



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»
ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
“RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLOGISTS
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 98, 2022, № 2
Vol. 98, 2022, No. 2

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 98, № 2, 2022



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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году

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

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

Адрес редакции

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

Менеджер по рекламе

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»
Адрес: 603104, г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, 7а

Индекс для подписчиков — 72082

Ответственный секретарь

Карамова А. Э., к.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Научные редакторы

Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Заместитель главного редактора

Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Дерябин Д. Г., д.б.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Знаменская Л. Ф., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Рахматулина М. Р., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Andris Rubins (Латвия)
Jacek Szepietowski (Польша)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Jerry Tan (Канада)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>
Torello Lotti (Италия)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

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. 98, No. 2, 2022



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENERELOGY
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.

Executive Editor

Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Editor-in-Chief

Kubanov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>
Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Rahmatulina M. R., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Andris Rubins (Latvia)
Jacek Szepietowski (Poland)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Jerry Tan (Canada)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>
Torello Lotti (Italy)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website www.vestnikdv.ru.

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., МЕЛЕХИНА Л.Е.
Структурные преобразования материально-технических ресурсов дерматовенерологической службы в Российской Федерации в период 2010–2020 гг. и их эффект

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ДРОЖДИНА М.Б., БОБРО В.А., СЕННИКОВА Ю.А., КОРНИЛОВА Е.И.
Симптомокомплекс постакне. Подходы к терапии

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

БАКУЛЕВ А.Л., САМЦОВ А.В., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., КОХАН М.М., ХОБЕЙШ М.М., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., КАРАМОВА А.Э., ОЛИСОВА О.Ю., ИГНАТЬЕВ Д.В., НИКИФОРОВА А.Н., АРТЕМЬЕВА А.В., ЗИНКИНА-ОРИХАН А.В.
Эффективность и безопасность двухлетней терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-085-7/PLANETA

БЕЛОУСОВА И.Э., ГОРЕНКОВА Л.Г., КРАВЧЕНКО С.К., КОВРИГИНА А.М., ЛЕПИК Е.Е., ШНЕЙДЕР Т.В.
Эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с CD30-позитивными лимфопролиферативными заболеваниями кожи: результаты первого проспективного исследования в Российской Федерации

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

НИКОЛАЕВА М.Ю., МОНАХОВ К.Н., СОКОЛОВСКИЙ Е.В.
Перекрестный синдром красный плоский лишай/красная волчанка

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ПЕРЛАМУТРОВ Ю.Н., СВИЩЕНКО С.И., ПУГНЕР А.С.
Склеродермоподобная форма липоидного некробиоза у пациентки с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

РЯБОВА В.В., ЕВСЕЕВА А.Л., КОШКИН С.В.
Аутоагрессивные дерматозы в практике дерматовенеролога

ORGANIZATION OF HEALTH CARE
AND EPIDEMIOLOGY

ALEXEY A. KUBANOV, LIDIA E. MELEKHINA
Structural transformations of the material and technical resources of the dermatovenereological service in the Russian Federation in the period 2010–2020 and their effect

REVIEW

MARIANNA B. DROZHDINA, VARVARA A. BOBRO,
YULIANA A. SENNIKOVA, EVGENIYA I. KORNILOVA
Post-acne symptom complex. Approaches to therapy

ORIGINAL STUDIES

ANDREY L. BAKULEV, ALEXEY V. SAMTSOV,
EVGENY V. SOKOLOVSKIY, MUZA M. KOKHAN,
MARIANNA M. KHOBEISH, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV,
ARFENIYA E. KARAMOVA, OLGA Y. OLISOVA, DMITRY V. IGNATIEV,
ALEKSANDRA N. NIKIFOROVA, ANTONINA V. ARTEMEVA,
ARINA V. ZINKINA-ORIKHAN
Efficacy and safety profile of 2-year netakimab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in terms of the randomized double-blind placebo-controlled BCD-085-7/PLANETA clinical trial

IRENA E. BELOUSOVA, LILIYA G. GORENKOVA,
SERGEI K. KRAVCHENKO, ALLA M. