поиск веществ, сходных с ретиноидами по действию и активности, но не обладающих раздражающим эффектом. Среди средств этого ряда бакучиол — растительное извлечение из семян псоралеи лецинолистной. В сравнительном исследовании с ретинолом 1% у 50 добровольцев на протяжении 12 мес. показано, что при одном и том же омолаживающем эффекте бакучиол переносился кожей лучше, чем ретинол, вызывал покраснение кожи к 4-й неделе, которое затем стихало [68].

Из других факторов, которые могут ограничивать применение наружных ретиноидов, следует отметить фоточувствительность и тератогенность. Во время применения ретиноидов с целью омоложения кожи необходимо избегать интенсивной инсоляции, ультрафиолетового излучения и использовать фотозащитные средства. При условии соблюдения этого правила наружные ретиноиды в летний период не отменяются. Женщинам, не вышедшим из детородного возраста, рекомендуется воздержаться от применения ретиноидов во время беременности и лактации.

Заключение

Старение кожи — сложный процесс, в котором принимают участие разные механизмы. В связи с этим нет единого подхода к устранению признаков старения кожи, и наилучший эффект дает комбинированное воздействие. В омоложении кожи используются косметические процедуры (пилинги, микронидлинг, контурная пластика), нехирургические аппаратные методы (неаблативные лазеры, радиочастотные и ультразвуковые процедуры, микродермабразия), хирургические методы (аблативные лазеры, дермабразия, нитевой лифтинг, пластические операции), а также многообразные средства ухода. Среди наружных фармакологических противозростных средств ретиноиды занимают лидирующее место, так как устраняют основные признаки старения кожи. Из всей группы ретиноидов наиболее выраженным действием обладают ретиноевые кислоты. Однако возможность раздражающего действия может быть причиной применения менее активных, но лучше переносимых средств. Лекарственные и косметические средства с ретинолом и эфирами ретинола (ретинола пальмитатом) лучше переносятся и могут использоваться в профилактике старения кожи и устранения его признаков. Существует несколько способов избежать или смягчить ретиноевый дерматит — наиболее частое побочное действие ретиноидов. Пероральное применение изотретиноина в качестве средства против старения кожи нежелательно в связи с множеством побочных эффектов и противопоказаний, что особенно актуально у пациентов пожилого возраста. ■

Литература/References

- Gunn DA, Rexbye H, Griffiths CE, Murray PG, Fereday A, Catt SD, et al. Why some women look young for their age. *PLoS One*. 2009;4(12):e8021. doi: 10.1371/journal.pone.0008021
- Tsukahara K, Fujimura T, Yoshida Y, Kitahara T, Hotta M, Moriwaki S, et al. Comparison of age-related changes in wrinkling and sagging of the skin in Caucasian females and in Japanese females. *J Cosmet Sci*. 2004;55(4):351-371.
- Nouveau-Richard S, Yang Z, Mac-Mary S, Li L, Bastien P, Tardy I, et al. Skin ageing: a comparison between Chinese and European populations. A pilot study. *J Dermatol Sci*. 2005;40(3):187-193. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.06.006
- Goh SH. The treatment of visible signs of senescence: the Asian experience. *Br J Dermatol*. 1990;122 Suppl 35:105-109. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb16134.x
- Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):253-258. doi: 10.4161/derm.21923
- Affinito P, Palomba S, Sorrentino C, Di Carlo C, Bifulco G, Arienzo MP, et al. Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen. *Maturitas*. 1999;33(3):239-247. doi: 10.1016/s0378-5122(99)00077-8
- Youn CS, Kwon OS, Won CH, Hwang EJ, Park BJ, Eun HC, et al. Effect of pregnancy and menopause on facial wrinkling in women. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(6):419-424. doi: 10.1080/00015550310015464
- Gilchrist BA. Photoaging. *J Invest Dermatol*. 2013;133(E1):E2-6. doi: 10.1038/skinbio.2013.176
- Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(8):873-884. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03963.x
- Makrantonaki E, Zouboulis CC, William J. Cunliffe Scientific Awards. Characteristics and pathomechanisms of endogenously aged skin. *Dermatology*. 2007;214(4):352-360. doi: 10.1159/000100890
- Sreedhar A, Aguilera-Aguirre L, Singh KK. Mitochondria in skin health, aging, and disease. *Cell Death Dis*. 2020;11(6):444. doi: 10.1038/s41419-020-2649-z
- Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(20):9363-9367. doi: 10.1073/pnas.92.20.9363
- Kelly RI, Pearse R, Bull RH, Leveque JL, de Rigal J, Mortimer PS. The effects of aging on the cutaneous microvasculature. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(5 Pt 1):749-756. doi: 10.1016/0190-9622(95)91812-4
- Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):327-348. doi: 10.2147/ciia.2006.1.4.327
- Cevenini E, Invidia L, Lescai F, Salvioli S, Tieri P, Castellani G, et al. Human models of aging and longevity. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(9):1393-1405. doi: 10.1517/14712598.8.9.1393
- Capri M, Moreno-Villanueva M, Cevenini E, Pini E, Scurti M, Borelli V, et al. MARK-AGE population: From the human model to new insights. *Mech Ageing Dev*. 2015;151:13-17. doi: 10.1016/j.mad.2015.03.010
- Samuel M, Brooke RC, Hollis S, Griffiths CE. Interventions for photodamaged skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD001782. doi: 10.1002/14651858.CD001782.pub2

18. Debacq-Chainiaux F, Leduc C, Verbeke A, Toussaint O. UV, stress and aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):236–40. doi: 10.4161/derm.23652
19. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:685–705. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183653
20. Treiber N, Maity P, Singh K, Ferchiu F, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. The role of manganese superoxide dismutase in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):232–235. doi: 10.4161/derm.21819
21. Zhang S, Duan E. Fighting against Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* 2018;27(5):729–738. doi: 10.1177/0963689717725755
22. Hüls A, Vierkötter A, Gao W, Krämer U, Yang Y, Ding A, et al. Traffic-Related Air Pollution Contributes to Development of Facial Lentiginosities: Further Epidemiological Evidence from Caucasians and Asians. *J Invest Dermatol.* 2016;136(5):1053–1056. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.045
23. Fuks KB, Hüls A, Sugiri D, Altug H, Vierkötter A, Abramson MJ, et al. Tropospheric ozone and skin aging: Results from two German cohort studies. *Environ Int.* 2011;124:139–144. doi: 10.1016/j.envint.2018.12.047
24. Chung JH, Kang S, Varani J, Lin J, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and increased stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):177–82. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00009.x
25. Shekar SN, Luciano M, Duffy DL, Martin NG. Genetic and environmental influences on skin pattern deterioration. *J Invest Dermatol.* 2005;125(6):1119–1129. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23961.x
26. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):259–70. doi: 10.4161/derm.22028
27. Farrar MD. Advanced glycation end products in skin ageing and photoageing: what are the implications for epidermal function? *Exp Dermatol.* 2016;25(12):947–948. doi: 10.1111/exd.13076
28. Rexbye H, Petersen I, Johansens M, Kliitkou L, Jeune B, Christensen K. Influence of environmental factors on facial ageing. *Age Ageing.* 2003;35(2):110–115. doi: 10.1093/ageing/afj031
29. Quan T, Fisher GJ. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61(5):427–434. doi: 10.1159/000371708
30. Ghyselincx NB, Duyster G. Retinoic acid signaling pathways. *Development.* 2019;146(13):dev167502. doi: 10.1242/dev.167502
31. Еникеев А.Д., Комельков А.В., Аксельрод М.Е., Чевкина Е.М. Неканоническая активность ретиноевой кислоты как возможный механизм формирования резистентности злокачественных клеток к ретиноидной терапии. *Российский биотерапевтический журнал* 2019;18(4):43–49. [Enikeev AD, Komel'kov AV, Aksel'rod ME, Chevkina EM. Nekanonicheskaja ak-tivnost' retinoevoj kisloty kak vozmozhnyj mehanizm formirovanija rezistent-nosti zlokachestvennyh kletok k retinoidnoj terapii. *Rossijskij bioterapevti-cheskij zhurnal* 2019;18(4):43–49 (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-43-50
32. Bielli A, Sciolli MG, D'Amico F, Tarquini C, Agostinelli S, Costanza G, et al. Cellular retinoic acid binding protein-II expression and its potential role in skin aging. *Aging (Albany NY).* 2019;11(6):1619–1632. doi: 10.18632/aging.101813
33. Hernandez-Perez E, Khawaja HA, Alvarez TY. Oral isotretinoin as part of the treatment of cutaneous aging. *Dermatol Surg.* 2000;26(7):649–652. doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.99210.x
34. Pennimpede T, Cameron DA, MacLean GA, Li H, Abu-Abed S, Petkovich M. The role of CYP26 enzymes in defining appropriate retinoic acid exposure during embryogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(10):883–894. doi: 10.1002/bdra.20709
35. Singh M, Griffiths CE. The use of retinoids in the treatment of photoaging. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):297–305. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00087.x
36. Brtko J. Retinoids, rexinoids and their cognate nuclear receptors: character and their role in chemoprevention of selected malignant diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151(2):187–194. doi: 10.5507/bp.2007.033
37. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:836–859. doi: 10.1016/s0190-9622(86)70242-9
38. Shao Y, He T, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci.* 2017;39(1):56–65. doi: 10.1111/ics.12348
39. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S, et al. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature.* 1996;379(6563):335–9. doi: 10.1038/379335a0
40. Kligman AM, Dogadkina D, Lavker RM. Effects of topical tretinoin on the non-sun exposed protected skin of the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:25–33. doi: 10.1016/0190-9622(93)70147-1
41. Kligman DE, Sadiq I, Pagnoni A, Stoudemayer T, Kligman AM. High-strength tretinoin: a method for rapid retinization of facial skin. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2 Pt 3):S93-7. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70454-2
42. Armstrong RB, Lesiewicz J, Harvey G, Lee LF, Spoehr KT, Zultak M. Clinical panel assessment of photodamaged skin treated with isotretinoin using photographs. *Arch Dermatol.* 1992;128(3):352–356.
43. Sendagorta E, Lesiewicz J, Armstrong RB. Topical isotretinoin for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(Suppl):S15–18. doi: 10.1016/s0190-9622(08)80254-x
44. Maddin S, Lauharanta J, Agache P, Burrows L, Zultak M, Bulger L. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: Results of a 36 week, multicenter, double blind, placebo controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:56–63. doi: 10.1016/s0190-9622(00)90009-4
45. Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, Kalis B, Souteyrand P, Frappaz A, et al. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(3):447–451. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70054-0
46. Kalil CL, Fachinello FZ, Lamb FM, Comunello LN. Use of oral isotretinoin in photoaging therapy. *Skinmed.* 2008; 7(1):10–14. doi: 10.1111/j.1540-9740.2007.07145.x
47. Rabello-Fonseca RM, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:115–123. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02947.x
48. Bagatin E, Parada MO, Miot HA, Hassun KM, Michalany N, Talarico S. A randomized and controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *Int J Dermatol.* 2010;49(2):207–214. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04310.x
49. Bravo BS, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-De-Lacerda CA, Cuzzi T, Azulay MM. Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):479–486. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153703
50. Bagatin E, Guadanhim LR, Enokihara MM, Sanudo A, Talarico S, Miot HA, Gibson L. Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):114–122. doi: 10.1111/ijd.12191
51. Kurlandsky SB, Xiao JH, Duell EA, Voorhees JJ, Fisher GJ. Biological activity of all-trans retinol requires metabolic conversion to all-trans retinoic acid and is mediated through activation of nuclear retinoid receptors in human keratinocytes. *J Biol Chem.* 1994;269(52):32821–32827.
52. Kang S, Duell EA, Fisher GJ, Datta SC, Wang ZQ, Reddy AP, et al. Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J Invest Dermatol.* 1995;105(4):549–556. doi: 10.1111/1523-1747.ep12323445
53. Piérard-Franchimont C, Castelli D, Cromphaut IV. Tensile properties and contours of aging facial skin. A controlled double-blind comparative study of the effects of retinol, melibiose-lactose and their association. *Skin Res Technol.* 1998;4:237–243. doi: 10.1111/j.1600-0846.1998.tb00116.x
54. Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M, Phan SH, Kang S, Chung JH, et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and

elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol.* 2000;114(3):480–486. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00902.x

55. Rossetti D, Kielmanowicz MG, Vigodman S, Hu YP, Chen N, Nkengne A, et al. A novel anti-ageing mechanism for retinol: induction of dermal elastin synthesis and elastin fibre formation. *Int J Cosmet Sci.* 2011;33(1):62–69. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00588.x

56. Bellemère G, Stamatias GN, Bruère V, Bertin C, Issachar N, Oddos T. Antiaging action of retinol: from molecular to clinical. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22:200–209. doi: 10.1159/000231525

57. Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA, et al. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol.* 2007;143(5):606–612. doi: 10.1001/archderm.143.5.606

58. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(4):392–397.

59. Kang S, Leyden JJ, Lowe NJ, Ortonne JP, Phillips TJ, Weinstein GD, et al. Tazarotene cream for the treatment of facial photodamage. *Arch Dermatol.* 2001;137:1597–1604. doi: 10.1001/archderm.137.12.1597

60. Kang S, Krueger GG, Tanghetti EA, Lew-Kaya D, Sefton J, Walker PS, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of tazarotene 0.1% cream in the treatment of photodamage. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:268–274. doi: 10.1016/j.jaad.2004.06.021

61. Phillips TJ, Gottlieb AB, Leyden JJ, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Sefton J, et al. Efficacy of 0.1% tazarotene cream for the treatment of photodamage. A 12-month multicenter, randomized trial. *Arch Dermatol.* 2002;138:1486–1493. doi: 10.1001/archderm.138.11.1486

62. Kang S, Goldfarb M, Weiss J, Metz RD, Hamilton TA, Voorhees JJ et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentiginos: A randomized trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:83–90. doi: 10.1067/mjd.2003.451

63. Lee ES, Ahn Y, Bae IH, Min D, Park NH, Jung W, et al. Synthetic Retinoid Seletinoid G Improves Skin Barrier Function through Wound Healing and Collagen Realignment in Human Skin Equivalents. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3198. doi: 10.3390/ijms21093198

64. Qu Y, Ma WY, Sun Q. The comparison of the rejuvenation effects on the skin of Wistar rats between 10600 nm CO2 fractional laser and retinoic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(8):1952–1958.

65. Губанова Е.И., Дьяченко Ю.Ю., Родина М.Ю., Колиева М.Х. Коррекция возрастных изменений кожи лица с применением крема на основе ретинола и фракционного фототермолиза. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2001(1);10–17. [Gubanova EI, D'jachenko JuJu, Rodina MJu, Kolieva MH. Korrekcija vozrastnyh izmenenij kozhi lica s primeneniem krema na osnove retinola i frakcionnogo fototermoliza. Jeksperimental'naja i klinicheskaja dermatokosmetologija. 2001(1);10–17 (In Russ.)]

66. Вавилова А.А. Дифференцированная терапия хроностарения и фотоповреждения кожи скринбустерами и ретиноидами. Дисс. канд. мед. наук. 2019, 131 с. [Vavilova AA. Differencirovannaja terapija hronostarenija i fopovrezhdenija kozhi skrinbusterami i retinoidami. Diss. kand.med nauk. 2019, 131 s. (In Russ.)].

67. Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами. Москва: Издательство ЗАО ФНПП «Ретиноиды», 2004, 151 с. [Nozdrin VI, Al'banova VI, Sazykina LN. Morfogeneticheskij podhod k le-cheniju ugrej retinoidami. Moscow: Izdatelstvo ZAO FNPP «Retinoidy», 2004, 151 s. (In Russ.)]

68. Dhaliwal S, Rybak I, Ellis SR, Notay M, Trivedi M, Burney W, et al. Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoaging. *Br J Dermatol.* 2019;180(2):289–296. doi: 10.1111/bjd.16918

Информация об авторе

Вера Игоревна Альбанова — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 121108, г. Москва, ул. Кастанаевская, д. 60, кв. 61; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Information about the author

Vera I. Albanova — MD, Dr. Sci. (Med.); Professor; address: 60 Kastanaevskaya street, 61, 121108, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 15.03.2021
Принята к публикации: 30.07.2021
Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 15.03.2021
Accepted: 30.07.2021
Published: 15.08.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1242>

Совершенствование методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи

© Хрянин А.А.*, Русских М.В.

Новосибирский государственный медицинский университет
630091, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52

Резюме. В статье рассматривается возможность повышения уровня информированности среди молодежи в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции. Представлена разработка мобильного приложения для смартфонов “Personal Sexual Health”, которое включает следующие разделы: «Половые инфекции», «Защити себя сам», «Часто задаваемые вопросы», «Получить помощь» и др.

Цель. Совершенствование методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи с использованием мобильного приложения для смартфонов.

Материалы и методы. Мобильное приложение (“Personal Sexual Health”) разработано с учетом ранее проведенных научных (социологических) исследований в отношении уровня информированности по вопросам ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи города Новосибирска. Разработка мобильного приложения осуществлялась по методологии Agile (гибкая разработка программного обеспечения).

Результаты. Установлено, что молодые люди доверяют онлайн-информации и рассматривают Интернет как надежный источник рекомендаций по вопросам сексуального здоровья. В действительности Интернет является полезным инструментом для распространения достоверной информации о сексуальном здоровье и о различных мероприятиях, направленных на профилактику ИППП и ВИЧ-инфекции. Концепция мобильного приложения “Personal Sexual Health” подразумевает повышение уровня информированности молодежи по вопросам профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции. Информационная составляющая мобильного приложения “Personal Sexual Health” разработана с учетом ранее полученных результатов при социологическом опросе молодых людей в Новосибирске.

Вывод. Современное поколение молодых людей формирует новую этику коммуникаций, а Интернет является для них основным источником информации в вопросах половой жизни. Однако информация, полученная из этих источников, не всегда является полной и достоверной. Использование современных, актуальных и продолжающих набирать популярность технологий (мобильное приложение и социальные сети) должно способствовать лучшему восприятию профилактической информации в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодых людей. “Personal Sexual Health” — это впервые созданное мобильное приложение в России, которое посвящено сексуальному здоровью и первичной профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ИППП, первичная профилактика, мобильное здравоохранение, информационно-коммуникационные технологии, молодые люди, мобильное приложение.

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

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках реализации гранта в форме субсидии в сфере научной и инновационной деятельности, предоставленной департаментом промышленности, инноваций и предпринимательства мэрии города Новосибирска в 2020 г.

Для цитирования: Хрянин А.А., Русских М.В. Совершенствование методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):71–79.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1242>

Improving methods of primary prevention of STIs and HIV infection among young people

© Alexey A. Khryanin*, Maria V. Russkikh

Novosibirsk State Medical University
Krasny Prospect, 52, 630091, Novosibirsk, Russia

Background. The article considers the possibility of raising awareness among young people about STIs and HIV infection. It presents the development of the mobile application “Personal Sexual Health”, which includes the following sections: “Sexual Infections”, “Protect Yourself”, “Frequently Asked Questions”, “Get help” and etc.

Aim. Improving methods of primary prevention of STIs and HIV infection among young people using a mobile app.

Materials and Methods. The mobile application (“Personal Sexual Health”) was developed taking into account previously conducted scientific (sociological) research on the level of awareness of STIs and HIV infection among young people in Novosibirsk. The development of the mobile application was carried out using Agile (agile software development) methodology.

Results. It was found that young people trust online information and view the Internet as a reliable source of sexual health advice. In fact, the Internet is a useful tool for spreading the reliable information about sexual health and different events detected to prevention of STIs and HIV-infection. The concept of the mobile application “Personal Sexual Health” implies raising the awareness of young people on the prevention of STIs and HIV infection. The informational component of the mobile application “Personal Sexual Health” was developed taking into account the previously obtained results from a sociological survey of young people.

Conclusion. The modern generation of young people is forming a new ethics of communication, and the Internet is a basic source of information about sexual health for most teens and young adults. However, the information from Internet is not always correct or sufficient. Using modern, relevant, and still gaining in popularity technology (mobile apps and social media) will help to better absorb information about STIs and HIV prevention programmes among young people. “Personal Sexual Health” is the first mobile application in Russia dedicated to sexual health and primary prevention programmes of STIs and HIV-infection among young people.

Keywords: HIV infection, STIs, primary prevention, mobile healthcare, information and communication technology, young people, mobile app.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the study was carried out as part of a grant in the form of a subsidy in the field of scientific and innovative activities provided by the Department of Industry, Innovation and Entrepreneurship of the City-Hall of Novosibirsk in 2020.

For citation: Khryanin AA, Russkikh MV. Improving methods of primary prevention of STIs and HIV infection among young people. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):71–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1242>

Обоснование

В России ИППП и ВИЧ-инфекция относятся к социально значимым заболеваниям, согласно постановлению № 715 Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. [1]. На сегодняшний день между ИППП и ВИЧ-инфекцией существует объективная взаимосвязь со схожим механизмом распространения и социальной обусловленностью. Эти инфекции часто оказывают влияние друг на друга, хотя изначально рассматривались независимо. Последствия ИППП и ВИЧ-инфекции крайне неблагоприятны для репродуктивного здоровья общества и требуют высоких экономических затрат на лечение. Так, при ВИЧ-инфекции имеются прямые расходы на лечение заболевания, в то время как при ИППП основные затраты связаны с последствиями данных заболеваний [3–6].

В настоящее время существуют различные определения понятия «молодежь». Согласно данным ВОЗ, молодыми людьми являются лица в возрасте от 10 до 24 лет, а подростками — лица в возрасте от 10 до 19 лет. Известно, что каждый шестой человек в мире является подростком. При этом считается, что ранний подростковый возраст отсчитывается с 10 до 14 лет, а поздний — с 15 до 19 лет [6]. В Российской Федерации к категории молодежи относятся лица в возрасте от 14 до 30 лет. Однако в 2020 г. Государственная Дума РФ одобрила законопроект, в соответствии с которым возраст молодежи увеличен до 35 лет [7].

В 2020 году 0,8% от всех новых случаев ВИЧ-инфекции в РФ приходилось на долю подростков и молодежи в возрасте 15–20 лет, в то время как в 2000 г. в этой группе населения заболеваемость составила 24,7% [8]. В Сибирском федеральном округе эпидемиологическая обстановка по заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди детей и подростков сохраняется неблагоприятной. В Новосибирской области в 2019 г. заболеваемость среди детей в возрастной группе 0–17 лет составила 6,9 на 100 тыс. населения, превышая общероссийский показатель в 2,6 раза [9]. Ситуация в отношении ИППП в РФ характеризуется как относительно стабильная. Тем не менее более половины всех официально зарегистрированных случаев ИППП в 2016 г. приходится на возрастную группу 15–29 лет [10].

Подростки и молодые люди являются одной из наиболее уязвимых групп риска в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции. Подростковый возраст характеризуется рядом физиологических изменений в организме. Интенсивное половое созревание, пробуждение сексуального интереса по отношению к другому полу, первый сексуальный опыт — все эти процессы нередко сопряжены с рискованным сексуальным поведением [11, 12]. Подобное поведение включает в себя частую смену полового партнера, раннее начало половой жизни, употребление инъекционных наркотических средств, алкоголя, низкий уровень информированности в отношении сексуального здоровья, пренебрежение барьерными методами контрацепции.

В 2019 году ВОЗ выпустила проект глобальной стратегии в области цифрового здравоохранения в 2020–2025 гг. Основная концепция проекта заключается в улучшении здоровья «всех и везде», посредством разработки доступных, недорогих, масштабируемых и надежных цифровых решений в области здравоохранения в целях профилактики эпидемий и пандемий различных заболеваний. Согласно проекту такие

технологии, как Интернет, дистанционная медицинская помощь, удаленный мониторинг, искусственный интеллект, подтвердили свои потенциальные возможности в плане повышения эффективности медико-санитарных мероприятий [13].

В настоящее время Интернет играет немаловажную роль в информировании по вопросам сексуального поведения, профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции. Согласно многочисленным зарубежным исследованиям, молодые люди часто используют Интернет в качестве источника по вопросам сексуального здоровья. Наиболее распространенными запросами поиска являются: безопасный секс, симптомы ИППП/ВИЧ-инфекции, а также поиск медицинских центров, которые предлагают тестирование на ИППП/ВИЧ-инфекцию и доступную медицинскую помощь [14–16].

С учетом вышесказанного, в настоящее время важна первичная профилактика ИППП и ВИЧ-инфекции при работе с молодежью. Разработка программ по первичной профилактике в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции экономически выгодна для системы здравоохранения. Прежде всего, это связано с тем, что затраты на совершенствование программ по первичной профилактике значительно ниже, чем экономический ущерб, связанный с затратами на лечение ИППП и ВИЧ-инфекции. Эксперты Научно-исследовательского финансового института (НИФИ) Минфина провели математическое моделирование и продемонстрировали, что при нынешних показателях эпидемиологической обстановки экономическое бремя ВИЧ-инфекции (на основе данных за 2018 г.) составляет ежегодно 194,9 млрд руб. [17]. Расходы здравоохранения на лечение последствий, вызываемых ИППП, также являются весьма существенными.

Цель. Совершенствование методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи с использованием мобильного приложения для смартфонов.

Материалы и методы

Для оценки уровня информированности по вопросам профилактики и рискованного полового поведения в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции были использованы базы данных ранее проведенного социологического опроса молодежи (2017–2020 гг.) в городе Новосибирске [18, 19]. Всего в опросе приняли участие 2711 молодых людей (учащиеся вузов и колледжей) [20, 21]. Среди пользователей мобильного приложения было проведено анкетирование по специально созданному опроснику в Google Forms. Всего в опросе приняли участие 103 человека. Разработка мобильного приложения осуществлялась по методологии Agile (гибкая разработка программного обеспечения) [22]. Создание мобильного приложения для смартфонов (“Personal Sexual Health”) было выполнено в рамках реализации гранта в форме субсидии в сфере научной и инновационной деятельности, предоставленной департаментом промышленности, инноваций и предпринимательства мэрии города Новосибирска в 2020 г.

Результаты и обсуждение

Ранее проведенные социологические исследования указывают, что знания у студентов вузов и колледжей г. Новосибирска по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции и ИППП недостаточны. В социологическом

исследовании, посвященном изучению уровня информированности в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции, принимали участие 1619 студентов города Новосибирска с подписанием добровольного информированного согласия в период 2017–2020 гг. Для опроса была использована анкета, разработанная сотрудниками кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Центра социологии девиантности и социального контроля Института социологии РАН, адаптированная авторами [Хрянин А. А. и соавт., 2002]. Анкета апробирована в городе Новосибирске и используется в ведущем медицинском вузе и Институте терапии Российской академии наук. Для оценки уровня знаний о ВИЧ-инфекции среди студентов медицинского университета была использована адаптированная анкета, созданная на основе типового опросника UNAIDS (ЮНЭЙДС). В данном исследовании приняли участие 1092 студента в период 2017–2020 гг. Согласно проведенному исследованию, молодые люди склонны к рискованному половому поведению, раннему началу половой жизни, имеют неполное представление о путях передачи ИППП/ВИЧ-инфекции и группах риска. При этом у молодых людей была низкая настороженность в отношении своей собственной безопасности. Большинство респондентов сообщили, что около 80% информации о половых отношениях они получили из Интернета [17–20].

Исследованием Pew Research Center установлено, что 92% подростков ежедневно пользовались Интернетом через мобильные устройства [23]. В России к началу 2019 г. доля пользователей Интернета на мобильных устройствах достигла 61%, а годом ранее этот показатель составлял 56% [24]. Основное преимущество всемирной сети — это предоставление легкого и быстрого доступа пользователю к необходимой информации [25]. По мнению некоторых авторов, информация, полученная из медиаисточников, влияет на то, как люди формируют свое отношение к здоровью и болезни [26]. Данный тезис является наиболее верным в отношении молодых людей, поскольку они признают социальные сети в качестве полезных источников, дополняющих информацию, полученную во время визита к врачу [27]. Новое поколение Z (центенналы, зумеры) — это первое поколение подростков, которое практически с рождения имеет доступ к Интернету. Поэтому современное «цифровое» поколение молодежи формирует новую этику коммуникаций.

Результаты различных исследований показывают, что значительный процент молодых людей использовали Интернет в медицинских целях [16, 28–31]. Исследование, проведенное среди французской молодежи, установило, что примерно 80% молодых людей, использовавших Интернет в качестве ресурса медицинской информации, считали сведения, найденные в Интернете, достаточно надежными [32]. Другие исследования также подтверждают высокий уровень доверия среди молодых людей к медицинской информации, содержащейся в Интернете [33].

Одним из перспективных направлений электронного здравоохранения (eHealth), в частности в области первичной профилактики, является развитие мобильного здравоохранения (m-Health — термин, обозначающий раздел телемедицины, обеспечивающий предоставление медицинской помощи и контроль здорового образа жизни человека с использованием беспровод-

ных, телекоммуникационных технологий и мобильных устройств) [34]. В США в качестве информирования по вопросам сексуального здоровья активно используются службы коротких сообщений (SMS). Подобная система оповещения является недорогой и достаточно эффективной. Однако некоторые исследования доказывают, что подростки испытывают беспокойство в отношении того, что родители могут увидеть данные сообщения [35]. Помимо использования текстовых SMS-сообщений в качестве средств мобильного здравоохранения набирает популярность использование медицинских мобильных приложений. По состоянию на июнь 2020 г. пользователи Android имели доступ к загрузке 2,87 млн приложений [36].

По данным ряда зарубежных исследований, использование мобильных приложений, связанных со здоровьем, в частности с информированностью о ИППП/ВИЧ-инфекции, показали свою эффективность [37, 38].

Популярность зарубежных медицинских мобильных приложений очень высока, этим и объясняется их большое количество в магазинах приложений. Однако далеко не все зарубежные мобильные приложения, посвященные вопросам сексуального просвещения, содержат ценные и полезны для молодежи [39, 40].

Так, целью стратегии Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) является разработка библиотеки одобренных медицинских мобильных приложений, которые обеспечивают пользователю уверенность в их качестве и содержании [41].

Одним из одобренных NHS мобильных приложений по сексуальному просвещению является «My Sex Doctor», которое доступно только для англоязычной аудитории. Данный ресурс создавался именно для повышения информированности молодежи по вопросам полового поведения, ИППП/ВИЧ, а также с целью профилактики этих опасных инфекций.

В настоящее время в России имеется опыт использования мобильных приложений, посвященных проблемам ВИЧ-инфекции. Так, например, успешно функционирует мобильное приложение «Life4me». Данное мобильное приложение разработал Dr. Alex Schneider в 2017 г. непосредственно для ВИЧ-позитивных людей (доступно для скачивания в 156 странах). Данное мобильное приложение помогает поддерживать приверженность к лечению людям с положительным ВИЧ-статусом [42].

В городе Новосибирске активистами организации «Гуманитарный проект» также было создано мобильное приложение — справочник «ВИЧ+» для ВИЧ-позитивных людей. Данное приложение доступно для скачивания на iOS и Android [43].

Подобные приложения способствуют социальной, психологической и медицинской реабилитации пациентов с ВИЧ-инфекцией. Однако в России отсутствуют мобильные приложения, посвященные сексуальному здоровью и профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции.

Несомненно, различные интернет-ресурсы оказывают существенное влияние на здоровье молодых людей [34]. При этом качество и достоверность медицинской информации, предоставляемой, различными ресурсами, не всегда корректны [44, 45]. Именно поэтому одной из важнейших задач в разработке профилактических программ по информированности молодых людей об ИППП и ВИЧ-инфекции через различные



Рис. 1. QR-код для скачивания мобильного приложения "Personal Sexual Health"
 Fig. 1. QR-code for downloading the mobile application "Personal Sexual Health"



Рис. 2. Скриншоты мобильного приложения "Personal Sexual Health"
 Fig. 2. Screenshots of the "Personal Sexual Health" mobile app.

интернет-ресурсы является доступность высококачественной информации о здоровье, которой можно доверять.

В 2020 г. в рамках реализации гранта [46] разработано мобильное приложение "Personal Sexual Health" [22] на базе Android. Данное мобильное приложение доступно для скачивания в Google Play (рис. 1).

Концепция мобильного приложения "Personal Sexual Health" подразумевает повышение уровня информированности молодежи по вопросам профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции (рис. 2). Информационная составляющая мобильного приложения "Personal Sexual Health" разработана с учетом ранее полученных результатов при социологическом опросе молодых людей [20, 21]. На рис. 3 представлены основные информационные разделы мобильного приложения "Personal Sexual Health".

Так, раздел «Половые инфекции» содержит достоверные сведения об ИППП и ВИЧ-инфекции. Данный раздел включает следующую информацию: исторические данные об ИППП и ВИЧ-инфекции, доступные к пониманию понятия ИППП и ВИЧ-инфекции, пути передачи, клинические симптомы, возможные осложнения этих инфекций, рекомендации врача, а также что необходимо знать, чтобы избежать возможного инфицирования.

В следующем разделе «Защити себя сам» представлена подробная информация о методах контрацепции и возможностях (в некоторых случаях) снизить риски заражения ИППП и ВИЧ-инфекцией.

Раздел «Часто задаваемые вопросы» содержит актуальные вопросы в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции. На каждый вопрос молодых людей имеется профессиональный ответ и совет специалиста.

Одним из самых важных разделов в мобильном приложении является раздел «Получить помощь». В этом разделе любой житель нашей страны имеет возможность напрямую обратиться к врачу-дерматовенерологу с вопросами о профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции. При этом связаться с доктором можно как через электронную

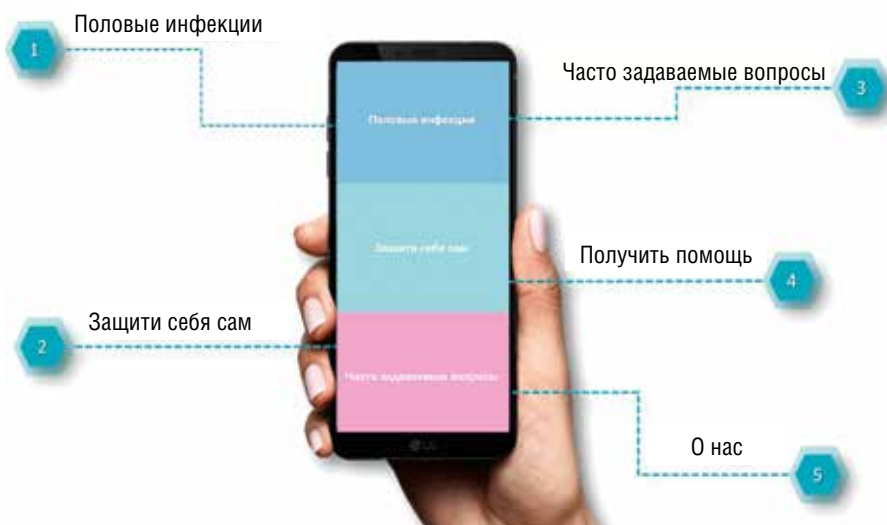
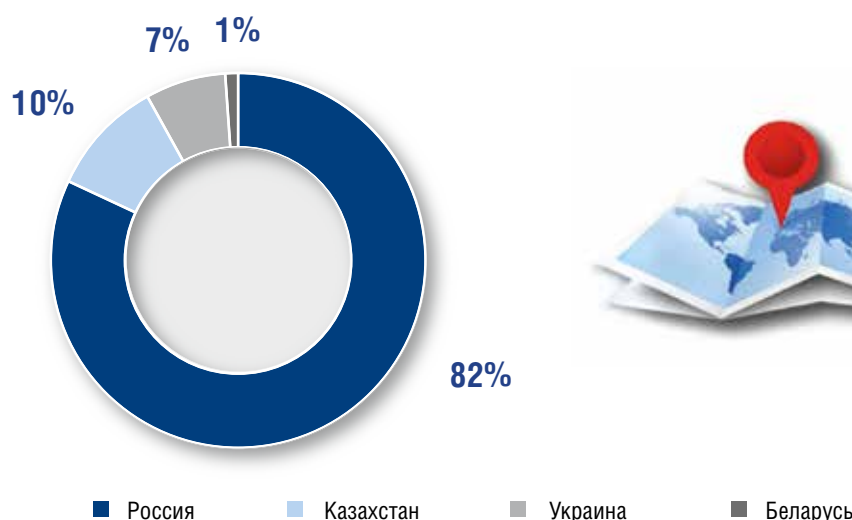
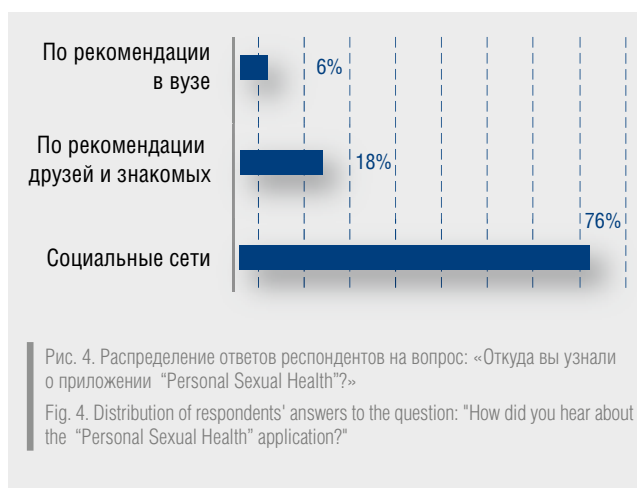


Рис. 3. Основные информационные разделы мобильного приложения "Personal Sexual Health"
 Fig. 3. The main information sections of the "Personal Sexual Health" mobile app.



выхода мобильного приложения (апрель 2021 г.) было проведено анкетирование по специально созданному опроснику в Google Forms среди пользователей мобильного приложения. В анкетировании приняли участие 103 человека (59 девушек и 44 юноши), средний возраст которых составил 21 год.

В ходе проведенного анкетирования было установлено, что 94,2% респондентов доверяли информации, содержащейся в мобильном приложении. Кроме того, 100% опрошенных молодых людей считали данную информацию полезной, и 99% респондентов рекомендовали бы мобильное приложение "Personal Sexual Health" другим людям.

Согласно полученным данным, на вопрос «После изучения информации в приложении "Personal Sexual Health" вы узнали для себя что-то новое?» 84% опрошенных ответили «да», 15% «нет» и 1% «не знаю». Основным источником трафика среди пользователей являлись социальные сети — 76%, а также рекомендации друзей — 18% (рис. 4).

Основной геолокацией пользователей мобильного приложения "Personal Sexual Health" является Российская Федерация, а также Республика Казахстан, Украина и Республика Беларусь (рис. 5). Самыми популярными вопросами к специалисту оказались: «Через какое время после случайной половой связи необходимо сдавать анализы на ИППП?», «Возможно ли заражение ВИЧ-инфекцией при оральном контакте?», «Через какое время после случайной половой связи необходимо сдавать тест на ВИЧ?».

Заключение

Использование цифровых платформ и новых социальных медиа становится все более популярным в области здравоохранения, особенно среди подростков и молодежи. Цифровые возможности в области здравоохранения должны дополнять и улучшать существующую систему здравоохранения. "Personal Sexual Health" — впервые созданное мобильное приложение в России, которое посвящено сексуальному здоровью

и первичной профилактики среди молодежи, разработанное непосредственно специалистами в области ИППП и ВИЧ-инфекции. Департамент по социальной политике мэрии города Новосибирска рекомендует

данное мобильное приложение для широкого внедрения в социальную сферу города и, в частности, в центры для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. ■

Литература/References

1. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715. 2004. [Ob utverzhenii perechnja social'no znachimyh zabolovanij i perechnja zabolovanij, predstavljajushhih opasnost' dlja okružhajushhih: postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 1 dekabrja 2004 g. № 715. 2004. (In Russ.)] <http://base.garant.ru/12137881/>
2. Кисина В.И., Вавилов В.В. Социально значимые инфекции, передаваемые половым путем: эпидемиологические тенденции. *Врач.* 2009;(11):37–41. [Kisina VI, Vavilov VV. Socially significant sexually transmitted infections: epidemiological trends. *Phys.* 2009;(11):37–41 (In Russ.)]
3. Драчук П.Э., Драчук Т.Э., Пешикова М.В., Пешиков О.В. Социальные и экономические аспекты проблемы распространения ВИЧ-инфекции в России. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2018;2(21):30–33. [Drachuk PE, Drachuk TE, Peshikova MV, Peshikov OV. Social and economic aspects of the problem of the spread of HIV infection in Russia. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk region.* 2018;2(21):30–33 (In Russ.)]
4. Жильцова Е.Е., Волкова С.Б. Медико-социальные проблемы заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в современных условиях (обзор литературы). *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* 2013;(1):149–154. [Zhiltsova YeE, Volkova SB. Medico-social problems of morbidity of sexually transmitted infections in modern conditions (literature review). In: *Ros. med.-Biol. ak. I.P. Pavlov.* 2013;(1):149–154 (In Russ.)]
5. Кузнецова Ю.Н., Зильберберг Н.В., Евстигнеева Н.П. Инфекционные заболевания урогенитального тракта у подростков и молодежи как фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья. *Лечащий врач.* 2014;(12):61–63. [Kuznetsova YN, Zilberberg NV, Evstigneeva NP. Lechaschikh doctor. 2014;(12):61–63 (In Russ.)]
6. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Подростки: риски для здоровья и их пути решения. [Sajt Vsemirnoj organizacii zdavoohranenija. Podrostki: riski dlja zdorov'ja i ih puti reshenija. (In Russ.)] <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions>
7. Об утверждении Федерального закона от 30.12.2020 № 489-ФЗ «О молодежной политике в Российской Федерации» [Ob utverzhenii Federal'nogo zakona ot 30.12.2020 № 489-FZ «O molodezhnoj politike v Rossijskoj Federacii» (In Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_372649/
8. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2020 г. [Spravka. VICH-infekcija v Rossijskoj Federacii na 31 dekabrja 2020 g. (In Russ.)] <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2020-..pdf>
9. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, официальный сайт. [FGBU "CNIIOIZ" Minzdrava Rossii, oficial'nyj sajt. (In Russ.)] <https://last.mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h5-sotsialno-znachimye-zabolevaniya9>
10. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости инфекций, передаваемых половым путем, в оценке эпидемиологического процесса и состояния здоровья населения Российской Федерации за 2006–2016 годы. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(1):27–37. [Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE. Dynamics of incidence of sexually transmitted infections in the evaluation of the epidemiological process and state of health of the Russian Federation population in 2006–2016. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018;94(1):27–37 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-27-37
11. Брюно В.В. Рискованное сексуальное поведение современных подростков в России. 2018;4(24):117–129. [Bruno VV. Risky sexual behavior of modern adolescents in Russia. 2018;4(24):117–129 (In Russ.)] doi: 10.19181/snsp.2018.6.4.6089
12. Позднякова М.Е. Рискованное сексуальное поведение как фактор распространения ВИЧ-инфекции в России. 2018;4(24):99–113. [Pozdnyakova ME. Risky Sexual Behavior as a Factor in the Spread of HIV Infection in Russia. 2018;4(24):117–129 (In Russ.)] doi: 10.19181/snsp.2018.6.3.6005
13. Проект глобальной стратегии в области цифрового здравоохранения на 2020–2025 гг. [Proekt global'noj strategii v oblasti cifrovogo zdavoohranenija na 2020–2025 gg. (In Russ.)]
14. Barman-Adhikari A, Rice E. Sexual Health Information Seeking Online Among Runaway and Homeless Youth. *J Soc Social Work Res.* 2011;2(2):88–103. doi: 10.5243/jsswr.2011.5
15. Buhi ER, Daley EM, Fuhrmann HJ, Smith SA. An observational study of how young people search for online sexual health information. *J Am Coll Health.* 2009;58(2):101–111. doi: 10.1080/07448480903221236
16. Mustanski B, Lyons T, Garcia SC. Internet use and sexual health of young men who have sex with men: a mixed-methods study. *Arch Sex Behav.* 2011;40(2):289–300. doi: 10.1007/s10508-009-9596-1
17. Научно-исследовательский финансовый институт (НИФИ) [Nauchno-issledovatel'skij finansovij institut (NIFI) (In Russ.)] <https://www.nifi.ru/ru/news-ru/novosti/1552-news-010232021>
18. База данных «Знания и информированность студентов Новосибирска о ВИЧ/ИППП и особенности их полового поведения». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621403 внесено в Реестре баз данных от 11 августа 2020 г. [Baza dannyh "Znaniya i informirovannost' studentov Novosibirskaja o VICH/IPPP i osobennosti ih polovogo povedenija". Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh № 2020621403 vneseno v Reestre baz dannyh ot 11 avgusta 2020 g. (In Russ.)] <https://www.fips.ru/iiss/search.xhtml>
19. База данных «Отношение студентов-медиков к ВИЧ-инфицированным». Свидетельство о государственной регистрации базы

- данных № 2020621410 внесено в Реестре баз данных от 11 августа 2020 г. [База данных "Otnoshenie studentov-medikov k VICH-inficirovannym". Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh № 2020621410 vneseno v Reestre baz dannyh ot 11 avgusta 2020 g. (In Russ.)] <https://www.fips.ru/iiss/search.xhtml>
20. Хрянин А.А., Шпикс Т.А., Русских М.В., Бочарова В.К. Оценка знаний студентов Новосибирска в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции и других ИППП. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(3):34–42. [Khryanin AA, Shpiks TA, Russkikh MV, Bocharova VK. Assessment of Novosibirsk students' knowledge in the prevention of HIV infection and other STIs. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96 (3):34–42 (In Russ.)] doi.org/10.25208/vdv1142
21. Хрянин А.А., Решетников О.В., Шпикс Т.А., Русских М.В., Коваленко Г.А., Маринкин И.О. Знания и информированность молодых людей о ВИЧ/СПИД и особенности их полового поведения. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):59–65. [Khryanin AA, Reshetnikov OV, Shpiks TA, Russkikh MV, Kovalenko GA, Marinkin IO. Knowledge and awareness of young people about HIV/AIDS and features of their sexual behavior. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(5):59–65 (In Russ.)] doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65
22. Свидетельство № 3662 о регистрации объекта интеллектуальной собственности — информационное наполнение для мобильного приложения (программы для ЭВМ) под названием "PSH Personal Sexual Health", от 07.12.2020. [Svidetel'stvo № 3662 o registracii ob'ekta intellektual'noj sobstvennosti — informacionnoe napolnenie dlja mobil'nogo prilozhenija (programmy dlja JeVM) pod nazvaniem "PSH Personal Sexual Health", ot 07.12.2020 (In Russ.)]
23. Teens, Social Media & Technology Overview 2015. <http://www.pewinternet.org/2015/04/09/teens-social-media-technology-2015/> webcite
24. Интернет в России 2018. [Internet v Rossii 2018 (In Russ.)] <https://raec.ru/upload/files/190617-fpmk-2019.pdf>
25. Vanden AM. Mobile youth culture: a conceptual development. Mob Media Commun. 2016;4(1):85–101. doi: 10.1177/2050157915601455
26. Bell AV. "I think about Oprah": social class differences in sources of health information. Qualitative health research. 2014;24(4):506–16. doi: 10.1177/1049732314524637
27. Reid Chassiakos YL, Radesky J, Christakis D, Moreno MA; Children and Adolescents and Digital Media. Pediatrics. 2016;138(5):289–299. doi: 10.1542/peds.2016-2593
28. Johnson KR, Fuchs E, Horvath KJ, Scal P. Distressed and looking for help: Internet intervention support for arthritis self-management. J Adolesc Health. 2015;56(6):666–71. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.02.019
29. Ghaddar SF, Valerio MA, Garcia CM, Hansen L. Adolescent health literacy: the importance of credible sources for online health information. J Sch Health. 2012;82(1):28–36. doi: 10.1111/j.1746-1561.2011.00664.x
30. Rushing SC, Stephens D. Use of media technologies by Native American teens and young adults in the Pacific Northwest: exploring their utility for designing culturally appropriate technology-based health interventions. J Prim Prev. 2011;32(3-4):135–45. doi: 10.1007/s10935-011-0242-z
31. Magee JC, Bigelow L, Dehaan S, Mustanski BS. Sexual health information seeking online: a mixed-methods study among lesbian, gay, bisexual, and transgender young people. Health Educ Behav. 2012;39(3):276–89. doi: 10.1177/1090198111401384
32. Beck F, Richard JB, Nguyen-Thanh V, Montagni I, Parizot I, Renahy E. Use of the internet as a health information resource among French young adults: results from a nationally representative survey. J Med Internet Res. 2014;16(5):e128. doi: 10.2196/jmir.2934
33. Park E, Kwon M. Health-Related Internet Use by Children and Adolescents: Systematic Review. J Med Internet Res. 2018;20(4):e120. doi: 10.2196/jmir.7731
34. Никитин П.В., Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Мобильное здравоохранение: возможности, проблемы, перспективы. Клиницист. 2015;9(4):13–21. [Nikitin PV, Muradyants AA, Shostak NA. Mobile Health Care: Opportunities, Problems, Prospects. The Clinician. 2015;9(4):13–21 (In Russ.)] doi.org/10.17650/1818-8338-2015-9-4-13-21
35. Willoughby JF. Effectiveness of a Social Marketing Campaign Promoting Use of a Sexual Health Text Service by Teens. J Health Commun. 2015;20(10):1206–1213. doi:10.1080/10810730.2015.1018586
36. Магазины приложений: количество приложений в ведущих магазинах приложений. [Magaziny prilozhenij: kolichestvo prilozhenij v vedushih magazinah prilozhenij (In Russ.)] <https://www.statista.com/statistics/276623/number-of-apps-available-in-leading-app-stores/webcite>
37. Muessig KE, Pike EC, Legrand S, Hightow-Weidman LB. Mobile phone applications for the care and prevention of HIV and other sexually transmitted diseases: a review. J Med Internet Res. 2013;15(1):e1. doi:10.2196/jmir.2301
38. Mangone ER, Lebrun V, Muessig KE. Mobile Phone Apps for the Prevention of Unintended Pregnancy: A Systematic Review and Content Analysis. JMIR Mhealth Uhealth. 2016;4(1):e6. doi: 10.2196/mhealth.4846
39. Gibbs J, Gkatzidou V, Tickle L, et al. 'Can you recommend any good STI apps?' A review of content, accuracy and comprehensiveness of current mobile medical applications for STIs and related genital infections. Sex Transm Infect. 2017;93(4):234–235. doi: 10.1136/sextrans-2016-052690
40. Kalke KM, Ginossar T, Shah SFA, West AJ. Sex Ed to Go: A Content Analysis of Comprehensive Sexual Education Apps. Health Educ Behav. 2018;45(4):581–590. doi: 10.1177/1090198117749259
41. Personalised Health and Care 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/384650/NIB_Report.pdf
42. Сайт Life4me+. <https://life4me.plus/ru/application/> [Sajt Life4me+. (In Russ.)]
43. Мобильное приложение «Справочник». Гуманитарный проект. [Mobil'noe prilozhenie «Spravochnik». Gumanitarnyj proekt (In Russ.)] <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.prometheusstudio.android.hivhandbook&hl=ru&gl=US>
44. Jain AV, Bickham D. Adolescent health literacy and the Internet: challenges and opportunities. Curr Opin Pediatr. 2014;26(4):435–439. doi: 10.1097/MOP.0000000000000119
45. Ghaddar SF, Valerio MA, Garcia CM, Hansen L. Adolescent health literacy: the importance of credible sources for online health information. J Sch Health. 2012;82(1):28–36. doi: 10.1111/j.1746-1561.2011.00664.x
46. Грант в форме субсидии в сфере научной и инновационной деятельности, предоставленный департаментом промышленности, инноваций и предпринимательства мэрии города Новосибирска в 2020 году. Протокол № 1 от 30.04.2020 [Grant v forme subsidii v sfere nauchnoj i innovacionnoj dejatel'nosti, predostavlennij departamentom promyshlennosti, innovacij i predprinimatel'stva mjerii goroda Novosibirsk v 2020 godu. Protokol № 1 ot 30.04.2020 (In Russ.)] https://novo-sibirsk.ru/upload/science/reestr_grant_2020.pdf

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — А.А. Хрянин, М.В. Русских; сбор и обработка материала — А.А. Хрянин, М.В. Русских; написание текста — А.А. Хрянин, М.В. Русских; редактирование — А.А. Хрянин

Authors' participation: concept and design of the study — Alexey A. Khryanin, Maria V. Russkikh; collection and processing of material — Alexey A. Khryanin, Maria V. Russkikh; text writing — Alexey A. Khryanin, Maria V. Russkikh; editing — Alexey A. Khryanin

Информация об авторах

***Хрянин Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9248-8303>; eLibrary SPIN: 4311-2475; e-mail: khryanin@mail.ru

Русских Мария Викторовна — аспирант; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4957-0154>; e-mail: marie_le_mieux@mail.ru

Information about the authors

***Alexey A. Khryanin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 52 Krasny prospect, 630091, Novosibirsk, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9248-8303>; eLibrary SPIN: 4311-2475; e-mail: khryanin@mail.ru

Maria V. Russkikh — postgraduate student; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4957-0154>; e-mail: marie_le_mieux@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.05.2021

Принята к публикации: 20.06.2021

Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 01.05.2021

Accepted: 20.06.2021

Published: 15.08.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1251>

Эффективность и безопасность нового моноклонального антитела к ИЛ-17 нетакимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Результаты 54-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования PLANETA

© Льюис Пуч¹, Бакулев А.Л.^{2*}, Кохан М.М.³, Самцов А.В.⁴, Хайрутдинов В.Р.⁴, Морозова М.А.⁵, Золкин Н.А.⁵, Курышев И.В.⁵, Петров А.Н.⁵, Артемьева А.В.⁵, Зинкина-Орихан А.В.⁵

¹ Госпиталь Сан-Пау

08041, Барселона, Испания, ул. де Сан Кинти, д. 89

² Саратовский государственный медицинский университет

410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

³ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии

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

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

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

⁵ ЗАО «БИОКАД»

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

Обоснование. Нетакимаб — это оригинальное гуманизированное моноклональное антитело к интерлейкину-17, продемонстрировавшее терапевтическую эффективность при среднетяжелом и тяжелом вульгарном псориазе в клиническом исследовании 2-й фазы. В данной статье представлены результаты 54 недель исследования 3-й фазы.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности двух режимов применения нетакимаба по сравнению с плацебо у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

Методы. PLANETA — продолжающееся рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы. 213 пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом были рандомизированы в три группы терапии: введение нетакимаба в дозе 120 мг 1 раз в 2 недели (Q2W), введение нетакимаба в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели (Q4W) или плацебо. В течение первых 3 недель пациенты получали подкожные инъекции анализируемого препарата или плацебо (в соответствии с распределением) 1 раз в неделю. После этого пациенты в группе нетакимаба Q2W получили инъекции препарата на неделях 4, 6, 8 и 10. Участники в группе нетакимаба Q4W получили инъекции препарата на неделях 6 и 10 и инъекции плацебо на неделях 4 и 8. Пациенты в группе плацебо получили инъекции плацебо на неделях 4, 6, 8 и 10. На неделе 12 было произведено расслепление терапии. В открытой фазе пациенты, получавшие нетакимаб, продолжили его получать 1 раз в 4 недели. Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов в каждой группе, достигших снижения индекса распространенности и тяжести псориаза как минимум на 75% от исходного уровня (PASI 75) на неделе 12.

Результаты. В общей сложности ответ PASI 75 на неделе 12 наблюдался у 77,7%, 83,3% и 0% пациентов в группах нетакимаба Q2W и Q4W и плацебо соответственно ($P < 0,0001$, точный критерий Фишера, ПТ). Эффект сохранился на протяжении 1 года лечения. Анализируемый препарат обладал хорошим профилем безопасности и низкой иммуногенностью.

Заключение. Терапия нетакимабом обеспечивает высокую частоту устойчивого клинического ответа у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Исследование продолжается, позже будут представлены данные по эффективности и безопасности длительного применения данного лекарственного препарата.

Ключевые слова: псориаз, моноклональные антитела, ингибиторы интерлейкина-17.

Конфликт интересов: Л. Пуч получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (Abbvie), «Алмиралл» (Almirall), «Амджен» (Amgen), «Баксалта» (Baxalta), «Байоджен» (Biogen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), «Селджен» (Celgene), «Гебро» (Gebro), «Янссен» (Janssen), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма» (Leo-Pharma), «Лилли» (Lilly), «Мерк-Сероно» (Merck-Serono), «МСД» (MSD), «Милан» (Mylan), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Редженерон» (Regeneron), «Рош» (Roche), «Сандоз» (Sandoz), «Самсунг-Биоэпис» (Samsung-Bioepis), «Санофи» (Sanofi) и «ЮСБ» (UCB) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях.

А.Л. Бакулев получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи», «Амджен», «Берингер Ингельхайм», «Селджен», «Янссен», ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли», «МСД», «Новартис», «Пфайзер», «Санофи», «ЮСБ» и «Зелдис Фарма» (Zeldis Pfarma) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях.

М.М. Кохан получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Селджен», «Янссен», ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли», «Новартис», «Пфайзер» и «Санофи» и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях.

А.В. Самцов получал гонорары консультанта/спикера от компаний «Селджен», «Гленмарк» (Glenmark), «Ядран» (Jadran) и ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма» и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях.

В.Р. Хайрутдинов получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи», «Белупо» (Belupo), «Босналек» (Bosnalect), «Селджен», «Гленмарк», «Ядран», «Янссен», ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли», «МСД», «Новартис», «Пфайзер», «Санофи» и «Сан Фарма» (Sun Pharma) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях.

М.А. Морозова, А.В. Артемьева и А.В. Зинкина-Орихан, Н.А. Золкин, И.В. Курышев, А.Н. Петров являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

Источник финансирования: Финансирование этого исследования осуществляло ЗАО «БИОКАД».

Выражение признательности: мы признательны всем исследователям и персоналу за сотрудничество и добросовестную работу.

Для цитирования: Льюис Пуч, Бакулев А.Л., Кохан М.М., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Морозова М.А., Золкин Н.А., Курышев И.В., Петров А.Н., Артемьева А.В., Зинкина-Орихан А.В. Эффективность и безопасность нового моноклонального антитела к ИЛ-17 нетакимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Результаты 54-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования PLANETA. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):80–91. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1251>

Efficacy and safety of netakimab, a novel anti-IL-17 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Results of a 54-week randomized double-blind placebo-controlled PLANETA clinical trial

© Luís Puig¹, Andrey L. Bakulev^{2*}, Muza M. Kokhan³, Alexey V. Samtsov⁴, Vladislav R. Khairutdinov⁴, Maria A. Morozova⁵, Nikita A. Zolkin⁵, Ivan V. Kuryshev⁵, Alexey N. Petrov⁵, Antonina V. Artemeva⁵, Arina V. Zinkina-Orikhan⁵

¹ Hospital de Sant Pau
Sant Quinti, 89, 08041, Spain, Barcelona

² Saratov State Medical University
Bolshaya Kazachia str., 112, 410012, Saratov, Russia

³ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology
Shcherbakova str., 8, 620076, Yekaterinburg, Russia

⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str. 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

⁵ JSC BIOCAD, St-Petersburg, Russia
Svyazi st., 34-A, 198515, Saint Petersburg, Strelna, Russia

Background. Netakimab (NTK), an original humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, showed therapeutic efficacy in moderate to severe plaque psoriasis in a phase 2 clinical study. Herein we report the results of 54 weeks of a phase 3 trial.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of two NTK regimens vs. placebo in moderate to severe plaque psoriasis.

Methods. PLANETA is the ongoing randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. 213 patients with moderate to severe plaque psoriasis were randomly assigned to receive NTK 120 mg once every 2 weeks (NTK Q2W), NTK 120 mg once every 4 weeks (NTK Q4W) or placebo. During the first 3 weeks, patients received subcutaneous injections of NTK or placebo (according to the allocation) once a week. Patients in the NTK Q2W group then received NTK at weeks 4, 6, 8, and 10. Subjects in the NTK Q4W group received NTK at weeks 6 and 10 and placebo at weeks 4 and 8. Patients in the placebo group received placebo injections at weeks 4, 6, 8, and 10. Treatment was unblinded at week 12. During the open-label phase, patients in both NTK groups continued to receive NTK Q4W. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients in each group who achieved a 75% or greater reduction from baseline in psoriasis area and severity index (PASI 75) at week 12.

Results. A total of 77.7%, 83.3%, and 0% of patients had a PASI 75 response at week 12 in the NTK Q2W, NTK Q4W, and placebo groups, respectively ($P < 0.0001$, Fisher's exact test, ITT). The effect was maintained throughout the 1-year treatment. NTK showed a good safety profile and low immunogenicity.

Conclusion. Treatment with NTK results in high rates of sustained clinical response in patients with moderate to severe plaque psoriasis. The study is ongoing; thus, long-term use efficacy and safety data are forthcoming.

Keywords: psoriasis, monoclonal antibodies, interleukin-17 inhibitors.

Conflict of interest: L. Puig has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Abbvie, Almirall, Amgen, Baxalta, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Gebro, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly, Merck-Serono, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sandoz, Samsung-Bioepis, Sanofi, and UCB.

Andrey L. Bakulev has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Abbvie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB and Zeldis Pfarma.

Muza M. Kokhan has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer and Sanofi.

Alexey V. Samtsov has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Celgene, Glenmark, Jadran and JSC BIOCAD.

Vladislav R. Khairutdinov has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Abbvie, Belupo, Bosnalec, Celgene, Glenmark, Jadran, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi and Sun Pharma.

Maria A. Morozova, Antonina V. Artemeva, Arina V. Zinkina-Orikhan, Nikita A. Zolkin, Ivan V. Kuryshev, Alexey N. Petrov are JSC BIOCAD employees.

Source of funding: Sponsorship for this study was funded by JSC BIOCAD.

Acknowledgements: We acknowledge the collaboration and commitment of all investigators and staff.

For citation: Puig L, Bakulev AL, Kokhan MM, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Morozova MA, Zolkin NA, Kuryshev IV, Petrov AN, Artemeva AV, Zinkina-Orikhan AV. Efficacy and safety of netakimab, a novel anti-IL-17 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Results of a 54-week randomized double-blind placebo-controlled PLANETA clinical trial. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):80–91.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1251>

Обоснование

Псориаз — это хроническое заболевание с преимущественным поражением кожи, ассоциированное с рядом сопутствующих патологий. Симптомы могут варьировать от легких — в виде единичных локальных очагов на коже — до тяжелых, поражающих значительный процент поверхности тела. Псориаз может оказывать серьезное влияние на социальную активность и качество жизни пациента.

В 2012 г. были впервые опубликованы данные о ключевой роли интерлейкина-17 (ИЛ-17) в иммунопатогенезе псориаза, что позволило рассматривать блокаду сигнального пути ИЛ-17 как одну из опций терапии данного заболевания [1].

Нетакимаб — это новое рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к ИЛ-17, представляющее собой иммуноглобулин подкласса G1 (IgG1) с модифицированными Fc-фрагментом и CDR-регионами. В исследованиях 2-й фазы у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом (NCT02762994) и у пациентов с анкилозирующим спондилитом (NCT02763111) было продемонстрировано превосходство нетакимаба в дозе 120 мг над плацебо [2, 3].

Цель исследования: целью исследования PLANETA является оценка эффективности и безопасности двух режимов дозирования нетакимаба, 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели, в сравнении с плацебо у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. В данной статье представлены результаты анализа данных 1 года исследования.

Методы

Дизайн исследования

PLANETA — продолжающееся международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы, проводимое в соответствии с Хельсинкской декларацией и принципами надлежащей клинической практики.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты в возрасте от 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза, длительностью не менее 6 месяцев, которым показана фототерапия или системная терапия или получившие по крайней мере один курс такой терапии, с площадью поверхности тела, пораженной псориазом (BSA, Body surface area) $\geq 10\%$, оценкой распространенности и тяжести псориаза по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 10 баллов, общей оценкой тяжести псориаза врачом по шкале sPGA (static Physician Global Assessment) ≥ 3 баллов на момент скрининга. В исследование не включались пациенты с другими формами псориаза (например, псориаз эритродермия, пустулезный псориаз, каплевидный псориаз) или любыми другими заболеваниями кожи (например, экзема), получавшие моноклональные антитела к ИЛ-17 или его рецепторам либо получавшие более одного препарата моноклональных антител или их фрагментов. Применение любого препарата моноклональных антител следовало прекратить не позднее чем за 12 недель, системную терапию и фототерапию — не позднее чем за 4 недели, применение топических препаратов — не позднее чем за 2 недели до подписания информированного согласия (ИС).

Всем пациентам во время скрининга были выполнены рентгенография органов грудной клетки и анализ на туберкулез (T-SPOT.TB/Quantiferon-TB Gold/туберкулиновая проба). При получении сомнительного результата теста проводилась консультация фтизиатра. При исключении активной/латентной инфекции пациент мог быть включен в исследование.

Пациентов, соответствующих критериям отбора, стратифицировали по массе тела (<100 кг/ ≥ 100 кг), предшествующей терапии псориаза с применением препаратов моноклональных антител (ранее получавшие/не получавшие), величине PASI ($<20/\geq 20$) и наличию псориазического артрита (отсутствие/наличие), после чего пациентов рандомизировали в соотношении 2:2:1 в три группы терапии: нетакимаб в дозе 120 мг 1 р/2 нед. (группа нетакимаб Q2W), нетакимаб в дозе 120 мг 1 р/4 нед. (группа нетакимаб Q4W) или плацебо. Рандомизацию выполняли с помощью централизованной электронной системы рандомизации с использованием последовательности случайных чисел. Данные по распределению в группы терапии были зашлеплены в течение первых 12 недель для исследователей, исследовательской команды и пациентов.

До начала процедур исследования всем пациентам было предоставлено достаточное количество времени для ознакомления с информацией об исследовании, они получили ответы на свои вопросы, добровольно и без принуждения дали согласие на участие в данном исследовании и подписали форму информированного согласия.

Условия проведения

Исследование проводится в 24 исследовательских центрах на территории Российской Федерации и Республики Беларусь. Каких-либо специфических факторов (социальных, экономических, культурных), способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования, выявлено не было. Список исследовательских центров представлен.

Продолжительность исследования

Основной период терапии включал зашлепленную фазу (недели 0–12), после которой следовала открытая фаза вплоть до недели 54. Впоследствии исследование было продлено до 3 лет.

Описание медицинского вмешательства

В течение первых 3 недель все пациенты получили подкожные инъекции нетакимаба или плацебо (в соответствии с распределением) 1 р/нед. (фаза индукции). После этого пациенты в группе нетакимаб Q2W получили исследуемый препарат на неделях 4, 6, 8 и 10. Для сохранения зашлепленного участники в группе нетакимаб Q4W получили препарат на неделях 6 и 10 и плацебо на неделях 4 и 8. Пациенты в группе плацебо получили инъекции плацебо на неделях 4, 6, 8 и 10.

На неделе 12 терапия была расшлеплена. В открытой фазе пациенты двух групп нетакимаба продолжили получать исследуемый препарат 1 р/4 нед. (группы нетакимаб Q2W/Q4W и нетакимаб Q4W). Пациенты, получавшие плацебо, были переведены на активную терапию: им были выполнены инъекции нетакимаба на неделях 12, 13 и 14 (индукция) и затем 1 р/4 нед. в течение недель 18–50 (группа плацебо/НТК Q4W). После последней инъекции исследуемого препарата пациентов наблюдали на протяжении 4 недель.

Анализируемый препарат вводили в виде двух подкожных инъекций (1,0 мл, содержащий 60 мг НТК), плацебо — в виде двух неотличимых подкожных инъекций (1,0 мл каждая).

Исходы исследования

Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, достигших снижения PASI не менее чем на 75% от исходного уровня (PASI 75) на неделе 12. Вторичные конечные точки включали оценку следующих параметров: доля пациентов, достигших PASI 75 на неделях 8, 16, 24, 42 и 52, PASI 90 и PASI 100 на неделях 8, 12, 16, 24, 42 и 52; изменение PASI от исходного уровня, доля пациентов с оценкой sPGA 0/1 и sPGA 0 на неделях 8, 12, 16, 24, 42 и 52; доля пациентов с дерматологическим индексом качества жизни (DLQI, Dermatology Life Quality Index) 0 или 1 на неделях 24, 42 и 52; а также изменение от исходного уровня выраженности зуда (оцениваемой по визуальной аналоговой шкале [ВАШ], 0–100 мм) на неделях 1, 12, 24 и 52, индекса для оценки тяжести псориазического поражения ногтей (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) на неделях 12, 24 и 52 и DLQI на неделях 8, 12, 24, 42 и 52.

В анализ безопасности были включены все данные, полученные после первой инъекции нетакимаб/плацебо. Нежелательные явления регистрировали согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.03) [4].

Образцы крови для анализа иммуногенности были забраны до введения первой дозы нетакимаб/плацебо, далее на неделях 12, 24, 54. Образцы анализировали с помощью валидированного метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). В случае выявления связывающих антител к НТК проводился тест на антитела, обладающие нейтрализующей активностью. Конечной точкой оценки иммуногенности была доля пациентов со связывающими/нейтрализующими антителами на неделях 12, 24 и 54.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено главными регуляторными органами Российской Федерации и Республики Беларусь. Также проведение исследования одобрено этическими комитетами каждого из участвующих в нем исследовательских центров.

Исследование зарегистрировано в системе Национальных институтов здравоохранения США (ClinicalTrials.gov; NCT03390101).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки:

Данное исследование тестировало три гипотезы. Основная гипотеза исследования устанавливала не меньшую эффективность режима дозирования нетакимаба 1 р/4 нед. (Q4W) по сравнению с режимом 1 р/2 нед. (Q2W) при уровне значимости 0,05. Вторая и третья гипотезы устанавливали превосходство нетакимаба над плацебо при использовании режимов дозирования Q4W и Q2W, соответственно, каждая при уровне значимости 0,05. Для расчета объема выборки использовали литературные данные об эффективности иксекизумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом [5]. Предполагалось, что на неделе 12 частота ответа PASI 75 составит 89,1% и 82,6% в группах нетакимаб Q2W и нетакимаб Q4W соответственно, объем выборки 154 пациента (по 77 пациентов в каждой из групп НТК) обеспечивал бы примерно 80% мощность для демонстрации не меньшей эффективности при границе 20,38% и частоте ошибок

I рода 5%. Граница не меньшей эффективности была рассчитана как 0,25 от верхней границы 95% доверительного интервала (ДИ) [81,51%; 88,89%] различия между предполагаемой частотой ответа PASI 75 на неделе 12 в группах нетакимаб Q2W и плацебо при допущении частоты ответа в группе плацебо 3,9%. Кроме того, объем выборки 193 пациента (по 77 пациентов в каждой из групп нетакимаба и 39 — соответственно в группе плацебо) обеспечивал бы более чем 80% мощность для демонстрации превосходства препарата над плацебо в каждой группе при границе 0% и частоте ошибки I рода 5%. При потенциальной частоте преждевременного прекращения участия в исследовании 10% в исследование необходимо включить 213 пациентов.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных производилась с использованием программной среды SAS 9.4 и языка программирования для статистической обработки данных R.

Статистический анализ проводили с использованием 2-сторонних критериев для проверки гипотезы. Уровень значимости был установлен как 0,05.

Проверка данных на нормальность проводилась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Данные, распределенные по нормальному закону, анализировали с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа. Данные, распределенные по закону, отличному от нормального, анализировали с помощью критериев Манна — Уитни, Вилкоксона, Краскела — Уоллиса и Фридмана. В случае множественных сравнений применяли поправку Беньямини — Йекутили. Категориальные данные обрабатывали с помощью таблиц частот, точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона.

Статистические гипотезы тестировали в два этапа:

1. Гипотезы превосходства групп нетакимаб Q2W и нетакимаб Q4W над группой плацебо.
2. Гипотеза не меньшей эффективности режимов дозирования нетакимаб Q4W и нетакимаб Q2W.

Статистическое сравнение всех вторичных конечных точек эффективности выполняли в группах нетакимаб Q2W/Q4W и нетакимаб Q4W. Вторичные конечные точки эффективности в группе плацебо/нетакимаб Q4W оценивали с помощью описательной статистики, так как сравнение с группами нетакимаб Q2W/Q4W и нетакимаб Q4W было нецелесообразным из-за разной продолжительности лечения анализируемым препаратом.

Анализы эффективности и безопасности выполняли в популяции ИТТ, которая включила всех рандомизированных в исследование пациентов (n = 213). В дихотомических конечных точках, определяемых по наличию ответа на лечение, отсутствие данных по ответу на лечение во время визита после исходного уровня регистрировали как «отсутствие ответа». К непрерывным конечным точкам не применяли правила подстановки отсутствующих данных.

Результаты

Участники исследования

С декабря 2017 г. (дата первого визита) до июня 2019 г. (дата завершения анализируемого периода) последнего участником) в общей сложности было рандомизировано 213 пациентов: в группу нетакимаб Q2W (n = 85), группу нетакимаб Q4W (n = 84), группу плацебо (n = 44), 201 пациент завершил 54-недельный период исследования, 12 участников прекратили лечение.

Причины досрочного прекращения участия в исследовании: нежелательные явления, беременность, отзыв информированного согласия, потеря для последующего наблюдения (рис. 1).

Исходные демографические и клинические характеристики были сопоставимы в трех группах. Медиана возраста пациентов составила 42 года, 41,5 года и 39 лет в группах нетакимаб Q2W/Q4W, нетакимаб Q4W и плацебо/Q4W соответственно. Все пациенты принадлежали к европеоидной расе. Медиана продолжительности заболевания составила 100–120 месяцев. Предшествующее лечение включало фототерапию, системные/местные кортикостероиды, иммуносупрессанты. Отмечались различия по частоте применения системной терапии (более частое применение метотрексата в группе плацебо/нетакимаб Q4W), расцененные как несущественные, так как все соответствующие критериям отбора пациенты не получали системную терапию на протяжении по крайней мере 4 недель до подписания ИС (табл. 1).

Основные результаты исследования

В общей сложности PASI 75 на неделе 12 достигли 77,7% пациентов в группе нетакимаб Q2W и 83,3%

пациентов в группе нетакимаб Q4W по сравнению с 0% в группе плацебо. Различия долей пациентов, достигших первичной конечной точки, составили 77,7% (нетакимаб Q2W в сравнении с плацебо) при 95% ДИ 67,07–88,23% ($P < 0,0001$) и 83,3% (нетакимаб Q4W в сравнении с плацебо) при 95% ДИ 73,63–93,03% ($P < 0,0001$). Нижняя граница 95% ДИ для групп нетакимаб Q4W и нетакимаб Q2W (73,63 и 67,07% соответственно) превышает предел превосходства (0%). Таким образом, эффективность обоих режимов дозирования анализируемого лекарственного препарата превосходила эффективность плацебо.

Различия по частоте достижения PASI 75 на неделе 12 между группами нетакимаб Q4W и нетакимаб Q2W составило 5,63% при 95% ДИ –7,41–18,78% ($P = 0,4603$). Нижняя граница 95% ДИ (–7,41%) не превышает заранее заданный предел –20,38%. Таким образом, эффективность режима дозирования нетакимаб Q4W была не меньше эффективности режима дозирования данного препарата в группе Q2W.

В течение первых 12 недель лечения и впоследствии (когда режим дозирования нетакимаб Q4W применя-

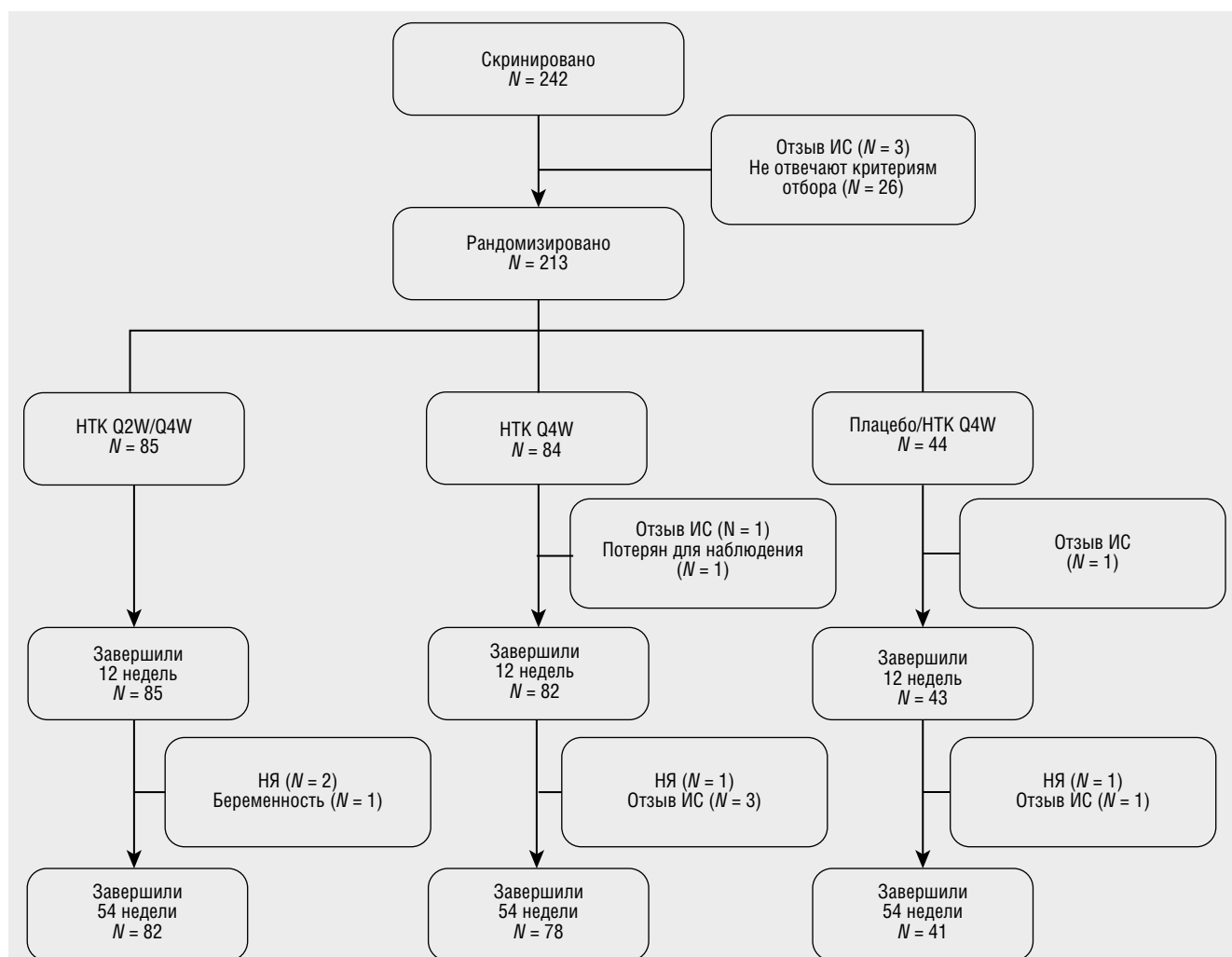


Рис. 1. Блок-схема распределения пациентов

ИС: информированное согласие; НТК: нетакимаб; Q2W: 1 р/2 нед; Q4W: 1 р/4 нед; НЯ: нежелательные явления.

Fig. 1. Patient disposition flow chart

IC: informed consent; NTK: netakimab; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; AEs: adverse events.

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов (N = 213)
Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics (N = 213)

Переменная	HTK Q2W/Q4W (n = 85)	HTK Q4W (n = 84)	Плацебо/HTK Q4W (n = 44)
Возраст, годы	42 [35–49]	41,5 [32–53]	39 [33–53]
ИМТ, кг/м ²	27,9 [24,5–31,9]	28,5 [25,5–32,5]	27,2 [24,2–30,0]
Мужской пол*	63 (74,1)	58 (69,1)	35 (79,6)
Продолжительность заболевания, месяцы	120 [36–204]	111 [36–183]	100 [34–193]
BSA, %	20 [13,0–42,0]	22 [14,5–43,0]	22,5 [13,0–44,0]
Значение PASI	18,4 [14,2–27,0]	17,9 [15,1–28,6]	19,7 [16,3–29,4]
Значение NAPSI	7 [0–29]	14 [2–28]	14 [0–37]
Значение sPGA	3 [3–4]	4 [3–4]	4 [3–4]
Зуд (ВАШ, мм)	47 [27–67]	48 [27–71]	45,5 [23–70]
Значение DLQI	13 [10–20]	13 [9–18]	15 [9–20]
Медикаментозный анамнез			
Моноклональные антитела и ингибиторы JAK*	5 (5,9%)	6 (7,1%)	1 (2,3%)
Системные иммуносупрессанты*	22 (25,9%)	29 (34,5%)	21 (47,7%)
Кортикостероиды*	23 (27,1%)	32 (38,1%)	16 (36,4%)
Фототерапия*	47 (55,3%)	50 (59,5%)	30 (68,2%)

В таблице представлены медиана и интерквартильный размах, кроме переменных, помеченных *, для которых представлено количество (%).

HTK, нетакимаб; Q2W, 1 p/2 нед, Q4W, 1 p/4 нед; ИМТ, индекс массы тела; BSA (Body surface area), площадь поверхности тела, пораженной псориазом; DLQI (Dermatology Life Quality Index), дерматологический индекс качества жизни; JAK, Янус-киназа; NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), индекс тяжести псориаза ногтей; PASI (Psoriasis Area and Severity Index), индекс распространенности и тяжести псориаза; sPGA (static Physician Global Assessment), статическая общая оценка врачом; ВАШ, визуальная аналоговая шкала.

Median and interquartile range are presented except variables marked with * where no. (%) is presented.

NTK, netakimab; Q2W, once every 2 weeks, Q4W, once every 4 weeks; BMI, body mass index; BSA, body surface area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; JAK, Janus kinase; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; sPGA, static Physician Global Assessment; VAS, visual analogue scale.

ли в обеих группах) доли пациентов, достигших PASI 75/90/100 и относительного изменения PASI по сравнению с исходным уровнем, не отличались в группах нетакимаба Q2W и Q4W. Большинство пациентов достигли PASI 75 уже через 8 недель терапии (58,8 и 59,5% в группах Q2W и Q4W соответственно). К неделе 52 PASI 75 достигли 94,1 и 92,9% пациентов, PASI 90 — 78,8 и 77,4% пациентов, PASI 100 — 61,2 и 56,0% пациентов в группах нетакимаба Q2W/Q4W и нетакимаба Q4W соответственно. Статистически значимых различий между двумя группами на протяжении всего анализируемого периода не выявлено (P > 0,05) (рис. 2).

В первой временной точке оценки (неделя 8) 56,5 и 60,7% пациентов имели «чистую или почти чистую кожу» (sPGA 0 или 1), а 48,2 и 45,2% (неделя 16) имели «чистую кожу» (sPGA 0) в группах нетакимаба Q2W и Q4W соответственно (P > 0,05). На неделе 52 значения sPGA 0 или 1 достигли 84,7 и 85,7% пациентов, а значения sPGA 0 — 61,2 и 58,3% пациентов в группах нетакимаба Q2W/Q4W и нетакимаба Q4W соответственно (P > 0,05).

Уже на первой неделе лечения пациенты в обеих группах нетакимаба отмечали уменьшение выраженности зуда; эффект сохранялся на протяжении 1 года лечения. Применение данного препарата, независимо от режима дозирования, обеспечило значимое уменьшение псориазического поражения ногтей, оцененного по индексу NAPSI. На фоне лечения продемонстрировано значимое уменьшение влияния псориаза на качество жизни, оцениваемое по DLQI. К неделе 52 значения DLQI 0 или 1 (отсутствие влияния на качество жизни) достигли 69,4% пациентов в группе нетакимаба Q2W/Q4W и 69,1% пациентов в группе нетакимаба Q4W (табл. 2).

У пациентов в группе плацебо/Q4W уменьшение выраженности клинических проявлений псориаза наблюдалось уже после 4 недель терапии нетакимабом, выраженность эффекта нарастала до недели 52. К неделе 52 PASI 75/90/100 достигли 95,5, 81,8 и 65,9% пациентов соответственно, а значения sPGA 0 — 70,5% пациентов (рис. 2). Такое же значимое улучшение наблюдалось в выраженности зуда (медиана изменения

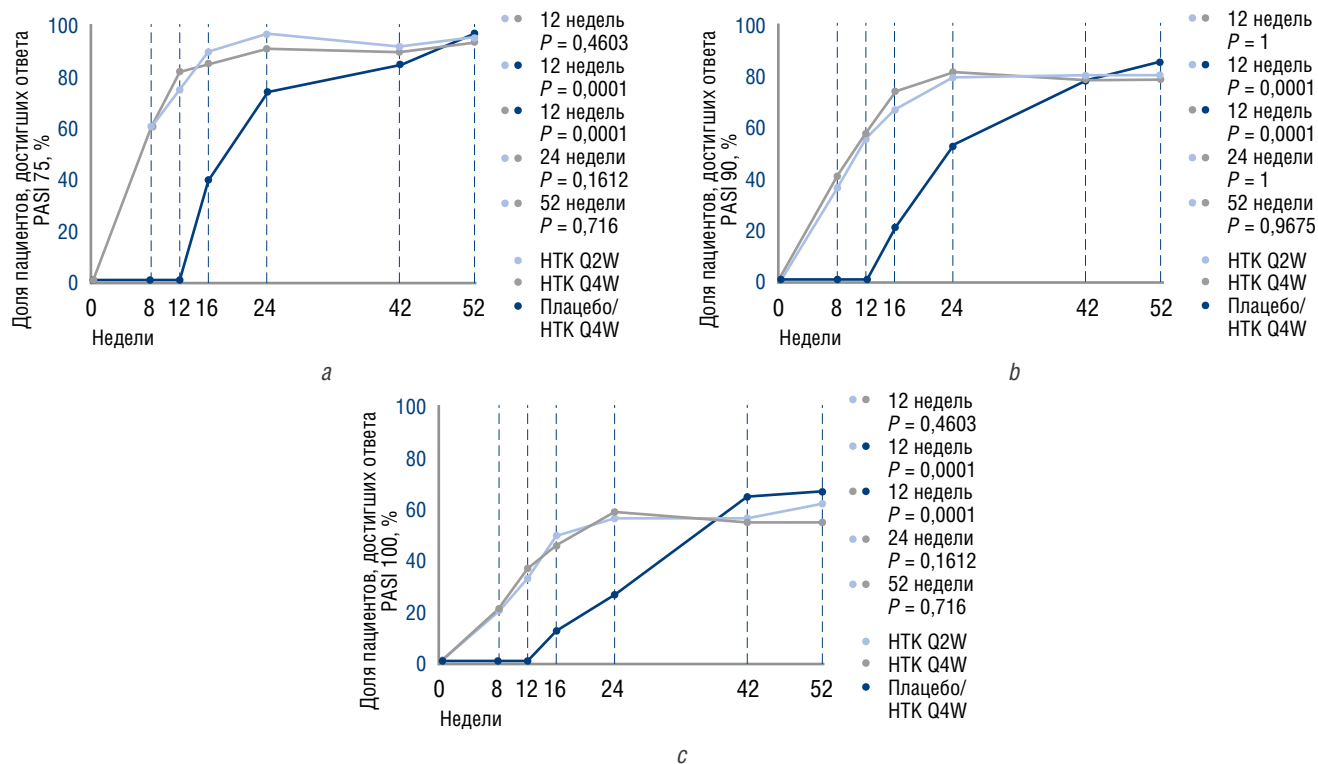


Рис. 2. Оценка эффективности терапии нетакимабом (ИТТ)

HTK: нетакимаб; Q2W: 1 p/2 нед; Q4W: 1 p/4 нед; PASI (Psoriasis Area and Severity Index), индекс распространенности и тяжести псориаза. ИТТ: принцип анализа в зависимости от назначенного лечения.

Fig. 2. Response to Netakimab treatment (ITT analysis)

NTK: netakimab; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; ITT: intention-to-treat principle.

(a) PASI 75 responders; (b) PASI 90 responders; (c) PASI 100 responders

от исходного уровня составила -10 , $-37,5$ и -37 на неделях 12, 24 и 52 соответственно, $P < 0,0001$), поражении ногтей (медиана изменения от исходного уровня значения NAPSИ составила 0, -11 и -19 на неделях 12, 24 и 52 соответственно, $P < 0,0001$) и качества жизни (50, 50 и 68,2% пациентов достигли значения DLQI 0 или 1 на неделях 24, 42 и 52 соответственно).

Нежелательные явления

На фоне терапии на протяжении плацебо-контролируемого периода нежелательные явления были зарегистрированы у 17,7, 16,7 и 18,2% пациентов в группах нетакимаб Q2W, нетакимаб Q4W и плацебо соответственно ($P > 0,05$). Нежелательные явления, связанные с терапией, зарегистрированы у 9,4, 10,7 и 6,8% пациентов в тех же группах ($P > 0,05$).

Результаты оценки безопасности в группах НТК Q2W/Q4W и НТК Q4W

В течение 54 недель нежелательные явления наблюдались у 40,0 и 40,5% пациентов, в том числе 3–4-й степени тяжести — у 4,7 и 2,4% пациентов в группах нетакимаб Q2W/Q4W и нетакимаб Q4W соответственно ($P > 0,05$). Два пациента (2,4%) в группе нетакимаб Q2W/Q4W и один пациент (1,2%) в группе нетакимаб Q4W были исключены из исследования по причине нежелательного явления «положительный результат анализа на туберкулез», которое было расценено как не связанное с исследуемой терапией. Впоследствии диагноз активного туберкулеза не подтвердился.

В общей сложности у 5% или более пациентов были выявлены гиперхолестеринемия, нейтропения, гипербилирубинемия и инфекции верхних дыхательных путей. Наиболее частые связанные с терапией НЯ были представлены нейтропенией. НЯ были преимущественно легкими или умеренными (степень 1–2). Тяжелые связанные с терапией НЯ были следующими (по одному случаю каждое): нейтропения 3-й степени, нейтропения 4-й степени и лимфопения 3-й степени. Единственным связанным с терапией серьезным нежелательным явлением было развитие пневмонии 3-й степени тяжести, послужившее причиной госпитализации, в группе нетакимаб Q4W. Через два дня после третьей инъекции нетакимаба у пациента повысилась температура до субфебрильных цифр, появился кашель; пациент был госпитализирован. На основании результатов физического обследования и рентгенографии органов грудной клетки был установлен диагноз нижнедолевой пневмонии. Пациент получал терапию цефтриаксоном в течение недели, выздоровел и продолжил участие в исследовании.

Результаты оценки безопасности в группе плацебо/ НТК Q4W

С недели 13 по неделю 54 нежелательные явления были зарегистрированы у 50% пациентов; у 15,9% пациентов наблюдались нежелательные явления 3–4-й степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: гиперхолестеринемия (4,6%), нейтро-

Таблица 2. Основные конечные точки эффективности
Table 2. Main efficacy endpoints

Переменная	Неделя	Группа				Значение P
		НТК Q2W/Q4W (n = 85)		НТК Q4W (n = 84)		
		n	%	n	%	
PASI 75	8	50	58,8	50	59,5	1,0000 ¹
	12	66	77,7	70	83,3	0,4603 ¹
	52	80	94,1	78	92,9	0,766 ²
PASI 90	8	31	36,5	33	39,3	0,5929 ¹
	12	47	55,3	47	56,0	1,0000 ¹
	52	67	78,8	65	77,4	0,9675 ¹
PASI 100	8	16	18,8	16	19,1	1,0000 ¹
	12	25	29,4	28	33,3	0,7013 ¹
	52	52	61,2	47	56,0	0,5939 ¹
sPGA 0–1	8	48	56,5	51	60,7	0,6864 ¹
	12	69	81,2	67	79,8	0,9698 ¹
	52	72	84,7	72	85,7	1,0000 ¹
sPGA 0	16	41	48,2	38	45,2	0,8132 ¹
	52	52	61,2	49	58,3	0,8259 ¹
DLQI 0 или 1	24	58	68,2	57	67,9	1,0000 ¹
	52	59	69,4	58	69,1	1,0000 ¹

¹ Критерий хи-квадрат с поправкой Йетса.

² Точный критерий Фишера.

НТК, нетакимаб; Q2W, 1 p/2 нед, Q4W, 1 p/4 нед; DLQI (Dermatology Life Quality Index), дерматологический индекс качества жизни; PASI (Psoriasis Area and Severity Index), индекс распространенности и тяжести псориаза; sPGA (static Physician Global Assessment), статическая общая оценка врачом.

¹ Yates-corrected chi-squared test.

² Fisher's exact test.

НТК, netakimab; Q2W, once every 2 weeks, Q4W, once every 4 weeks; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; sPGA, static Physician Global Assessment; VAS, visual analogue scale.

пения (6,8%) и инфекции верхних дыхательных путей (4,6%). У двух пациентов отмечены серьезные нежелательные явления, не связанные с терапией анализируемым препаратом. У одного пациента с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением имело место усугубление артериальной гипертензии, которое привело к госпитализации. Второй пациент прекратил лечение по причине развития сахарного диабета 2-го типа и обморока.

Связанные с терапией нежелательные явления были представлены нейтропенией, инфекциями, гипербилрубинемией, повышением уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гиперхолестеринемией, дерматитом. Тяжелые связанные с терапией нежелательные явления были представлены единичными случаями нейтропении и повышения уровня АЛТ степени 3 (табл. 3). Все связанные с терапией нежелательные явления были ожидаемыми.

Иммуногенность

В анализ иммуногенности включено 210 пациентов. У одного пациента (группа нетакимаб Q2W/Q4W) на неделе 12 выявлены связывающие антитела к препарату; в это время у него наблюдалось улучшение значения PASI на 52,9%. Данный пациент достиг PASI 100 на неделе 24, улучшение PASI на 94,1% сохранялось у него

до недели 52. У второго пациента (группа нетакимаб Q4W) на неделе 24 выявлены связывающие антитела к препарату; в это время он достиг PASI 100, ответ сохранялся на протяжении всего анализируемого периода. Нейтрализующие антитела не обнаружены.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Целью данного клинического исследования 3-й фазы была оценка эффективности и безопасности режимов дозирования нетакимаба 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели в сравнении с плацебо в течение первых 12 недель лечения и последующей оценкой эффективности и безопасности терапии анализируемым лекарственным препаратом продолжительностью 1 год у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

PASI 75 считается надежным и объективным инструментом оценки эффективности биологических препаратов и часто используется в клинических исследованиях ингибиторов ИЛ-17 у пациентов с псориазом [6, 7]. В исследовании PLANETA маскирование поддерживалось на протяжении всего двойного слепого периода, а оценку эффективности лечения выполняли высококвалифицированные и опытные дерматологи. По этой причине риск ошибки при оценке исходов минимален.

Таблица 3. Резюме данных по безопасности
Table 3. Summary of safety data

Показатель	HTK Q2W/Q4W (n = 85)			HTK Q4W (n = 84)			Плацебо/HTK Q4W (n = 44)			HTK Q2W/Q4W (n = 85)			HTK Q4W (n = 84)			Плацебо/HTK Q4W (n = 44)		
	n	%	коли- чество случа- ев/ 100 пациен- то-лет	n	%	коли- чество случа- ев/ 100 пациен- то-лет	n	%	коли- чество случа- ев/ 100 пациен- то-лет	n	%	коли- чество случа- ев/ 100 пациен- то-лет	n	%	коли- чество случа- ев/ 100 пациен- то-лет	n	%	коли- чество случа- ев/ 100 пациен- то-лет
Все НЯ	17,0	20	86,6	15	16,7	66,9	9	20,5	89,5	34	40,0	38,9	34	40,5	40,2	22	50,0	64,0
Тяжелые НЯ (степень 3-4)	1,0	1,2	5,1	1	1,2	4,5	1	2,3	9,9	4	4,7	4,6	2	2,4	2,4	7	15,9	20,4
СНЯ	0	0	0	1	1,2	4,5	0	0	0,0	0	0	0	1	1,2	1,2	2	4,6	5,8
Досрочное прекращение участия в исследовании вследствие НЯ										2	2,4	2,3	1	1,2	1,2	1	2,3	2,9
Тяжелые НЯ (степень 3-4)																		
Нейтропения										2	2,4	2,3				3	6,8	8,7
Лимфопения										1	1,2	1,1				1	2,3	2,9
Гиперхолесте- ринемия													1	1,2	1,2			
Повышение уровня креати- нина																		
Повышение уровня АСТ										1	1,2	1,1						
Повышение уровня АЛТ																1	2,3	2,9
Гипербилиру- бинемия																1	2,3	2,9
Токсический гепатит																1	2,3	2,9
Пневмония													1	1,2	1,2			
Сахарный диабет																1	2,3	2,9
Обморок																1	2,3	2,9
Синдром алкогольной зависимости																1	2,3	2,9
Гипертониче- ская болезнь																1	2,3	2,9
НЯ, связанные с терапией																		
Нейтропения (степень 2-4)										4	4,7	4,6	4	4,8	4,7	3	6,8	8,7
Лейкопения (степень 1-2)										2	2,4	2,3	2	2,4	2,4			

Оценка первичной конечной точки продемонстрировала, что оба режима дозирования нетакимаба были значимо более эффективными по сравнению с плацебо и что на протяжении 12 недель лечения режим дозирования 1 раз в 4 недели был не менее эффективен, чем режим дозирования 1 раз в 2 недели. Анализ вторичных конечных точек эффективности не выявил значимых различий между группами терапии нетакимаб Q2W/Q4W и нетакимаб Q4W на протяжении периода лечения продолжительностью 1 год.

В группе плацебо наблюдалась очень низкая эффективность терапии — частота достижения PASI 75 на неделе 12 составила 0%. В клиническом исследовании 3-й фазы препарата иксекизумаб частота PASI 75 в группе плацебо варьировалась от 2,4 до 7,3% (7). В основных клинических исследованиях препарата секукинумаб эффект плацебо на неделе 12 по результатам оценки PASI 75 варьировался от 0 до 4,5% [6]. Опубликован систематический обзор 27 исследований, целью которого было изучение исходов терапии в группах плацебо в рандомизированных контролируемых исследованиях системных препаратов для лечения хронического бляшечного псориаза [8]. Во включенных в обзор исследованиях использовались различные показатели исхода (BSA, средний процент снижения значения PASI, снижение среднего общего балла, общая оценка исследователем и заключение исследователя). Показатели эффективности в группах плацебо были низкими в большей части исследований. Авторы обзора пришли к выводу, что эффект терапии в группах плацебо в разных исследованиях непредсказуемо варьировался в широком диапазоне значений. Таким образом, полученные в исследовании PLANETA данные по эффективности не противоречат литературным данным.

У пациентов, которые получали плацебо на протяжении первых 12 недель исследования и впоследствии были переведены на нетакимаб, улучшение клинических проявлений псориаза наблюдалось уже после 4 недель лечения активным препаратом, а выраженность эффекта увеличивалась до недели 52. После 40 недель лечения с использованием анализируемого препарата 95,5, 81,8 и 65,9% пациентов достигли PASI 75/90/100 соответственно, а 70,5% пациентов достигли значения sPGA 0. Наблюдалось значимое уменьшение выраженности зуда, поражения ногтей и улучшение качества жизни. Таким образом, наблюдаемая динамика подтверждает достоверность результатов, полученных в группах лечения нетакимаб Q2W/Q4W и нетакимаб Q4W.

Таким образом, у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом нетакимаб 120 мг должен вводиться в режиме один раз в неделю в течение первых 3 недель с последующей частотой инъекций 1 раз в 4 недели.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования можно считать довольно короткую продолжительность заболевания (приблизительно 10 лет) и низкую долю пациентов (менее 10%), получавших биологическую терапию до включения в исследование.

Заключение

Нетакимаб обеспечивал высокую частоту устойчивого клинического ответа уже на первых неделях лечения, благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. В настоящее время исследование PLANETA продолжается, в течение ближайших лет будут получены дополнительные данные по эффективности и безопасности длительного применения данного лекарственного средства. ■

Литература/References

- Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. Clin Sci (Lond). 2012;122(11):487–511. doi: 10.1042/CS20110496
- Erdes S, Nasonov E, Kunder E, Pristrom A, Soroka N, Shesternya P, et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. Clin Exp Rheumatol. 2020;38(1):27–34.
- Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Артемьева А.В., и др. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):54–64. [Bakulev AL, Samtsov AV, Kubanov AA, Hajrutdinov VR, Kohan MM, Artem'eva AV, et al. Dolgosrochnaja jeffektivnost' i bezopasnost' preparata netakimab u pacientov so srednetjazhelym i tjazhelym vul'garnym psoriazom. Rezul'taty otkrytogo prodlennoogo klinicheskogo issledovanija II fazy BCD-085-2-ext. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019;95(3):54–64 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
- Farahnik B, Beroukhim K, Zhu TH, Abrouk M, Nakamura M, Singh R, et al. Ixekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. Dermatol Ther (Heidelb). 2016;6(1):25–37. doi: 10.1007/s13555-016-0102-0
- European medical Agency. Assessment Report EMA/CHMP/389874/2014. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cosentyx-epar-public>
- Gordon KB, Colombel JF, Hardin DS. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016;375(21):2102. doi: 10.1056/NEJMc1610828
- Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. The course of chronic plaque-type psoriasis in placebo groups of randomized controlled studies. Arch Dermatol. 2004;140(3):338–44; discussion 44. doi: 10.1001/archderm.140.3.338

Участие авторов: все указанные авторы соответствуют установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) критериям авторства для этой статьи, несут ответственность за целостность публикации и дали согласие на публикацию настоящей версии.

Концепция, методология и дизайн — А.В. Артемьева, А.В. Зинкина-Орихан, Н.А. Золкин, И.В. Курьшев; сбор, анализ и интерпретация данных — А.Л. Бакулев, М.М. Кохан, А.В. Самцов, В.Р. Хайрутдинов; Н.А. Золкин, И.В. Курьшев, А.Н. Петров, А.В. Артемьева, А.В. Зинкина-Орихан, М.А. Морозова; написание — подготовка оригинальной статьи: М.А. Морозова, А.В. Артемьева, А.В. Зинкина-Орихан; написание статьи, рецензирование и редактирование — Льюис Пуч, А.Л. Бакулев, М.М. Кохан, А.В. Самцов, В.Р. Хайрутдинов; Н.А. Золкин, И.В. Курьшев.

Authors' participation: all named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

Conceptualization, methodology and design: Antonina V. Artemeva, Arina V. Zinkina-Orikhan, Nikita A. Zolkin, Ivan V. Kuryshv; data acquisition, data analysis and interpretation — Andrey L. Bakulev, Muza M. Kokhan, Alexey V. Samtsov, Vladislav R. Khairutdinov; Nikita A. Zolkin, Ivan V. Kuryshv, Alexey N. Petrov, Antonina V. Artemeva, Arina V. Zinkina-Orikhan, Maria A. Morozova; writing — original draft preparation: Maria A. Morozova, Antonina V. Artemeva, Arina V. Zinkina-Orikhan; writing — review and editing: Luís Puig, Andrey L. Bakulev, Muza M. Kokhan, Alexey V. Samtsov, Vladislav R. Khairutdinov, Nikita A. Zolkin, Ivan V. Kuryshv.

Информация об авторах

***Бакулев Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; e-mail: al_ba05@mail.ru

Льюис Пуч — профессор; ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-6083-0952>; e-mail: LPuig@sanpau.cat

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

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; e-mail: haric03@list.ru

Морозова Мария Андреевна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>; eLibrary SPIN: 5651-1479; e-mail morozovama@biocad.ru

Никита Алексеевич Золкин — ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7938-710X>; e-mail: zolkin@biocad.ru

Курьшев Иван Владимирович — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8095-8734>; kuryshv@biocad.ru

Петров Алексей Николаевич — e-mail: petrovan@biocad.ru

Артемьева Антонина Васильевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5306-3377>; e-mail: artemevaav@biocad.ru

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>; email: zinkina@biocad.ru

Information about the authors

***Andrey L. Bakulev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 112 Bolshaya Kazachya street, 410012, Saratov, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; e-mail: al_ba05@mail.ru

Luis Puig — MD (Hon), PhD; ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-6083-0952>; email: LPuig@sanpau.cat

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

Alexey V. Samtsov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Vladislav R. Khairutdinov — Dr. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; e-mail: haric03@list.ru

Maria A. Morozova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>; eLibrary SPIN: 5651-1479; e-mail morozovama@biocad.ru

Nikita A. Zolkin — ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7938-710X>; e-mail: zolkin@biocad.ru

Ivan V. Kuryshv — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8095-8734>; kuryshv@biocad.ru

Alexey N. Petrov — e-mail: petrovan@biocad.ru

Antonina V. Artemeva — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5306-3377>; e-mail: artemevaav@biocad.ru

Arina V. Zinkina-Orikhan — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>; email: zinkina@biocad.ru

Статья поступила в редакцию: 22.06.2021

Принята к публикации: 23.07.2021

Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 22.06.2021

Accepted: 23.07.2021

Published: 15.08.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1241>

Современные возможности поддерживающей терапии и коррекции поствоспалительных изменений кожи у пациентов с акне

© Тлиш М.М., Шавилова М.Е.*

Кубанский государственный медицинский университет
350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. М. Седина, д. 4

Обоснование. Акне оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов, что обусловлено не только длительным течением и преимущественной локализацией дерматоза на лице, но и существующим риском развития стойких поствоспалительных изменений кожи. Основная часть способов лечения постакне в настоящее время направлена на коррекцию уже сформировавшихся высыпаний, а не на предупреждение их развития. В связи с этим исследования, направленные на разработку новых методов профилактики и лечения поствоспалительных изменений кожи при акне, представляют особую актуальность.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и переносимость геля «Постакнетин» в профилактике и коррекции выраженных поствоспалительных изменений кожи у пациентов с тяжелыми формами вульгарных угрей.

Методы. Под наблюдением находились 60 больных с тяжелыми формами акне, которым назначали изотретиноин и топические препараты в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. В зависимости от планируемой поддерживающей терапии больных разделили на основную и контрольную группы по 30 человек. Пациенты контрольной группы после окончания курса системного лечения изотретиноином использовали только крем адапален. Больным основной группы дополнительно за 2 месяца до достижения кумулятивной дозы изотретиноина назначали гель «Постакнетин», а также рекомендовали его применение в течение 4 месяцев после прекращения терапии изотретиноином параллельно с применением крема адапален. Влияние геля «Постакнетин» на поствоспалительные изменения кожи оценивали в динамике с помощью подсчета элементов постакне, данных мексаметрии и результатов оценки рубцовых изменений по шкале G. Goodman и соавт. Переносимость терапии изучали с помощью мониторинга нежелательных реакций и расчета дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Результаты. К концу приема системного препарата у пациентов основной группы стойкая эритема развивалась реже, а пигментация и рубцы, по данным мексаметрии и шкалы G. Goodman и соавт., были клинически менее выражены. Последующее динамическое наблюдение за больными основной группы выявило у них более значимый регресс поствоспалительных изменений. Так, у этих пациентов, в сравнении с контрольной группой, пигментные пятна на 2-м и 4-м месяцах встречались реже и, по данным мексаметрии, были менее выражены. Также у них были ниже степень тяжести рубцов и уровень суммарного индекса количественной шкалы G. Goodman и соавт. По результатам мониторинга побочных эффектов и ДИКЖ отмечена хорошая переносимость обеих схем лечения.

Заключение. Использование геля «Постакнетин» в комплексной терапии пациентов с тяжелыми формами вульгарных угрей является эффективным методом профилактики и коррекции стойких поствоспалительных изменений кожи и хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: акне, постакне, поствоспалительные изменения кожи.

Конфликт интересов: М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова являлись лектором/участником мероприятий, спонсируемых ООО «Ядран».

Источник финансирования: статья опубликована при поддержке ООО «Ядран».

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

Для цитирования: Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности поддерживающей терапии и коррекции поствоспалительных изменений кожи у пациентов с акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):92–99. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1241>

Modern possibilities of a supporting therapy and correction of post-inflammatory skin changes in patients with acne

© Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova*

Kuban State Medical University
Sedina str., 4, 350063, Krasnodar, Russia

Background. Acne has a net detrimental effect on the quality of life of patients, which is due not only to long-term treatment and predominance of dermatosis on the face, but also due to substantial risk of development of enduring post-inflammatory skin changes. The main part of treatment methods for post-acne marks is currently aimed at correction of already formed rash, and not at prevention of its development. In this respect, studies aimed at development of new methods for prevention and treatment of post-inflammatory skin changes in acne are particularly topical.

Aim. To evaluate clinical efficiency and tolerability of Postacnetin gel at prevention and correction of significant post-inflammatory skin changes in patients with severe forms of acne vulgaris.

Methods. 60 patients with severe forms of acne were under observation and were prescribed isotretinoin and topical medications in accordance with the Federal Guidelines of Treatment. Depending on the planned supporting therapy, the patients were divided into main and control groups of 30 people. Patients of the control group used only adapalene cream after the end of the course of systemic treatment with isotretinoin. Patients of the main group were additionally prescribed Postacnetin gel 2 months before reaching the cumulated dose of isotretinoin, and were also recommended to use it within 4 months after termination of isotretinoin therapy alongside with the use of adapalene cream. The effect of Postacnetin gel on post-inflammatory skin changes was assessed over time by counting post-acne elements, mexametry data and results of assessment of cicatricial changes according to the scale of G. Goodman et al. Tolerability of the therapy was studied by means of monitoring of adverse reactions and calculation of the dermatology life quality index (DLQI).

Results. By the end of application of the systemic medication, persistent erythema developed less often in patients of the main group, and pigmentation and scars were clinically less severe according to the data of the mexametry and the scale of G. Goodman et al. Subsequent dynamic observation of patients of the main group revealed more significant regression of post-inflammatory changes in them. Thus, dark spots were less common in these patients in the 2nd and 4th months in comparison with the control group, and according to mexametry data, they were less severe. They also had lower severity of scars and level of the total index of the quantitative scale of G. Goodman et al. According to the results of monitoring of side effects and DLQI, both treatment regimens were well tolerated.

Conclusion. The use of Postacnetin gel in the complex therapy of patients with severe forms of acne vulgaris is an effective method for prevention and correction of persistent post-inflammatory skin changes and is well tolerated by patients.

Keywords: acne, post-acne marks, post-inflammatory skin changes.

Conflict of interest: Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova appeared as a speaker/partaker events sponsored by Yadran LLC.

Source of funding: the article was published with the support of Yadran LLC

Patient consent: patients voluntarily signed an informed consent for the publication of personal medical information in an impersonal form.

For citation: Tlish MM, Shavilova ME. Modern possibilities of a supporting therapy and correction of post-inflammatory skin changes in patients with acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):92–99.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1241>

Обоснование

Акне являются хроническим мультифакториальным дерматозом, значимую роль в механизмах формирования которого играют гиперандрогения, нарушения секреции сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, а также изменения микробиома кожи, обусловленные избыточной колонизацией *Cutibacterium acnes* [1]. По разным оценкам, распространенность вульгарных угрей варьирует от 20 до 95% среди населения разных стран, при этом больше заболеванию подвержены лица в возрасте 15–19 лет [2]. Данная патология оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов, которое обусловлено не только длительным течением и преимущественной локализацией высыпаний на лице, но и, прежде всего, существующим риском развития стойких поствоспалительных изменений кожи [3].

По данным ряда авторов, формирование постакне наблюдается у 87–95% пациентов [3]. Вероятность возникновения данных изменений увеличивается при наличии генетической предрасположенности, тяжелом и длительном течении заболевания, позднем начале и неадекватной терапии, а также дополнительной травматизации элементов сыпи самим пациентом [3, 4].

Клинические проявления постакне обусловлены симптомокомплексом вторичных высыпаний, основными из которых являются стойкая поствоспалительная эритема, гиперпигментация и рубцы. Стойкая эритема возникает в результате расширения сосудов микроциркуляторного русла, связанного с заживлением раны и истончением эпидермиса. Продолжительное существование эритематозных очагов нередко ассоциировано с высоким риском формирования гиперпигментации [5]. В результате длительно протекающего воспаления образуется избыточное количество простагландинов, лейкотриенов и тромбосанов, которые вместе с провоспалительными цитокинами и активными формами кислорода оказывают стимулирующее влияние на меланоциты, что ведет к чрезмерному накоплению меланина и его неравномерному распределению в эпидермисе [6]. Пигментация в большинстве случаев сохраняется в течение года, но может существовать и более 5 лет [7]. К наиболее значимым патологическим изменениям кожи, определяющим эстетический дефект после акне, относятся рубцы. Механизм их образования обусловлен дисбалансом между процессами формирования коллагена и разрушения дермального матрикса. В условиях нарушенной микроциркуляции и гипоксии происходит изменение уровня матриксных металлопротеиназ (ММР), отвечающих за структуру внеклеточных компонентов, и их тканевых ингибиторов (ТИМР), при этом увеличивается количество и активность фибробластов [8]. Согласно накопленным данным выраженность рубцов не всегда напрямую коррелирует со степенью тяжести заболевания, что может быть связано с генетической предрасположенностью [3, 5]. Известно, что у пациентов, не склонных к рубцеванию, на ранних этапах воспаления в очаге формируется выраженный неспецифический иммунный ответ, характеризующийся увеличением экспрессии толл-подобных рецепторов (TLR-2), IL-2, TIMP-2, MMP-9 и IL-10, тогда как у больных с рубцовыми постакне этого не наблюдается [5, 9].

В настоящее время для терапии постакне существует широкий выбор различных методик, которые включают как достаточно агрессивные технологии в виде хирургического иссечения, лазерной шлифовки

и пилингов, так и более щадящие — ультразвуковую и КВЧ-терапию, IPL, инъекции филлеров и ферментативных препаратов [10, 11]. При этом основная часть данных способов лечения направлена на коррекцию уже сформировавшихся высыпаний, а не на предупреждение их развития. Стандартные схемы терапии вульгарных угрей не предусматривают назначение отдельных средств для профилактики постакне, в том числе вследствие ограниченности соответствующих исследований [1, 11].

Согласно имеющимся данным изотретиноин при тяжелых формах акне высокоэффективен и позволяет снизить риск появления рубцов [12, 13], однако в последующем на этапах поддерживающей терапии выбор топических средств для коррекции и профилактики постакне ограничен. В связи с этим представляет интерес гель «Постакнетин» (Ядран), основными действующими компонентами которого являются мукополисахарид полисульфат, пионин, экстракт лукович лука репчатого, аллантаин и ниацинамид.

Мукополисахарид полисульфат (glycosaminoglycans) — полусинтетический гликозаминогликан, используется в медицине более 50 лет в качестве противовоспалительного и антитромботического средства. Его местное применение сопровождается снижением маркеров воспаления, что способствует регенерации тканей [14]. В недавнем исследовании терапевтического эффекта крема, содержащего мукополисахарид полисульфат, было зарегистрировано уменьшение выраженности рубцов в послеоперационном периоде [15]. Также было показано, что мукополисахарид полисульфат увеличивает гидратацию кожи за счет стимуляции синтеза эндогенного гиалуроната [16], что особенно актуально для профилактики ксероза у пациентов, получающих терапию синтетическими ретиноидами.

Пионин (quaternium-73) за счет повреждения клеточной мембраны и клеточной стенки оказывает антимикробное действие на *S. acnes*, а также обладает противогрибковой активностью.

Экстракт лука (*allium cepa bulb extract*) за счет содержания в своем составе фенольных антиоксидантов и противовоспалительных соединений длительное время применялся для лечения ожогов. Однако относительно недавно была показана его эффективность в лечении гипертрофических рубцов и заживлении ран. В экспериментах на культуре клеток было обнаружено, что экстракт лука и кверцетин снижают пролиферацию фибробластов, индуцируя экспрессию матриксной металлопротеиназы-1 и способствуя ремоделированию молекул внеклеточного матрикса [17].

Аллантаин (*allantoin*) оказывает кератолитическое и противозудное действие, стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез ими внеклеточного матрикса, а также обладает противовоспалительным эффектом. Последний, по данным гистологических исследований, может быть обусловлен ингибированием хемотаксиса воспалительных клеток в месте раны, что предотвращает высвобождение реактивных частиц, ответственных за окислительный стресс и повреждение тканей [18].

Ниацинамид (*niacinamide*) представляет собой водорастворимую амидную форму витамина В3, регулирует синтез сфинголипидов, маркеров дифференцировки в эпидермисе и пролиферации дермы, оказывая противовоспалительное и себорегулирующее действие. Также описан положительный эффект от применения

ниацинамида в лечении и профилактике гиперпигментации, обусловленной снижением транспорта меланосом в кератиноциты [19].

Таким образом, активные компоненты «Постакнетина» блокируют основные звенья формирования патологических изменений кожи после вульгарных угрей. Форма геля способствует быстрому впитыванию, что позволяет использовать его в комбинации с лекарственными средствами поддерживающей терапии акне и наносить под макияж. Учитывая вышеизложенное, своевременное включение косметического средства «Постакнетин» в комплексную терапию вульгарных угрей может позволить восстановить процесс репарации, предотвратив тем самым развитие стойких поствоспалительных изменений кожи, а также скорректировать уже сформировавшиеся эритему, гиперпигментацию и рубцы.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и переносимость геля «Постакнетин» в профилактике и коррекции выраженных поствоспалительных изменений кожи у пациентов с тяжелыми формами вульгарных угрей.

Методы

Дизайн исследования

Клиническую эффективность и переносимость геля «Постакнетин» оценивали в открытом проспективном нерандомизированном сравнительном исследовании. Под наблюдением находилось 60 больных (23 мужчины и 37 женщин) с тяжелыми папуло-пустулезными, узловатыми и конглобатными формами акне в возрасте от 18 до 34 лет. Длительность заболевания варьировала от 1 до 9 лет. Сопутствующая патология была отмечена у 11 (18,3%) пациентов: 7 (11,6%) имели ранее диагностированный хронический гастрит, 3 (5,0%) — сахарный диабет, 1 (1,7%) — бронхиальную астму. Больных не включали в исследование при отказе от подписания информированного согласия, наличии беременности и периода грудного вскармливания, наличии противопоказаний к используемым в лечении препаратам.

Все пациенты получали терапию изотретиноином и топические препараты, которые назначали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [1]. В зависимости от планируемой поддерживающей терапии больных разделили на основную и контрольную группы по 30 человек. Основную группу составили 19 (63,3%) женщин и 11 (36,7%) мужчин, контрольную — 18 (60,0%) и 12 (40,0%) соответственно. Средний возраст больных основной группы был $23,1 \pm 3,8$ года и значимо не отличался от пациентов контрольной — $22,7 \pm 3,9$ ($p > 0,05$). В основной группе тяжелая папуло-пустулезная форма акне с риском рубцевания диагностирована у 7 (23,3%) пациентов, узловатая — у 18 (60,0%) и конглобатная — у 5 (16,7%). В контрольной группе также преобладающей формой заболевания была узловатая, которую имели 17 (56,7%) пациентов, тяжелые папуло-пустулезные и конглобатные акне отмечены у 9 (30,0%) и 4 (13,3%) больных соответственно.

Пациентам основной группы за 2 месяца до достижения кумулятивной дозы изотретиноина, при условии эпителизации воспалительных элементов акне, назначали гель «Постакнетин» 2–3 раза в сутки на предварительно очищенную кожу. После завершения курса системного лечения терапию данным средством продолжали в течение 4 месяцев, при этом дополнительно

в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [1] в качестве поддерживающей терапии в интермиттирующем режиме (2–3 раза в неделю 1 раз в день после полного высыхания геля «Постакнетин») использовали 0,1% крем адапален. Больные контрольной группы применяли только крем адапален после окончания терапии изотретиноином.

Методы регистрации исходов

Результаты лечения регистрировали в динамике: сразу после завершения приема изотретиноина и далее через 2 и 4 месяца. Для оценки общей клинической эффективности проводили подсчет рубцов, эритематозных и пигментных пятен. Динамику разрешения рубцов регистрировали с использованием международной шкалы G. Goodman и соавт. [20]. Дополнительно проводили мексаметрию (аппарат Skin pigmentation analyzer SPA 99, Германия). Переносимость терапии оценивали с помощью мониторинга нежелательных реакций и расчета дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до начала поддерживающей терапии и на 4-м месяце наблюдения.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с применением компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft inc.), Excel (Microsoft Office 2018) с надстройкой «Пакет анализа». Для анализа результатов проводили расчет средней величины с вычислением средней арифметической и стандартного отклонения. Для определения значимости различий между показателями групп использовали U-критерий Манна — Уитни и критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения связанных выборок применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

После окончания лечения изотретиноином стойкая поствоспалительная эритема на месте первичных элементов сыпи была отмечена у 17 (56,7%) пациентов основной группы, что в 1,6 раза меньше, чем в контрольной ($p < 0,05$), при этом существенных отличий в количестве больных со сформировавшимися рубцами и пигментными пятнами между группами выявлено не было. Поствоспалительная эритема на 2-м месяце поддерживающей терапии регистрировалась в 1,8 раза реже среди пациентов основной группы, чем контрольной ($p < 0,05$). На 4-м месяце достоверных отличий по данному показателю выявлено не было. Пигментные пятна на 2-м и 4-м месяцах отмечались реже у больных в основной группе в 1,8 и 2,3 раза соответственно ($p < 0,05$), чем в контрольной (табл. 1).

Пигментация у пациентов основной группы была менее выраженной на всех этапах наблюдения. Показатели мексаметрии у данных больных были ниже значений пациентов контрольной группы после завершения приема изотретиноина на 21,9%, а на 2-м и 4-м месяцах поддерживающей терапии — на 28,8 и 36,8% соответственно ($p < 0,05$). К концу наблюдения уровень пигментации от начальных значений в основной и контрольной группах уменьшился на 41,1 и 27,2% соответственно (рис. 1).

Количество больных с рубцами на всех этапах наблюдения в группах не изменилось, однако имелись значимые отличия в степени их выраженности. Согласно качественной оценке по шкале G. Goodman и соавт.,

Таблица 1. Результаты клинической оценки элементов постакне в группах на разных этапах наблюдения
Table 1. Results of clinical assessment of post-acne elements in groups at different stages of observation

Элементы постакне	Основная группа (n = 30)			Контрольная группа (n = 30)		
	завершение приема ИТ	через 2 мес.	через 4 мес.	завершение приема ИТ	через 2 мес.	через 4 мес.
Стойкая поствоспалительная эритема	17*	11*	5	27	20	7
Поствоспалительная пигментация	19	11*	7*	26	20	16
Рубцы		17			21	

Примечание: * — достоверность отличий от контрольной группы ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant difference when compared with the control group ($p < 0.05$).

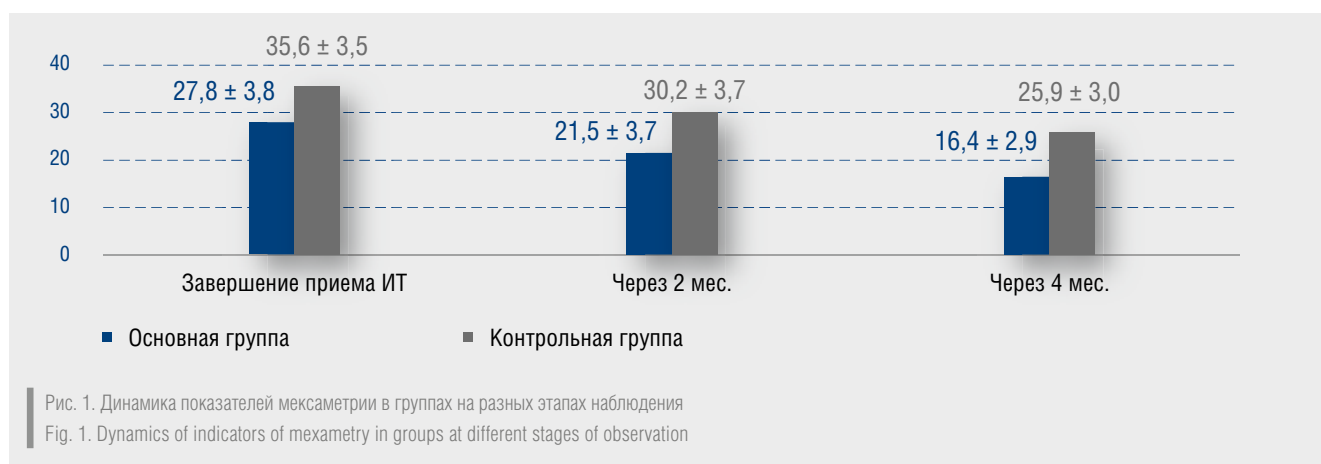


Рис. 1. Динамика показателей мексаметрии в группах на разных этапах наблюдения
Fig. 1. Dynamics of indicators of mexametry in groups at different stages of observation

на всех этапах наблюдения рубцы II уровня встречались достоверно чаще у пациентов контрольной группы, чем основной. При этом значимых отличий в количестве больных с рубцами I, III и IV уровней на всех этапах наблюдения выявлено не было ($p < 0,05$) (табл. 2).

Средние значения суммарного индекса выраженности рубцов по Международной количественной классификации постакне (G. Goodman и соавт.) после завершения приема изотретиноина в основной группе составили $9,6 \pm 8,4$ балла, что было меньше на 33,8%, чем в контрольной. К концу наблюдения в обеих группах отмечено снижение уровня индекса, однако более выраженный регресс также был зарегистрирован у пациентов основной группы. Уже на 2-м месяце поддержи-

вающей терапии в этой группе данный показатель был существенно ниже, чем до начала терапии ($p < 0,05$) и отличался от группы контроля на 47,7%. К 4-му месяцу данная тенденция сохранилась и значения индекса в основной группе были меньше на 52,7%, чем в контрольной (рис. 2).

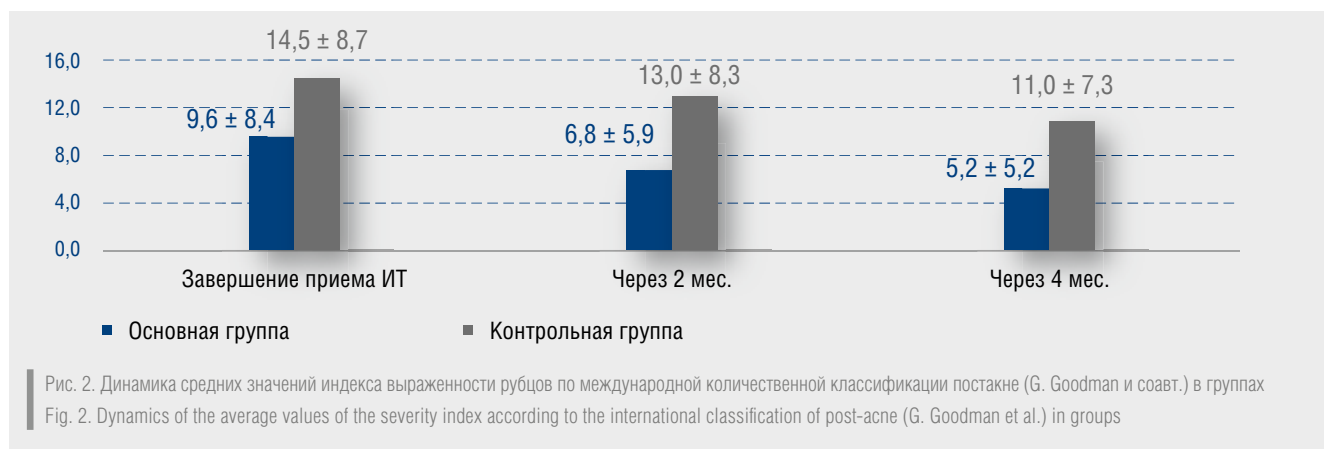
Среди нежелательных реакций, возникших в ходе терапии, зарегистрированы периодические сухость, зуд и жжение после нанесения адапалена. Данные побочные эффекты чаще регистрировались у больных контрольной группы (11 (36,7%) и 4 (16,7%), $p < 0,05$) и хорошо нивелировались назначением эмолиентов. Показатели ДИКЖ в группах до начала поддерживающей терапии достоверно не отличались, составив

Таблица 2. Результаты качественной оценки рубцов в группах на разных этапах наблюдения (шкала G. Goodman и соавт.)
Table 2. Results of a qualitative assessment of scars in groups at different stages of observation (scale by G. Goodman et al.)

Степень рубцовых изменений	Основная группа (n = 17)			Контрольная группа (n = 21)		
	завершение приема ИТ	через 2 мес.	через 4 мес.	завершение приема ИТ	через 2 мес.	через 4 мес.
I уровень	14	17	17	18	21	21
II уровень	6*	5*	3*	15	14	11
III уровень	3	1	1	5	3	2
IV уровень	2	2	1	3	3	2

Примечание: * — достоверность отличий от контрольной группы ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant difference when compared with the control group ($p < 0.05$).



а



б



в



г

Рис. 3. Динамика кожного патологического процесса у пациентов основной группы до начала поддерживающей терапии (а, в) и на 4-м месяце наблюдения (б, г)
 Fig. 3. Dynamics of the cutaneous pathological process in the main group before the start of maintenance therapy (a, c) and at 4 months of observation (b, d)

10,8 ± 2,2 и 10,2 ± 1,8 балла в основной и контрольной группах соответственно. К 4-му месяцу наблюдения отмечено значимое снижение его уровня в обеих группах, при этом показатель в основной был на 36,2% меньше, чем в контрольной (3,7 ± 1,1 и 5,8 ± 1,3 балла соответственно). Все пациенты отмечали удобство применения геля «Постакнетин», а при клиническом осмотре отмечалась положительная динамика кожного патологического процесса (рис. 3).

Обсуждение

Сравнительный анализ результатов лечения показал, что назначение пациентам с тяжелыми формами вульгарных угрей геля «Постакнетин» сразу после эпителизации воспалительных элементов способствует снижению риска формирования грубых поствоспалительных изменений кожи. Уже к концу приема системного препарата у данных пациентов реже развивалась стойкая поствоспалительная эритема, а пигментация и рубцы, по данным мексаметрии и шкалы G. Goodman и соавт., были клинически менее выражены. У пациентов основной группы в сравнении с контрольной на первом этапе наблюдения отмечен более низкий уровень пигментации, меньшее количество слабо выраженных гипер- и атрофических рубцов (II степень по G. Goodman и соавт.) и формирование на этом фоне преимущественно плоских рубцов, значимо не меняющих рельеф кожи. При этом частота развития умеренных и выраженных рубцов в группах не отличалась. Они регистрировались реже, чем более легкие изменения, что, вероятно, обусловлено изначально тяжелым течением акне у данных пациентов.

Последующее динамическое наблюдение выявило более значимый регресс поствоспалительных измене-

ний кожи у пациентов, получавших дополнительно в поддерживающей терапии гель «Постакнетин». В основной группе по сравнению с контрольной пигментные пятна на 2-м и 4-м месяцах встречались реже и, по данным мексаметрии, были менее выражены. У этих больных констатирована также более низкая степень тяжести рубцов и уровень суммарного индекса количественной шкалы G. Goodman и соавт.

По результатам мониторинга побочных эффектов и ДИКЖ отмечена хорошая переносимость обеих схем лечения. Наблюдалось снижение ДИКЖ у всех больных. Выраженных нежелательных реакций в ходе терапии зарегистрировано не было, однако периодические сухость кожи, зуд и жжение после нанесения адапалена у больных основной группы отмечались реже, что может быть связано с дополнительным противовоспалительным действием изучаемого препарата.

Заключение

Назначение геля «Постакнетин» после эпителизации воспалительных элементов при приеме системного изотретиноина препятствует развитию выраженных поствоспалительных изменений кожи у пациентов с тяжелыми формами вульгарных угрей. Последующее его применение в поддерживающей терапии данных больных способствует регрессу клинических проявлений сформировавшихся элементов постакне и не сопровождается значимыми побочными реакциями. Таким образом, использование геля «Постакнетин» в комплексной поддерживающей терапии пациентов с тяжелыми формами вульгарных угрей является эффективным методом профилактики и коррекции стойких поствоспалительных изменений кожи и хорошо переносится пациентами. ■

Литература/References

1. Кубанова А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.П. Федеральные клинические рекомендации. Акне. Москва, 2017. [Kubanova AA, Samtsov AV, Aravijskaya ER. Federal clinical guidelines. Acne. Moscow, 2017. https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017] (In Russ.)
2. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3
3. Layton A, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *British Journal of Dermatology.* 2021;184(2):219–225. doi: 10.1111/bjd.19477
4. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Талыбова А.М. Симптомокомплекс постакне: методы профилактики и терапии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(5):622–629. [Kruglova LS, Gryazeva NV, Talybova AM. Post-acne symptom complex: methods of prevention and therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2020;19(5):622–629 (In Russ.)]
5. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne scarring-pathogenesis, evaluation, and treatment options. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology.* 2017;10(9):12–23.
6. Rodrigues M, Ayala-Cortes AS. Post-inflammatory Hyperpigmentation. In: Kumarasinghe P. (eds). *Pigmentary Skin Disorders. Updates in Clinical Dermatology.* Springer, 2018:197–208.
7. Abad-Casintahan F, Chow SK, Goh CL, Kubba R, Hayashi N, Noppakun N, et al. Asian Acne Board. Frequency and characteristics of acne-related post-inflammatory hyperpigmentation. *J Dermatol.* 2016;43(7):826–828. doi: 10.1111/1346-8138.13263
8. Круглова Л.С., Колчева П.А., Корчажкина Н.Б. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018;4:155–163 [Kruglova LS, Kolcheva PA, Korchazhkina NB. Review of modern methods of correction of post-acne scars. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij.* 2018;4:155–163 (In Russ.)]
9. Saint-Jean M, Khammari A, Jasson F, Nguyen JM, Dréno B. Different cutaneous innate immunity profiles in acne patients with and without atrophic scars. *Eur J Dermatol.* 2016;26(1):68–74. doi: 10.1684/ejd.2015.2713
10. Kravvas G, Al-Niaimi F. A systematic review of treatments for acne scarring. Part 1: Non-energy-based techniques. *Scars, Burns & Healing.* 2017;3:1–17. doi: 10.1177/2059513117695312
11. Мантурова Н.Е., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Профилактика и лечение атрофических рубцов постакне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(5):85–100 [Manturova NE, Talybova AM, Kruglova LS, Stenko AG. Prevention and treatment of atrophic post-acne scars. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2018;17(5):85–100 (In Russ.)]

12. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Изотретиноин в терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;4:90–6 [Tlish MM, Spavilova ME. Isotretinoin in acne therapy. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;4:90–6 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-90-96
13. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
14. Raake W, Hoppensteadt D, Schultz C, Neville B, Fareed J. Down regulation of inflammatory markers after treatment with topically administered mucopolysaccharide polysulfate. Blood. 2004;104(11):4073.
15. Zhang Q, Zhou Y, Chen L, Xu Y. [Therapeutic effect of mucopolysaccharide polysulfate cream in prevention of postoperative scars]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018;43(3):293–300. Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.03.010
16. Wanitphakdeedecha R, Eimpunth S, Manuskiatti W. The effects of mucopolysaccharide polysulphate on hydration and elasticity of human skin. Dermatology Research and Practice. 2011:1–5. doi: 10.1155/2011/807906.
17. Sidgwick GP, McGeorge D, Bayat A. A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. Arch Dermatol Res. 2015;307(6):461–477. doi: 10.1007/s00403-015-1572-0
18. Araujo LU, Grabe-Guimaraes A, Mosqueira VC, Carneiro CM, Silva-Barcellos NM. Profile of wound healing process induced by allantoin. Acta Cir Bras. 2010;25(5):460–466.
19. Forbat E, Al-Niimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. Clinical and Experimental Dermatology. 2017;42(2):137–144.
20. Goodman G. Treatment of acne scarring. Int J Dermatol. 2011;50:1179–1194. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05029.x

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста — М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова, окончательное редактирование и утверждение на представление рукописи — М.М. Тлиш.

Authors' participation: concept and design development, data analysis and interpretation, writing an article — Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova; final editing and approval for submission of the manuscript — Marina M. Tlish.

Информация об авторах

***Шавилова Марина Евгеньевна** — адрес: Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>; eLibrary SPIN: 3346-6060; e-mail: marina@netzkom.ru

Тлиш Марина Моссовна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>; eLibrary SPIN: 8452-4062; e-mail: tlish_mm@mail.ru

Information about the authors

***Marina E. Shavilova** — address: 4 Mitrofana Sedina street, 350063, Krasnodar, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>; eLibrary SPIN: 3346-6060; e-mail: marina@netzkom.ru

Marina M. Tlish — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>; eLibrary SPIN: 8452-4062; e-mail: tlish_mm@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 30.04.2021
Принята к публикации: 11.05.2021
Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 30.04.2021
Accepted: 11.05.2021
Published: 15.08.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1210>

Лечение крапчатого лентигозного невуса двухволновым излучением лазера на парах меди

© Пономарев И.В.^{1*}, Топчий С.Б.¹, Андрусенко Ю.Н.², Шакина Л.Д.³

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

² Медицинский центр «Институт здоровья»
61000, Украина, г. Харьков, площадь Конституции, д. 26

³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей
119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1

Введение. Крапчатый лентигозный невус (КЛН), или *Nevus Spilus*, — врожденный или приобретенный меланоцитарный невус, проявляется в виде множественных вкраплений темных пятен или папул на фоне светлоокрашенного лентигоподобного пятна. Хирургические методы удаления КЛН, особенно при его локализации в области лица на участках с небольшой толщиной дермы, связаны с риском нарушения структуры дермы и подкожной клетчатки с последующим образованием рубцов. Это определяет целесообразность оценки эффекта лечения КЛН с помощью двухволнового излучения лазера на парах меди (ЛПМ) с длиной волны 511 нм и 578 нм, поскольку излучение с меньшей длиной волны в максимальной степени поглощается меланином, а излучение с большей длиной волны — оксигемоглобином.

Описание пациентов и способа лечения. Две светлокожие взрослые пациентки с КЛН среднего размера и с различной локализацией, обратились с просьбой восстановить естественную окраску кожи, чтобы избавиться от косметических дефектов. Лечение КЛН осуществлялось с помощью ЛПМ (модель «Яхрома-Мед», Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН) в течение шести процедур с интервалом в 4–6 недель. Для лечения использовали двухволновое излучение ЛПМ средней мощностью в диапазоне 0,6–0,8 Вт с соотношением мощностей 3:2 на длинах волн 511 нм и 578 нм, временем экспозиции 0,2–0,3 с. Диаметр светового пятна на коже — 1 мм. Обе пациентки остались довольны результатом лечения, поскольку оно позволило добиться избавления от косметического дефекта благодаря заметному побледнению пигментированной области кожи после удаления КЛН. В последующие два года на месте удаления КЛН не отмечено появления темных пятен или рубцевания.

Заключение. Лечение КЛН среднего размера с помощью двухволнового излучения ЛПМ позволило добиться устранения косметического дефекта без побочных эффектов.

Ключевые слова: крапчатый лентигозный невус, невус пигментный, лазерная хирургия, лазер на парах меди.

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: пациентки добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

Для цитирования: Пономарев И.В., Топчий С.Б., Андрусенко Ю.Н., Шакина Л.Д. Лечение крапчатого лентигозного невуса двухволновым излучением лазера на парах меди. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):100–106. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1210>

Treatment of Nevus Spilus with dual-wavelength copper vapor laser

© Igor V. Ponomarev^{1*}, Sergey B. Topchiy¹, Yury N. Andrusenko², Lyudmila D. Shakina³

¹ P.N. Lebedev Physical Institute

Leninskiy pr., 53, 119991, Moscow, Russia

² Health Institute, Clinic of Aesthetic Medicine

Constitution sq., 26, 61000, Kharkiv, Ukraine

³ National Medical Research Center for Children's Health

Lomonosovskiy pr., 2, bldg 1, 119991, Moscow, Russia

Introduction. Speckled lentiginous nevus or Nevus Spilus (NS) is a congenital or acquired melanocytic nevus. NS appears as dark hyperpigmented macules or papules interspersed in the lentigo-like hyperpigmentation patch. Surgical methods for removing NS, primarily on the skin with a thin dermis, are associated with the risk of disruption of its structure or scarring. The use of single wavelength laser irradiation allowed achieving pronounced bleaching of the NS area with such side effects as scars, post-inflammatory hyperpigmentation, and relapses in some cases. Side effects could occur due to the lack of complete blood flow in the microvascular bed near the NS. The study aimed to evaluate the efficacy of NS treatment with a dual-wavelength copper vapor laser (CVL).

Description of patients and the method of the treatment. Two fair-skinned adult female patients with NS, of medium size and different location, asked to restore the natural colour of the skin in order to get rid of cosmetic defects. NS treatment was carried out using CVL (Yakhroma-Med model, P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences) during six procedures, an interval of 4–6 weeks. For treatment, we used two-wavelength CVL radiation with average power in the range of 0.6–0.8 W with a power ratio of 3:2 at wavelengths of 511 nm and 578 nm; exposure time: 0.2–0.3 s. The diameter of the light spot on the skin accounted for 1 mm. Both patients were satisfied with the result of the treatment due to the noticeable blanching of the pigmented skin area after the NS removal. During the following two years, no dark spots or scarring was observed at the NS removal site.

Conclusion. Treatment of medium-sized NS using two-wavelength CVL radiation made it possible to eliminate the cosmetic defect without side effects.

Keywords: Nevus Spilus, nevus, pigmented, laser surgery, copper vapor laser.

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 with funding at the place of work of the authors.

Patient consent: patients voluntarily signed an informed consent for the publication of personal medical information in an impersonal form (in this particular journal).

For citation: Ponomarev IV, Topchiy SB, Andrusenko YuN, Shakina LD. Treatment of Nevus Spilus with dual-wavelength copper vapor laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):100–106.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1210>

Введение

Крапчатый лентигозный невус (КЛН), или Nevus Spilus, — врожденный или приобретенный, смешанный или интрадермальный меланоцитарный невус — проявляется в виде вкрапления темных пятен или папул в области светлоокрашенного лентигоподобного пятна на коже или слизистой [1, 2]. Название Nevus Spilus, от греческого *spilos* (пятнышко), предложено Cohen [3]. Частота выявления КЛН составляет 2,3% [4]. Макулярный КЛН может быть одним из проявлений пигментно-васкулярного синдрома, папулез КЛН в сочетании с эпидермальным сальным невусом и неврологическими нарушениями относится к пигментно-кератотическому синдрому [5–7]. Для макулярного КЛН характерно равномерное распределение мелких вкраплений в виде узора в горошек или джентго. Наличие темных пятнышек при КЛН связано с нарушением миграции меланобластов в базальный слой эпидермиса и последующим накоплением меланоцитов с повышенным содержанием меланина в папиллярном слое дермы у дермо-эпидермального соединения [8, 9]. Наличие папул обусловлено скоплением меланоцитов с повышенным содержанием меланина в базальном слое эпидермиса и поверхностном слое дермы [10]. Лентигоподобная окраска патологического очага обусловлена нарушением миграции и избыточной пролиферацией меланобластов у нижней границы папиллярного слоя дермы [2–4]. Проллиферация меланоцитов наряду с избыточным меланогенезом сопровождается окислительным стрессом и гипоксией — триггерами повышения экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (ФРСЭ) в сосудистом русле поверхностного слоя дермы в области КЛН [11]. Персистирование избыточного меланогенеза может приводить к развитию в очаге КЛН меланомы, лентиго или появления гало в виде витилиго по периферии патологического очага [12, 13].

Возможности иссечения кожи в области КЛН, особенно в эстетически значимых зонах лица, ограничены из-за небольшой толщины дермы [14, 15].

В качестве альтернативы хирургическому удалению применялись CO₂-лазер, эрбиевый и импульсный лазер на красителе, рубиновый, алесандритовый и неодимовый лазеры [16–18]. Удаление гиперпигментации КЛН среднего размера при использовании монохромного лазерного излучения ближнего ИК-диапазона с более низкой абсорбцией меланином и гемоглобином сопровождалось длительной эритемой, появлением темных пятен после воспаления, возникновением рубцов. Образование рубцов обусловлено гипоксической стимуляцией экспрессии соединительнотканного фактора роста трансформирующим фактором роста, который активируется индуцируемым гипоксией фактором транскрипции HIF1 α [19]. Поствоспалительное избыточное накопление меланина связано с гипоксической стимуляцией провоспалительных факторов роста, которые являются промотерами синтеза меланина на разных стадиях меланогенеза [20, 21]. В очаге КЛН гипоксия обусловлена стойким нарушением кровотока в патологически трансформированных микрососудах сосочкового слоя дермы [22]. Устранение гипоксии возможно только при полной фотодеструкции патологически трансформированных микрососудов вблизи КЛН. Полная фототермическая облитерация микрососудов достигается закупоркой их просвета агрегатами эритроцитов, в которых оксигемоглобин был нагрет до температуры, при которой происходит

денатурация белково-липидных комплексов мембраны эритроцитов. Нагрев гемоглобина определяется поглощением лазерного излучения с последующим конвертированием световой энергии в тепловую. Лазерное излучение ближнего ИК-диапазона, в небольшой степени поглощаемое оксигемоглобином, не обеспечивает необходимого нагрева оксигемоглобина, термоденатурации эритроцитов и последующей закупорки микрососудов на различном расстоянии от верхней границы сосочкового слоя дермы. Поскольку глубина проникновения излучения зависит от величины коэффициента его поглощения оксигемоглобином и меланином, двухволновое излучение лазера на парах меди (ЛПМ) позволяет добиться эффективной закупорки сосудов на разном расстоянии от верхней границы дермы, где расположены меланоциты с избыточным и повышенным содержанием меланина [23, 24]

Это определило целесообразность оценки эффективности применения двухволнового излучения лазера на парах меди (ЛПМ) с длиной 511 нм и 578 нм, в максимальной степени поглощаемого меланином и оксигемоглобином [25].

История болезни

У двух пациенток, 27 лет и 39 лет, при рождении было обнаружено лентигоподобное пятно с вкраплениями в виде темноокрашенных папул. Пациентки не отмечали зуд, шелушение кожи или болезненность в области невуса.

У пациентки 27 лет лентигоподобное пятно размером 20 × 20 мм с единичными темными округлыми вкраплениями размером от 1 до 5 мм было расположено на внешней поверхности нижней части правой голени (рис. 1а).

У женщины 39 лет лентигоподобное пятно размером 50 мм с множественными мелкими темноокрашенными папулами размером до 2 мм было локализовано в области нижней левой скулы (рис. 2а). Ни в одном случае не было указания на меланому у самих пациенток или их родственников.

При дерматоскопии в обоих случаях диагноз КЛН был подтвержден наличием гомогенной ретикулярной структуры темно-коричневой окраски на светлоокрашенном фоне. При гистологическом исследовании в папиллярном слое дермы обращало на себя внимание скопление мноморфных клеток, соответствующих кератиноцитам и меланоцитам с избыточным содержанием меланина. В области дермо-эпидермального соединения и папиллярном слое дермы обнаружены очаговые скопления меланофагов — безъядерных клеток с гранулами пигмента темнокоричневой окраски, а также гнезда меланоцитов без признаков атипии.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкским протоколом. Во всех случаях было получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Описание лазерной процедуры

Перед процедурой кожу дезинфицировали 0,05% раствором хлоргексидина. Анестезия не применялась. Лазерное лечение КЛН проводилось с использованием двухволнового излучения лазерной системы на парах меди «Яхрома-Мед» (Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН). Средняя мощность была выбрана 0,6–0,8 Вт с соотношением 3:2 на зеленой



a



б

Рис. 1. Пациентка 27 лет. Фотография крапчатого лентигинозного невуса размером 20 × 20 мм в нижней части правой голени до лечения (а) и через четыре месяца после шестой обработки ЛПМ (б)

Fig. 1. Female 27 years old. Photo of Nevus Spilus measuring 20 × 20 mm in the lower part of the right lower leg before treatment (a) and four months after the sixth treatment with CVL (b)



a



б

Рис. 2. Пациентка 39 лет. Крапчатый лентигинозный невус размером 50 × 40 мм в левой скуловой области до лечения (а) и через восемь месяцев после шестой обработки ЛПМ (б)

Fig. 2. Female 39 years old. Nevus Spilus, measuring 50 × 40 mm in the left zygomatic region before treatment (a) and eight months after the sixth CVL treatment (b)

(511 нм) и желтой (578 нм) длинах волн. Длительность лазерного импульса 20 нс; частота повторения 16,6 кГц. Длительность экспозиции 0,2–0,3 с. Диаметр светового пятна на коже составлял 1 мм, расстояние между центрами соседних световых пятен — 1 мм.

При проведении процедуры в области лица глаза пациентки защищались светонепроницаемыми экранами. Область невуса обрабатывалась лазерными импульсами по всей поверхности до момента, когда поверхность КЛН приобретала равномерный сероватый

оттенков. Процедура длилась около 10 минут. Сеансы лечения проводились с интервалом от 4 до 6 недель.

Первая процедура проводилась при средней мощности 0,6 Вт и времени экспозиции 0,2 с. Для второй и третьей процедур средняя мощность выбиралась 0,7 Вт при времени экспозиции 0,2 с; при 4–5-й процедурах лечение проводилось при мощности 0,8 Вт и времени экспозиции 0,2 с; мощность заключительного шестого сеанса составила 0,8 Вт, время экспозиции 0,3 с. Сразу после лазерной обработки кожу обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина. После лазерной процедуры на обработанный участок дважды в день наносили крем Бепантен.

Сероватый оттенок обработанного участка сохранялся несколько дней. На вторые-третьи сутки образовалась безболезненная коричневая сухая корочка по всей обработанной области. Пациенткам было рекомендовано не травмировать корочки, пока они полностью не отпадут. Чтобы избежать гиперпигментации обработанного участка, после эпителизации в течение двух месяцев после лазерной процедуры применялся солнцезащитный крем экранирующего типа широкого спектра действия (SPF-фактор 30).

Эффективность лечения

После первой процедуры интенсивность окраски темных папул заметно снизилась. Последующее увеличение световой нагрузки сопровождалось уменьшением выраженности пигментации не только темноокрашенных папул, но и лентигоподобного пятна. После шестой процедуры у обеих пациенток удалось добиться заметного обледнения кожи и устранения косметического дефекта в области КЛН. Обе пациентки выразили полное удовлетворение полученным результатом лечения. На протяжении последующих двух лет ни рецидивов гиперпигментации, ни образования рубцов не отмечено.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые описано синхронное двухволновое ЛПМ лечение КЛН с отличными результатами без побочных эффектов и рецидивов. Релевантность лазерного воздействия на пигментированные области КЛН обусловлена высоким поглощением меланином лазерного излучения с длиной волны 511 нм и 578 нм в невусных меланоцитах и меланофагах в папиллярном слое дермы.

Использование различных лазерных систем и их комбинаций для лечения КЛН показало хорошие результаты, однако расположение меланоцитов с избыточным содержанием меланина в папиллярном слое дермы на различном расстоянии от поверхности эпидермиса затрудняло выбор тактики лечения КЛН монохромным лазером, что приводило к необходимости проведения многочисленных процедур для достижения клинического результата и высокой частоте рецидивов [4, 16–18].

КЛН обусловлен наличием светло-коричневого фона с вкраплением многочисленных темноокрашен-

ных пятнышек. Поскольку меланоциты с небольшим содержанием меланина расположены у нижней границы папиллярного слоя и по мере миграции меланоцитов к дермо-эпидермальной границе интенсивность синтеза меланина нарастает, для полного удаления в папиллярном слое невусных клеток с избыточным содержанием меланина необходимо воздействие двухволнового лазерного излучения, проникающего на разное расстояние от дермо-эпидермальной границы.

Поглощение меланином излучения ЛПМ с длинами волн 511 нм и 578 нм во много раз выше, чем излучения, генерируемого рубиновым, александритовым и неодимовым лазерами [25]. Высокое поглощение меланином и оксигемоглобином ограничивает глубину проникновения ЛПМ и предотвращает нагрев ретикулярного слоя дермы, что обеспечивает сохранение фибробластов, обеспечивающих регенерацию эпидермиса [26].

Избыточное накопление меланина в меланоцитах папиллярного слоя дермы связано с гиперемией микрососудистого русла дермы в области КЛН [27, 28]. Поскольку микрососуды являются неизбежными триггерами любой воспалительной реакции, ремоделирование сосудистого русла сосочкового слоя дермы в области КЛН за счет фототермической облитерации кровеносных сосудов излучением ЛПМ на длине волны 578 нм предотвращает такие побочные эффекты, как эритема или поствоспалительная гиперпигментация [24, 27].

ЛПМ имеет преимущества по сравнению с импульсным лазером на красителе (ИЛК) при лечении КЛН. Размер светового пятна ЛПМ на коже составляет 1 мм, что соответствует размеру папулезного элемента КЛН, а не многократно превышает его как при использовании ИЛК. Поэтому при лечении ЛПМ мелких папулезных элементов КЛН нет необходимости закрывать часть пучка экранами, как в случае использования ИЛК [17]. Полное удаление меланоцитов с избыточным содержанием меланина имеет особое значение для предотвращения развития витилиго, лентиго или меланомы, источником которых может быть КЛН [29–31]. Успешные результаты лечения КЛН импульсным лазером на парах меди (ЛПМ) могут быть связаны с комбинированным воздействием его излучения как на меланин, так и оксигемоглобин [17, 32].

Заключение

Представленные клинические результаты лечения КЛН позволяют оценить использование двухволнового излучения ЛПМ как перспективный и эффективный вариант лечения КЛН, особенно в эстетически значимых зонах лица.

Ограничения исследования

Ограничения метода обусловлены отсутствием способов мониторинга концентрации меланина в различных составляющих КЛН, а также плотности микрососудов, связанных с гиперпигментацией. Согласно данным Н. Takiwaki и соавтр., концентрация меланина в пигментированных частях кожи, связанных с КЛН, может быть выше в 2–4 раза, чем в нормальной коже [23]. ■

Литература/References

1. Молочков В.А. Крапчатый лентигозный невус у больного множественной базалиомой. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004(2);10. [Molochkov VA. Speckled lentiginous nevus in a patient with multiple basalioma. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2004(2);10 (In Russ.)].
2. Torres KG, Carle L, Royer M. Nevus Spilus (Speckled Lentiginous Nevus) in the Oral Cavity: Report of a Case and Review of the Literature. Am J Dermatopathol. 2017;39(1):e8-e12. doi: 10.1097/DAD.0000000000000647
3. Cohen HJ, Minkin W, Frank SB. Nevus spilus. Arch Dermatol. 1970;102(4):433–437.
4. Railan D, Kilmer S. Treatment of Benign Pigmented Cutaneous Lesions. In: Cutaneous and Cosmetic Laser Surgery, Editor: Mitchel P. Goldman, 2006:93–108. doi: 10.1016/B978-0-323-03312-1.50009-4
5. Vaidurri-de la Cruz H, Happle R. Two distinct types of speckled lentiginous nevi characterized by macular versus papular speckles. Dermatology. 2006;212(1):53–58. doi: 10.1159/000089023
6. Vaidya DC, Schwartz RA, Janniger CK. Nevus spilus. Cutis. 2007;80(6):465–468.
7. Bourrel M. Naevus spilus [Naevus spilus]. Ann Dermatol Venereol. 2004 Feb;131(2):225. French. doi: 10.1016/s0151-9638(04)93582-x
8. Vaidurri-de la Cruz H, Happle R. Two distinct types of speckled lentiginous nevi characterized by macular versus papular speckles. Dermatology. 2006;212(1):53–58. doi:10.1159/000089023
9. Happle R. Speckled lentiginous naevus: which of the two disorders do you mean? Clin Exp Dermatol. 2009;34(2):133–135. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02966.x
10. Torchia D, Happle R. Papular nevus spilus syndrome: old and new aspects of a mosaic RASopathy. Eur J Dermatol. 2019;29(1):2–5. doi: 10.1684/ejd.2018.3488
11. Zhu JW, Ni YJ, Tong XY, Guo X, Wu XP. Activation of VEGF receptors in response to UVB promotes cell proliferation and melanogenesis of normal human melanocytes. Exp Cell Res. 2020;387(2):111798. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111798
12. Brito MH, Dionisio CS, Fernandes CM, Ferreira JC, Rosa MJ, Garcia MM. Synchronous melanomas arising within nevus spilus. An Bras Dermatol. 2017;92(1):107–109. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175230
13. Kim YY, Kim MY, Kim TY. Development of Halo Nevus Around Nevus Spilus as a Central Nevus, and the Concurrent Vitiligo. Ann Dermatol. 2008;20(4):237–9. doi: 10.5021/ad.2008.20.4.237
14. Casanova D, Bardot J, Aubert JP, Andrac L, Magalon G. Management of nevus spilus. Pediatr Dermatol. 1996;13(3):233–238. doi: 10.1111/j.1525-1470.1996.tb01210.x
15. Kim YS, Lee KW, Kim JS, Gil YC, Tanvaa T, Shin DH, 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
16. Moreno-Arias GA, Bulla F, Vilata-Corell JJ, Camps-Fresneda A. Treatment of widespread segmental nevus spilus by Q-switched alexandrite laser (755 nm, 100 nsec). Dermatol Surg. 2001;27(9):841–843. doi: 10.1046/j.1524-4725.2001.01041.x
17. Abrusci V, Benzecry V. Medium-sized nevus spilus of the neck treated with pulsed dye laser. Dermatol Ther. 2017;30(4):e12497. doi: 10.1111/dth.12497
18. Grevelink JM, González S, Bonoan R, Vibhagool C, Gonzalez E. Treatment of nevus spilus with the Q-switched ruby laser. Dermatol Surg. 1997;23(5):365–369. doi: 10.1111/j.1524-4725.1997.tb00062.x
19. Lei R, Li J, Liu F, Li W, Zhang S, Wang Y, et al. HIF-1 α promotes the keloid development through the activation of TGF- β /Smad and TLR4/MyD88/NF- κ B pathways. Cell Cycle. 2019;18(23):3239–3250. doi: 10.1080/15384101.2019.1670508P
20. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. Int J Mol Sci. 2016;17(7):1144. doi: 10.3390/ijms17071144
21. Rzepka Z, Buszman E, Beberok A, Wrześniok D. From tyrosine to melanin: Signaling pathways and factors regulating melanogenesis. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016;70(0):695–708. doi: 10.5604/17322693.1208033
22. Ayhan E, Ucmak D, Akkurt Z. Vascular structures in dermoscopy. An Bras Dermatol. 2015;90(4):545–53. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153452
23. Takiwaki H, Kanno Y, Miyaoka Y, Arase S. Computer simulation of skin color based on a multilayered skin model. Skin Res. Technol. 1997;3(1):36–41. doi: 10.1111/j.1600-0846.1997.tb00157.x
24. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Толчий С.Б., Пушкарева А.Е., Андрусенко Ю.Н. Лечение себорейного кератоза лазером на парах меди. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):25–33. [Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Topchiy SB, Pushkareva AE, Andrusenko YuN. Treatment of seborrheic keratosis with a copper vapour laser. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(3):25–33 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-3-25-33
25. Jacques SL. Optical properties of biological tissues: a review. Phys Med Biol. 2013;58:R37–R61. doi: 10.1088/0031-9155/58/11/R37
26. Thulabandu V, Chen D, Atit RP. Dermal fibroblast in cutaneous development and healing. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2018;7(2):10.1002/wdev.307. doi: 10.1002/wdev.307
27. Hasegawa K, Fujiwara R, Sato K, Park JY, Kim SJ, Kim M, et al. Increased blood flow and vasculature in solar lentigo. J Dermatol. 2016;43(10):12091213. doi: 10.1111/1346-8138.13458
28. Passeron T. Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):e141-e142. doi: 10.1016/j.jaad.2013.02.022
29. Tiwary AK, Kumar P. Vitiligo developing in congenital segmental speckled lentiginous nevus: Another example of immunocompromised cutaneous district due to immunological assault on aberrant melanocytes? Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83(5):612–614. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_1055_16
30. Marulli GC, Campione E, Di Stefani A, Citarella L, Chimenti S. Ink spot lentigo arising on nevus spilus simulating melanoma. Acta Derm Venereol. 2004;84(2):166–167. doi: 10.1080/00015550310006248
31. Corradin MT, Giuliani E, Fiorentino R, Santeufemia DA, Re GL, Vettorello A. In situ malignant melanoma on nevus spilus in an elderly patient. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2014;23(1):17–19
32. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Пушкарева А.Е. Лечение сосудистых мальформаций кожи с применением лазеров на парах меди и импульсного лазера на красителе. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(1):67–77. [Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Pushkareva AE. Therapy of skin vascular malformations using copper vapor laser and pulsed dye laser. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(1):67–77 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-67-77

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи.

Концепция и дизайн исследования — И.В. Пономарев, Ю.Н. Андрусенко; сбор и обработка материала — С.Б. Топчий, Л.Д. Шакина; 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.

Concept and design of the study — Igor V. Ponomarev, Yury N. Andrusenko; collection and processing of material — Sergey B. Topchiy, Lyudmila D. Shakina. Text writing — Igor V. Ponomarev; editing — Lyudmila D. Shakina.

Информация об авторах

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

Топчий Сергей Борисович — 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

Андрусенко Юрий Николаевич — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3683-2672>; eLibrary SPIN: 2998-3614; e-mail: ure.doc@rambler.ru

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

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

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

Yury N. Andrusenko — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3683-2672>; eLibrary SPIN: 2998-3614; e-mail: ure.doc@rambler.ru

Lyudmila 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

Статья поступила в редакцию: 22.01.2021

Принята к публикации: 20.03.2021

Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 22.01.2021

Accepted: 20.03.2021

Published: 15.08.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1244>

Клинический случай течения буллезного пемфигоида на фоне вакцинации против коронавирусной инфекции (COVID-19)

© Мартынов А.А.¹, Власова А.В.^{2*}

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлено описание клинического случая течения буллезного пемфигоида на фоне вакцинации лекарственным препаратом «КовиВак» пациента старшей возрастной группы. Приведены научные данные по распространенности буллезных дерматозов в Российской Федерации (истинной пузырчатки, буллезного пемфигоида, дерматита герпетиформного Дюринга). Отмечается хорошая переносимость вакцины «КовиВак» у пациента, страдающего буллезным пемфигоидом. Решение о проведении вакцинации должно приниматься на основе данных об имеющихся показаниях/противопоказаниях лекарственных препаратов с учетом индивидуальных анамнестических данных пациентов. Кроме того, необходимо учитывать, что до настоящего времени до конца не изучены все звенья инфекционного процесса, вызываемого SARS-CoV-2. В этой связи пациентов до вакцинации в обязательном порядке следует информировать о необходимости соблюдения противоэпидемических мероприятий, рекомендованных для профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19), даже после проведения вакцинации в полном объеме, а также динамического наблюдения у врачей-специалистов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), буллезный пемфигоид, вакцинация против COVID-19, вакцина «КовиВак», буллезные дерматозы, истинная пузырчатка, дерматит герпетиформный Дюринга.

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

Источник финансирования: за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Мартынов А.А., Власова А.В. Клинический случай течения буллезного пемфигоида на фоне вакцинации против коронавирусной инфекции (COVID-19). Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):107–112. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1244>

The course of bullous pemphigoid against the background of vaccination against a new coronavirus infection (COVID-19)

© Andrey A. Martynov¹, Anna V. Vlasova^{2*}

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

² Sechenov University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, 119991, Moscow, Russia

The article describes a clinical case of vaccination with the drug "Kovivac" of a patient of an older age group with an established diagnosis of bullous pemphigoid. Scientific data on the prevalence of bullous dermatoses in the Russian Federation (true pemphigus, Lever's bullous pemphigoid, Dühring's herpetiformis dermatitis) are presented. There is a good tolerance of the Kovivac vaccine in a patient suffering from bullous pemphigoid, which allows vaccination, in fact, without interrupting patients from their daily activities and without diverting the resources of the healthcare system to unreasonable inpatient care. The decision to vaccinate should be made on the basis of data on the available indications / contraindications for drugs, taking into account the individual anamnestic data of patients. In addition, it should be borne in mind that until now, all links of the infectious process caused by SARS-CoV-2 have not been fully studied. In this regard, before vaccination, patients must be informed of the need to comply with the anti-epidemic measures recommended for the prevention of coronavirus infection (COVID-19), even after full vaccination, as well as dynamic observation by specialist doctors.

Keywords: novel coronavirus infection (COVID-19), bullous pemphigoid, vaccination against COVID-19, vaccine KoviVac, bullous dermatoses, true pemphigus, Dühring's dermatitis herpetiformis.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

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

For citation: Martynov AA, Vlasova AV. The course of bullous pemphigoid against the background of vaccination against a new coronavirus infection (COVID-19). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(4):107–112.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1244>

Актуальность

Начало 20-х гг. XXI в. ознаменовалось пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

По состоянию на конец июля 2021 г. общее число заболевших COVID-19 в мире превысило 190 млн человек, ежедневный прирост составляет около 500 тыс. новых случаев.

В Российской Федерации с начала лета 2021 г. регистрируется третий подъем заболеваемости коронавирусной инфекцией. Общее число заболевших COVID-19 в стране приблизилось к 6 млн человек, ежедневный прирост числа новых случаев колеблется на уровне 25 тыс. человек.

Всего в мире от умерло COVID-19 более 4 млн человек, в Российской Федерации — около 150 тыс. человек. Кроме того, в большинстве стран отмечается рост непрямых потерь от COVID-19 — так называемая избыточная смертность на фоне пандемии. По экспертным оценкам, в большинстве стран показатели избыточной смертности превышают непосредственные показатели смертности от COVID-19 [1]. Согласно данным Росстата, избыточная смертность от COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. достигла порядка 180 тыс. случаев [2].

В этой связи вопросам профилактики COVID-19 в последние месяцы посвящены передовые научные исследования во всем мире. В Российской Федерации на их основе в том числе созданы и введены оборот четыре лекарственных препарата для специфической иммунопрофилактики данного заболевания, включая: «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V»), «ЭпиВакКорона», «КовиВак» и «Спутник Лайт» [3–6].

Применение данных вакцин ограничено широким спектром противопоказаний [7]. Кроме того, вакцинация представляет риск для пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями, при которых стимуляция иммунной системы может приводить к их обострению, развитию тяжелых и жизнеугрожающих состояний.

Сохраняющийся на недостаточно высоком уровне охват иммунопрофилактикой населения Российской Федерации от COVID-19 в том числе обусловлен страхом практических врачей допускать к вакцинации больных, имеющих сопутствующие хронические заболевания, течение которых на фоне COVID-19 и специфической иммунопрофилактики остается до конца не изученным [9]. Однако с учетом вводимых на территории отдельных субъектов Российской Федерации ограничительных мер по предупреждению COVID-19 в целях формирования популяционного иммунитета больные хроническими дерматозами все чаще обращаются к лечащим врачам за разрешением на проведение вакцинации. В связи с этим клиническое наблюдение за течением буллезного пемфигоида у пациента старшей возрастной группы на фоне специфической иммунопрофилактики COVID-19 представляет значительный интерес для практической дерматовенерологии.

Буллезный пемфигоид является хроническим аутоиммунным заболеванием [10]. По данным зарубежных исследователей, буллезный пемфигоид встречается достаточно редко, но является самым частым из аутоиммунных пузырных дерматозов [11]. Вероятность заболеть им увеличивается с возрастом. Как правило, буллезным пемфигоидом заболева-

ют люди старше 60 лет, чаще между 70 и 89 годами [12]. При этом пол практически не оказывает влияния на риск развития заболевания.

В Российской Федерации за 2012–2014 гг. распространенность буллезного пемфигоида среди взрослого населения не превышала 7 больных на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 5 больных на 100 тыс. населения. При этом в обозначенный период среди взрослого населения распространенность истинной пузырчатки не превышала 5 больных на 100 тыс. населения (заболеваемость — 2 больных на 100 тыс. населения); дерматита герпетического Дюринга — 3 больных на 100 тыс. населения (заболеваемость — 2 больных на 100 тыс. населения) [13–14]. В структуре заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки (коды МКБ-Х: L00-L99) доля буллезного пемфигоида (код МКБ-Х: L12.0) не превышает 0,06% (истинной пузырчатки (код МКБ-Х: L10.0) — 0,17%, дерматита герпетического Дюринга (код МКБ-Х: L13.0) — 0,04%).

В группе буллезных нарушений кожи (коды МКБ-Х: L10-L14) доля буллезного пемфигоида (код МКБ-Х: L12.0) достигает 12% (истинной пузырчатки (L10.0) — 37%, дерматита герпетического Дюринга (L13.0) — 7%).

За период 2008–2018 гг. в клинических подразделениях Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России буллезный пемфигоид (код МКБ-Х — L12.0) был впервые диагностирован у 61 больного, из их числа все были в возрастной группе 18 лет и старше; разделение по полу было практически одинаковым (женщин — 31; мужчин — 30).

Описание случая

Пациент Р., 1946 г. рождения, наблюдается в ГНЦДК с 2019 г. с диагнозом буллезный пемфигоид.

Дебют заболевания отмечался на фоне очередного обострения простого пузырчатого лишая (простого герпеса). До обращения в ГНЦДК пациенту Р. проводилось лечение многоформной экссудативной эритемы в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК. Полного разрешения высыпаний достичь не удалось.

Из анамнеза жизни установлено, что ранее отмечались аллергические реакции на столовый уксус. Отец пациента Р. страдал себорейным дерматитом, который проявлялся преимущественно в осенний и весенний периоды в виде шелушащихся высыпаний на коже волосистой части головы, а также по границе роста волос. Среди перенесенных заболеваний пациент Р. отмечал: редкие ОРВИ; в детском возрасте — корь; себорейный дерматит (на коже в/части головы, по границе роста волос, в области ушных раковин), который чаще обостряется в весенний период; простой герпес (обострения до 4 раз в год); избыточную массу тела; атеросклероз, ИБС (стенокардию напряжения), артериальную гипертонию. В течение жизни у пациента Р. имелись спортивные травмы, а также было выполнено стентирование коронарных сосудов. Образ жизни — малоподвижный; профессионально продолжает заниматься высокоинтеллектуальной деятельностью. Наличие вредных привычек, длительных интоксикаций — отрицает.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

На коже туловища и конечностей отмечались распространенные симметричные изолированные воспалительные и невоспалительные элементы, включая:

1) в области туловища, верхних и проксимальных отделов нижних конечностей — изолированные вялые пузыри диаметром 0,5–0,7 см, располагавшиеся как на неизменной коже, так и на фоне незначительной эритемы округлой формы (до 1,5–2 см в диаметре); содержимое пузырей прозрачное, большая часть пузырей вскрылась с образованием эпителизирующихся эрозий; общее количество пузырей не превышает 60 шт.; симптом Никольского — отрицательный; субъактивно — контактная болезненность;

2) в области туловища и конечностей множественные кератомы (от нескольких миллиметров до 1–2 см в диаметре), гемангиомы, поствоспалительная дисхромия кожи.

Придатки кожи интактны.



Рис. 1. Пациент Р. Кожа спины: на фоне незначительной эритемы отмечаются изолированные пузырьки и эрозии. Поверхность эрозий обработана болтушкой «Циндол»

Fig. 1. Patient P. Back skin: isolated vesicles and erosion are noted against a background of slight erythema. The surface of the erosion was treated with the "Tsindol" scraper



Рис. 2. Пациент Р. Кожа спины: в центре — изолированная эрозия

Fig. 2. Patient P. Back skin: in the center — isolated erosion



Рис. 3. Пациент Р. Кожа спины. Дерматоскопия: изолированный пузырек диаметром 0,7 см с вялой покрывкой

Fig. 3. Patient P. Back skin. Dermatoscopy: an isolated 0.7 cm vial with a flaccid lining

Клинический диагноз буллезного пемфигоида (код по МКБ-Х — L12.0) был подтвержден результатами проведенного гистологического исследования, а также РИФ.

Лечение больного Р. проводилось на основе соответствующих клинических рекомендаций РОДВК. Основу терапии составляли системные глюкокортикостероиды. В ходе наблюдения за больным Р. предпринималась попытка замены терапии системными глюкокортикостероидами на противовоспалительное средство группы сульфонов (лекарственный препарат «Дапсон»).

Однако плохая переносимость данного лекарственного препарата не позволила обеспечить увеличение суточной дозы и, соответственно, клинического ответа у пациента Р. Кроме того, прием лекарственного препарата «Дапсон» вызывал возражения со стороны самого пациента, поскольку не является официально рекомендованным при данной патологии.

В период наблюдения за пациентом Р. в течение 2019–2020 гг. отмечалась стабилизация патологического процесса на коже.

Периодические обострения основного заболевания регистрировались, как правило, на фоне самостоятельных перерывов в лечении. Это обусловлено в том числе низкой комплаентностью пациента Р., а также развитием одного из нежелательных эффектов системной терапии кортикостероидами — увеличением массы тела.

В период с конца 2019 г. проводилось постепенное снижение дозы системных глюкокортикостероидов. С июля-августа 2020 г. пациент Р. постоянно принимал таблетки «Преднизолон» по 10 мг в неделю, с начала 2021 г. — по 5 мг в неделю. Новые высыпания появлялись крайне редко.

По результатам рутинных биохимических тестов, а также тестов на остеопороз критических отклонений показателей не было установлено. Также не было выявлено каких-либо отклонений по итогам проведенного онкоскрининга.

На фоне пандемии COVID-19 пациент Р. участвовал в пострегистрационных исследованиях лекарственного препарата «КовиВак», используемого для специфической иммунопрофилактики COVID-19 у лиц старше

60 лет (на момент проведения вакцинации пациенту было полных 74 года). Противопоказаний к проведению указанной вакцинации врачом-терапевтом и врачом-дерматовенерологом не было выявлено. Выбор данного лекарственного препарата был обусловлен в том числе тем, что инактивированные вакцины не противопоказаны пациентам с иммуносупрессивным или иммунодефицитным состоянием [5]. У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, может не развиться достаточный иммунный ответ. В этой связи прием преднизолона не рекомендован как минимум 1 месяц до и после вакцинации из-за риска снижения иммуногенности.

Вместе с тем, учитывая возраст пациента, а также принимаемую дозу преднизолона, было принято решение о продолжении курса проводимой терапии на фоне вакцинации.

Накануне вакцинации в вечерние часы пациент проводил десенсибилизирующую терапию (дезлоратадин 5 мг внутрь однократно). В дни проведения вакцинации пациент Р. был осмотрен врачом-терапевтом, противопоказаний к проведению специфической иммунотерапии не было выявлено. После введения вакцины пациент Р. находился под медицинским наблюдением в течение часа. Каких-либо поствакцинальных реакций у пациента Р. в данный период не было зафиксировано.

В течение первых суток после введения первой дозы лекарственного препарата у пациента Р. отмечалась незначительная сонливость.

В течение нескольких часов после введения второй дозы лекарственного препарата в месте его введения

отмечалась незначительная болезненность, которая разрешилась самостоятельно без какого-либо дополнительного лечения.

Спустя 14 дней после введения второй дозы лекарственного препарата состояние пациента Р. оставалось стабильным. Новые высыпания на коже не появлялись.

Заключение

Данный клинический случай показал возможность использования вакцины «КовиВак» у пациента, страдающего буллезным пемфигоидом.

Принимая во внимание данные об особенностях эпидемиологии буллезного пемфигоида и коронавирусной инфекции, проведение специфической профилактики COVID-19 среди больных буллезным пемфигоидом позволит сохранить до 17 человеческих жизней ежегодно.

Вместе с тем следует учитывать, что имеющиеся на сегодняшний день в Российской Федерации вакцины для профилактики коронавирусной инфекции регистрировались по упрощенной процедуре регистрации лекарственных средств, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций [8]. Регистрации предшествовал ограниченный объем клинических исследований, на основе которых невозможно было провести всестороннее изучение особенностей их клинического применения. В этой связи требуется продолжение научных исследований всестороннего влияния данных лекарственных препаратов при отдельных заболеваниях. ■

Литература/References

1. Смертность в России на фоне пандемии стала рекордной за десять лет. [Mortality in Russia against the background of the pandemic has become a record for ten years (In Russ.)] <https://www.rbc.ru/society/16/12/2020/5fbd65c79a794747f677e904> (27 Jun 2021)
2. Данные Росстата за 2020 год. [Rosstat data for 2020 (In Russ.)] https://gks.ru/bgd/regl/b20_106/Main.htm (27 Jun 2021)
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-Ковид-Вак, Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. [Instructions for the medical use of the drug Gam-Covid-Vak, Combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus (In Russ.)]. <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/files/%D0%9D%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D1%8B/28.12.2020/%D0%B8%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%9B%D0%A1.pdf> (8 May 2021)
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «ЭпиВакКорона — вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19». [Instructions for the medical use of the drug "EpiVacCorona — a vaccine based on peptide antigens for the prevention of COVID-19" (In Russ.)] [https://www.rosпотребнадзор.ru/files/news/%D0%9B%D0%9F-006504\[2020\]_0%20\(1\).pdf](https://www.rosпотребнадзор.ru/files/news/%D0%9B%D0%9F-006504[2020]_0%20(1).pdf) (8 May 2021)
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «КовиВак, Вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная. [Instructions for the medical

use of the drug KoviVac, inactivated whole-virion concentrated purified coronavirus vaccine (In Russ.)] <https://covivac.ru/instruction/> (8 May 2021)

6. Векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Sputnik Lite). [Vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus (In Russ.)] <https://medum.ru/sputnik-lite> (8 May 2021)

7. Горюнова С.А. Основные и временные противопоказания к вакцинопрофилактике от COVID-19. Modern Science. 2021;6(1):335–338. [Goryunova SA. The main and temporary contraindications to vaccine prophylaxis against COVID-19. Modern Science. 2021;6(1):335–338 (In Russ.)]

8. Постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». [Decree of the Government of the Russian Federation of April 3, 2020 No. 441 "On the peculiarities of the circulation of medicinal products for medical use, which are intended for use in conditions of threat of occurrence, occurrence and elimination of an emergency and for organizing the provision of medical assistance to persons affected by emergencies prevention of emergencies, prevention and treatment of diseases that pose a danger to others, diseases and injuries resulting

from exposure to adverse chemical, biological, radiation factors" (In Russ.)) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474/ (8 May 2021)

9. Страны — лидеры по вакцинации населения от COVID-19. Инфографика. [Countries are leaders in vaccination of the population against COVID-19. Infographics (In Russ.)) <https://www.rbc.ru/society/04/04/2021/600037c69a79474871d660bc> (8 May 2021)

10. Машкиллейсон Л.Н. Частная дерматология. Москва: Изд-во «Медицина»; 1965; С. 346–351. [Mashkillejson LN. Chastnaja dermatologija. Moskva: Izdatel'stvo "Medicina"; 1965; P. 346–351 (In Russ.)]

11. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фитцпатрику. Атлас-справочник. Москва: Изд-во «Практика»; 2007; С. 158–159. [Vul'f K, Dzhonson R, Sjurmond D. Dermatologija po Tomasu Fitcpatriku. Atlas-spravochnik. Moskva: Izdatel'stvo "Praktika"; 2007; P. 158–159 (In Russ.)]

12. Вольф К., Голдсмит Л., Кац С., Джилкрест Б. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике. Москва: Изд-во «Бином»; 2012. С. 518–524. [Vol'f K, Goldsmit L, Kac S, Dzhilkrest B. Dermatologija Fitcpatrika v klinicheskoj praktike. Moscow: Izdatel'stvo "Binom"; 2012. P. 518–524 (In Russ.)]

13. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дермато-венерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2012–2013 годы (Статистические материалы) / Москва: Минздрав России; 2014. С. 229–237. [Resources and activities of medical organizations of a dermato-venereal profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2012–2013 (Statistical materials) / Moscow: Ministry of Health of Russia; 2014. P. 229–237 (In Russ.)]

14. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дермато-венерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2013–2014 годы (Статистические материалы) / Москва: Минздрав России; 2015. С. 205–212. [Resources and activities of medical organizations of a dermato-venereal profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2013–2014 (Statistical materials) / Moscow: Ministry of Health of Russia; 2015. P. 205–212 (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — А.А. Мартынов, А.В. Власова.

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, collection and processing of material, text writing, editing — Andrey A. Martynov, Anna V. Vlasova

Информация об авторах

***Власова Анна Васильевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avla@mail.ru

Мартынов Андрей Александрович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

Information about the authors

***Anna V. Vlasova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 8 bldg. 2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avla@mail.ru

Andrey A. Martynov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 09.05.2021

Принята к публикации: 21.07.2021

Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 09.05.2021

Accepted: 21.07.2021

Published: 15.08.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1233>

Развитие лекарственно-индуцированного васкулита кожи на фоне лечения ингибитором ФНО- α этанерцептом при ревматоидном артрите

© Чамурлиева М.Н.^{1*}, Корсакова Ю.Л.¹, Раденска-Лоповок С.Г.², Коротаева Т.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34 А

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) широко используются в терапии хронических воспалительных ревматологических заболеваний. Внедрение в клиническую практику таргетных ГИБП, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (и-ФНО- α), изменило парадигму терапии ревматоидного артрита, значительно улучшило результаты лечения и исходы заболевания. Их эффективность доказана в рандомизированных клинических и наблюдательных исследованиях. Однако терапия и-ФНО- α может сопровождаться развитием нежелательных явлений как при краткосрочном, так и при длительном применении. Отмечается повышенный риск развития вирусных, бактериальных, грибковых, оппортунистических инфекций, туберкулеза, онкологических заболеваний, лимфом, кожных нежелательных явлений, например псориаза или васкулитов кожи. Представляем описание клинического случая возникновения лекарственно-индуцированного васкулита кожи на фоне лечения ревматоидного артрита и-ФНО- α этанерцептом.

Ключевые слова: васкулит кожи, этанерцепт, генно-инженерная терапия, клинический случай, ревматоидный артрит.

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

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

Согласие пациента: пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

Для цитирования: Чамурлиева М.Н., Корсакова Ю.Л., Раденска-Лоповок С.Г., Коротаева Т.В. Развитие лекарственно-индуцированного васкулита кожи на фоне лечения ингибитором ФНО- α этанерцептом при ревматоидном артрите. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):113–119.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1233>

Drug-induced cutaneous vasculitis developing during Etanercept treatment for rheumatoid arthritis

© Maria N. Chamurlieva^{1*}, Yulia L. Korsakova¹, Stefka G. Radenska-Lopovok², Tatiana V. Korotaeva¹

¹ V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology
Kashirskoe shosse, 34A, 115522, Moscow, Russia

² Sechenov University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, 119991, Moscow, Russia

Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) are widely used for the treatment of chronic inflammatory rheumatic diseases. Since the introduction of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors, the treatment of rheumatoid arthritis has been revolutionized. The approach of targeting TNF- α has considerably improved the success of the treatment of rheumatoid arthritis. Their effectiveness has been extensively proven in randomized clinical trials and in clinical practice. Randomized clinical trials and post-marketing studies proved that patients undergoing TNF- α inhibitors therapy are at increased risk of infectious disease, bacterial, viral, fungal, opportunistic, oncology and skin adverse effects such as psoriasis and angiitis of the skin. In this case report drug-induced cutaneous vasculitis developing during TNF- α inhibitor (Etanercept) treatment for rheumatoid arthritis is described.

Keywords: cutaneous vasculitis, Etanercept, biologic DMARDs, case report, rheumatoid arthritis.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with 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 for the publication of personal medical information in an impersonal form (in this particular journal).

For citation: Chamurlieva MN, Korsakova YuL, Radenska-Lopovok SG, Korotaeva TV. Drug-induced cutaneous vasculitis developing during Etanercept treatment for rheumatoid arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(4):113–119. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1233>

Актуальность

Разработка и внедрение в клиническую практику ГИБП на основе моноклональных антител и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов, патологическую активацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, значительно изменила парадигму терапии ревматоидного артрита — одного из наиболее тяжелых и прогрессирующих аутоиммунных ревматологических заболеваний [1].

За последние два десятилетия накоплен большой опыт применения ГИБП при ревматоидном артрите, в частности и-ФНО- α . По данным метаанализов, посвященных безопасности этой группы лекарственных средств, наиболее часто регистрируются серьезные инфекции, туберкулез, оппортунистические инфекции, респираторные инфекции, парадоксальный псориаз, реже — лимфомы, рак кожи, другая онкологическая патология, неврологические, демиелинизирующие заболевания, системная красная волчанка, офтальмологическая патология, антифосфолипидный синдром и повышение кардиоваскулярного риска [2–6]. В литературе имеются единичные наблюдения развития редкого нежелательного явления — васкулитов кожи на фоне терапии и-ФНО- α при ревматоидном артрите, воспалительных заболеваниях кишечника, псориазическом артрите и анкилозирующем спондилите. Точная диагностика этого нежелательного явления на фоне терапии ГИБП имеет большое практическое значение для выбора тактики лечения.

Среди и-ФНО- α этанерцепт является одним из широко применяющихся при ревматоидном артрите. Этанерцепт представляет собой гибридную молекулу, состоящую из ФНО-рецептора (Р) с молекулярной массой 75 kD, соединенную с Fc-фрагментом IgG1 человека [7].

Кроме перечисленных нежелательных явлений на фоне терапии этанерцептом у 5% пациентов наблюдают развитие различных кожных васкулитов [8].

Кожные васкулиты — дерматозы, в клинической и патоморфологической картине которых первоначальным и ведущим звеном выступает неспецифическое воспаление стенок дермальных и гиподермальных кровеносных сосудов разного калибра [9].

Под нашим наблюдением находилась больная ревматоидным артритом, получавшая терапию этанерцептом, у которой развился лекарственно-индуцированный васкулит кожи.

Описание случая

Больная Н., 51 г., находилась на лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в феврале 2018 г. с диагнозом: ревматоидный артрит, серопозитивный, поздняя стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия III) с системными проявлениями (ревматоидные узелки, лихорадка, гипотрофия мышц конечностей), активность высокая (DAS28 = 5,56), АЦЦП (+), ФК 3. За все время болезни пациентка находилась на терапии различными противоревматическими препаратами, включая такие ГИБП, как адалимумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт, лечение которыми прекращалось либо в связи с развитием вторичной неэффективности, либо плохой переносимости или инфекции. В течение 2 лет проводилась терапия этанерцептом 50 мг/неделю. В конце этого периода терапии впервые появились высыпания розоватого цвета с изъязвлениями на коже в области верхних и нижних конечностей и ярко-красные болезненные

мелкие образования в области ногтевых фаланг кистей. В течение наблюдения признаков туберкулезной инфекции не отмечалось, многократно проведенный диаскин-тест 1 раз в 6 месяцев — отрицательный.

Объективные данные: общее состояние удовлетворительное, на коже конечностей и ягодичной области наблюдаются розово-синюшные пятна, папулы с изъязвлениями, местами визуализируются некроз в центре высыпаний и единичные рубчики на месте их разрешения. В области ногтевых фаланг кистей визуализируются ярко-красные болезненные мелкие образования с появлением небольших узелков (рис. 1–3). Отмечается высокая воспалительная активность ревматоидного артрита (DAS28 = 5,56). По данным лабораторных исследований: ревматоидный фактор (РФ) — 621 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 271,8 ед/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) — 0,5 опт. ед (норма 0,0–1,0), антитела к двухспиральной ДНК (АТ к дс ДНК) — 4,6 МЕ/л (норма 0,0–100,0), антитела к протеиназе 3 (АТ к ПР-3) — 12,4 МЕ/л (норма — 0–20,0), антитела к миелопероксидазе (АТ к МПО) — 1,6 МЕ/л (норма 0,0–20,0), криоглобулины — отрицательные. По данным иммунограммы: увеличение процентного и абсолютного количества В-клеток.

АНЦА-ассоциированные васкулиты и иммунокомплексные системные васкулиты в процессе обследования и наблюдения не были выявлены.

Гистологическое исследование кожного лоскута (из области бедра): в препаратах кожи отмечается умеренная вакуольная дистрофия клеток эпителия, местами с кариорексисом. В дерме имеют место рассеянные лимфоциты и множественные умеренно выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты периваскулярных пространств капилляров. Просвет капилляров



Рис. 1. А — плотные узелки на коже предплечья, Б — эрозии, В — ревматоидный узелок
Fig. 1. А — dense nodules on the skin of the forearm, Б — erosion. В — rheumatoid nodule



Рис. 2. Розово-синюшные пятна на коже нижних конечностей
Fig. 2. Pink-cyanotic spots on the skin of the lower limbs



Рис. 3. Геморрагическое пятно в области ногтевой фаланги кисти
Fig. 3. Hemorrhagic spot in the area of the nail phalanx of the hand

не определяется в связи с набуханием и некрозом эндотелия и базальных мембран (рис. 4). В средней трети дермы — некроз стенок сосудов. Периваскулярные пространства, а также дерма отечны и инфильтрированы лимфоцитами и гистиоцитами (рис. 5).

Заключение: на основании выявленных морфологических изменений имеет место продуктивно-деструктивный васкулит кожи.

В кожном биоптате было выявлено выраженное воспаление дермы с поражением капиллярного русла в виде набухания и некроза. Данные изменения дермы и сосудов характеризуют их неспецифическое поражение. Описанные морфологические изменения укладываются в клинический диагноз «васкулит кожи». В связи с особенностями сосудистой сети в коже описанное заболевание называют в литературе разными терминами, которые рассматриваются как синонимы: дерматит, дерматоз, васкулит, васкулопатия.

Как дополнительный, но не обязательный критерий диагностики лекарственно-индуцированного васкулита кожи можно использовать иммунофлуоресцентное выявление депозитов IgA1 в стенке кровеносных сосудов кожи. В крови могут выявляться аутоантитела к клеткам сосудистого эндотелия [10, 11].

Обсуждение

В настоящее время насчитывают до 50 нозологических форм, относящихся к группе васкулитов кожи. Значительная часть этих нозологий имеет между собой большое клиническое и патоморфологическое сходство. Единой общепринятой классификации васкулитов кожи нет, что связано с недостаточной изученностью этиологии, патогенеза и вариабельности клинического течения [12].

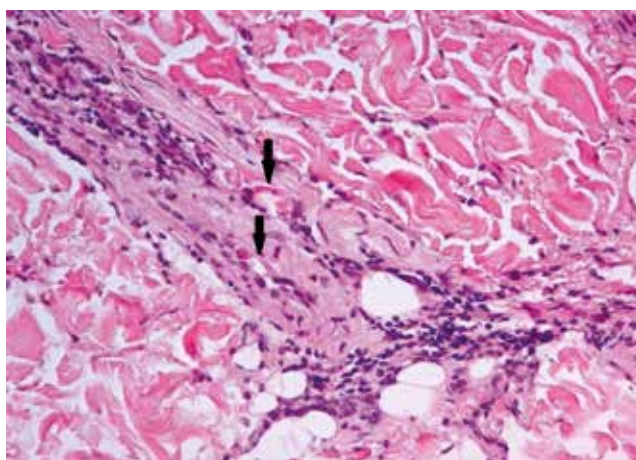


Рис. 4. Набухание и некроз стенок сосудов микроциркуляторного русла, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
Fig. 4. Swelling and necrosis of the vessels of the microvasculature. Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$

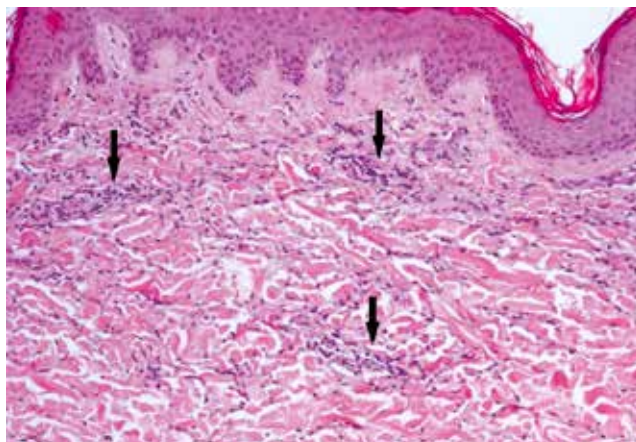


Рис. 5. Отек и инфильтрация лимфоцитами и гистиоцитами периваскулярных пространств и дермы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 5. Swelling and infiltration by lymphocytes and histiocytes of the perivascular spaces and dermis. Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$

Таблица. Нежелательные реакции у пациентов, получавших и-ФНО- α , у которых позже проявились кожные васкулиты
Table. Adverse reactions in patients receiving i-TNF- α who later developed cutaneous vasculitis

Авторы	Количество наблюдений	Диагноз	Препарат	Кожные проявления
Olayemi Sokumbi и соавт. [15]	8	Ревматоидный артрит (50%), болезнь Крона, язвенный колит	Инфликсимаб (63%), этанерцепт (25%), адалимумаб	Наиболее частым поражением кожи были пурпура, изъязвления, пузыри и эритематозные пятна. Биопсия: лейкоцитокластический васкулит
Bernadette Saint Marcoux и соавт. [16]	39	Ревматоидный артрит (87%), ювенильный идиопатический артрит, псориаз, анкилозирующий спондилит	Этанерцепт (54%), инфликсимаб, адалимумаб	Гистология (30 биопсий у 27 пациентов) показала некротический васкулит у 12 пациентов (31%), некротический васкулит у 7 (18%)
P.H. Brion и соавт. [17]	1	Ревматоидный артрит	Этанерцепт	Пурпурные поражения на нижних конечностях, ягодицах (биопсия: некротизирующий васкулит)
N.A. Galaria и соавт. [8]	1	Ревматоидный артрит	Этанерцепт	Пурпурные папулы на туловище и конечностях (биопсия: лейкоцитокластический васкулит)
M.E. McCain и соавт. [18]	1	Ревматоидный артрит	Этанерцепт/ инфликсимаб	Эритематозные папулы и узелки на туловище и конечности (биопсия: лейкоцитокластический васкулит)
K. Fujikawa и соавт. [19]	3	Ревматоидный артрит	1 случай — этанерцепт 2 случая — инфликсимаб	2 случая — лейкоцитокластический васкулит 1 случай — спонтанное разрешение кожного процесса
M. Ramos-Casals и соавт. [20]	113	Ревматоидный артрит, псориаз, артрит, болезнь Крона, анкилозирующий спондилит	ЭТН, инфликсимаб, адалимумаб	У 113 пациентов развился васкулит после приема и-ФНО- α (этанерцепт в 59 случаях, инфликсимаб в 47 случаях, адалимумаб в 5 и другие препараты в 2 случаях) (лейкоцитокластический васкулит был наиболее частым типом васкулита, а пурпура — наиболее частым поражением кожи)
Seung-Bae Park и соавт. [21]	1	Псориаз	Этанерцепт	Множественные болезненные эритематозные узелки с коркой в центре. Биопсия: узловатый васкулит Монтгомери

В Российской Федерации используют классификацию кожных васкулитов по О.Л. Иванову и классификацию всех васкулитов (системных и кожных) по результатам международного консенсуса в 2012 г. [9, 12, 13].

По международной классификации [13] данный тип васкулита относится к васкулитам, ассоциированным с системными заболеваниями — ревматоидным артритом, или к лекарственно-индуцированным васкулитам — иммунокомплексным, либо АНЦА-ассоциированным (что было исключено при обследовании данной пациентки) кожным васкулитам (васкулит с поражением сосудов единственного органа).

Клинически заболевание проявляется множественными плотными дермальными и гиподермальными элементами в виде узлов застойно-бурой окраски на фоне геморрагических и гиперемических пятен, папул и узлов. Большая часть узелковых эффоресценций изъязвляется с некротизацией и образованием язвенных очагов. При снятии струпа обнажаются небольшие округлые поверхностные язвочки, а после разрешения папул остаются мелкие «штампованные» рубчики. Данные изменения наблюдались и у нашей пациентки. Высыпания располагаются симметрично с преоблада-

ющим поражением разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, иногда распространяясь на туловище и половые органы.

По данным современной литературы описано несколько основных гистологических типов васкулита: некротизирующий или гранулематозный с различным количеством гигантских клеток, со смешанным клеточным составом, преобладанием нейтрофилов, наличием эозинофилов, лейкоцитокластический, лимфоцитарный, лимфоплазмоцитарный васкулит, склерозирующий фиброз со скудным инфильтратом. Для определения типа поражения необходимо выявить особые признаки в виде одновременного наличия острых и затухающих сосудистых изменений, нормальных и пораженных сосудов, аневризм, микроаневризм, внесосудистых некротизирующих гранул [14]. Проведение прямой РИФ для определения состава депозитов (IgA/IgM/IgG и т. д.) у данной пациентки технически было невозможно, однако системность процесса была исключена.

Учитывая то, что пациентка длительное время находилась на терапии ГИБП, проводился дифференциальный диагноз высыпаний на коже с туберкулезом кожи. Данной патологии выявлено не было.

Учитывая клинические признаки кожного васкулита у пациентки, возникшие на фоне лечения этанерцептом, следует отметить, что нежелательные реакции в виде данной патологии в литературе описаны в единичных случаях и чаще всего встречаются как раз на фоне лечения этим препаратом (см. таблицу).

Считается, что и-ФНО- α агенты неэффективны при наличии васкулита у больных ревматоидным артритом, кроме того, они могут быть причиной развития лекарственного васкулита [15–17, 22]. В случаях появления кожного васкулита на фоне лечения и-ФНО- α трудно дифференцировать ревматоидный васкулит и лекарственную реакцию [16]. При развитии васкулита после начала лечения и-ФНО- α и улучшения проявлений васкулита после отмены терапии, а также рецидива симптомов при повторной инициации и-ФНО- α можно расценивать васкулит как реакцию на лекарство. Иммуные комплексы, содержащие препарат, могут откладываться на стенках мелких сосудов и индуцировать активацию локального комплемента. Может играть роль дисбаланс цитокинов, вызванный ингибированием ФНО- α , переключение с Th1 на Th2-тип иммунного ответа, что может активировать выработку антител.

Заключение

Таким образом, у нашей пациентки был диагностирован лекарственно-индуцированный васкулит кожи, развившийся на фоне лечения этанерцептом, что потребовало отмены лечения данным препаратом, после чего симптомы кожного васкулита регрессировали. С учетом основного диагноза, ревматоидного артрита, серопозитивного, с системными проявлениями (ревматоидные узелки, сухой кератоконъюнктивит), для дальнейшей терапии был выбран ритуксимаб. Признаки лекарственного васкулита при дальнейшем наблюдении не возникали.

Итак, несмотря на довольно большой арсенал препаратов для лечения ревматоидного артрита, у ряда больных возникают сложности в подборе терапии. Помимо неэффективности лечения, наличия противопоказаний для назначения того или иного препарата у ряда больных развиваются разнообразные побочные реакции, в том числе неожиданные, парадоксальные, которые требуют порой привлечения специалистов различных специальностей для разрешения этих проблем, в том числе дерматовенерологов. ■

Литература/References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, Gerratana E, Palleria C, De Sarro C, et al. Safety Profile of Biologics Used in Rheumatology: An Italian Prospective Pharmacovigilance Study. *J Clin Med*. 2020;9(4):1227. doi: 10.3390/jcm9041227
- Hernández MV, Sanmartí R, Cañete JD. The safety of tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(5):613–624. doi: 10.1517/14740338.2016.1160054
- Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1863–1869. doi: 10.1136/ard.2008.102103
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):353–361. doi: 10.1002/acr.21812
- Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *ClinExpRheumatol*. 2012;30(5):700–706.
- Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremler KE, Fung VP, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol*. 1993;151(3):1548–1561.
- Galaria NA, Werth VP, Schumacher HR. Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept. *JRheumatol*. 2000;27(8):2041–2044.
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных васкулитами, ограниченными кожей. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020. [Federalnie klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bolnih vaskulitami, ogranichennimi kozhej. Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. 2020 (In Russ.)]
- Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 2). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;97(2):14–23. [Hajrutdinov VR, Belousova Ije, Samtsov AV. Vaskulity kozhi: klassifikacija, diagnostika i differencial'naja diagnostika (chast' 2). *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2020;97(2):14–23 (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1118
- Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 1). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(1):18–27. [Hajrutdinov VR, Belousova Ije, Samtsov AV. Vaskulity kozhi: klassifikacija, diagnostika i differencial'naja diagnostika (chast' 1). *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2020;96(1):18–27 (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv548-2020-96-1-18-27
- Иванов О.Л. Современная классификация и клиническое течение ангиитов (васкулитов) кожи. *PMЖ*. 1997;(11)3. [Ivanov OL. Sovremennaya klassifikatsiya i klinicheskoe techenie angiitov (vaskulitov). *RMG*. 1997;(11):3 (In Russ.)]
- Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):171–184. doi: 10.1002/art.40375
- Morita TCAB, Criado PR, Criado RFJ, Trés GFS, Sotto MN. Update on vasculitis: overview and relevant dermatological aspects for the clinical and histopathological diagnosis — Part II. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):493–507. doi: 10.1016/j.abd.2020.04.004
- Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, Warrington KJ. Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(8):739–745. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.011
- Saint Marcoux B, De Bandt M; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNF α antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):710–713. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.02.010
- Brion PH, Mittal-Henkle A, Kalunian KC. Autoimmune skin rashes associated with etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1999;131(8):634. doi: 10.7326/0003-4819-131-8-199910190-00031

18. McCain ME, Quinet RJ, Davis WE. Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):116–117. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.116

19. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, et al. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol*. 2010;20(1):86–89. doi: 10.1007/s10165-009-0232-7

20. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted

therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):242–251. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68.

21. Park SB, Chang IK, Im M, Lee Y, Kim CD, Seo YJ, et al. Nodular Vasculitis That Developed during Etanercept (Enbrel) Treatment in a Patient with Psoriasis. *Ann Dermatol*. 2015;27(5):605–607. doi: 10.5021/ad.2015.27.5.605

22. Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(12):71. doi: 10.1007/s11926-015-0545-9

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи.

Концепция и дизайн исследования — М.Н. Чамурлиева, Ю.Л. Корсакова; сбор и обработка материала — М.Н. Чамурлиева, Ю.Л. Корсакова, Раденска-Лоповок С.Г.; написание текста — М.Н. Чамурлиева, Ю.Л. Корсакова; редактирование — Т.В. Коротаева.

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 — Maria N. Chamurlieva, Yulia L. Korsakova; collection and processing of material — Maria N. Chamurlieva, Yulia L. Korsakova, Stefka G. Radenska-Lopovok. Text writing — Maria N. Chamurlieva, Yulia L. Korsakova; editing — Tatiana V. Korotaeva.

Информация об авторах

***Чамурлиева Мария Нугзаревна** — к.м.н., научный сотрудник; адрес: Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5987-4413>; eLibrary SPIN: 2313-4665; e-mail: mchamurlieva@mail.ru

Корсакова Юлия Леонидовна — к.м.н., старший научный сотрудник; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>; eLibrary SPIN: 6093-6060; e-mail: yulkorsakova@bk.ru

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>; eLibrary SPIN: 3805-7380; e-mail: radenska@mail.ru

Коротаева Татьяна Викторовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>; eLibrary SPIN: 9855-5954; e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Information about the authors

***Maria N. Chamurlieva** — MD, Cand. Sci. (Med.), research associate; address: 34A, Kashirskoe shosse, 115522, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5987-4413>; eLibrary SPIN: 2313-4665; e-mail: mchamurlieva@mail.ru

Yulia L. Korsakova — MD, Cand. Sci. (Med.), senior research associate; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>; eLibrary SPIN: 6093-6060; e-mail: yulkorsakova@bk.ru

Stefka G. Radenska-Lopovok — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>; eLibrary SPIN: 3805-7380; e-mail: radenska@mail.ru

Tatiana V. Korotaeva — Dr. Sci. (Med.), leading researcher; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>; eLibrary SPIN: 9855-5954; e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 15.04.2021

Принята к публикации: 22.07.2021

Дата публикации: 15.08.2021

Submitted: 15.04.2021

Accepted: 22.07.2021

Published: 15.08.2021

Для заметок
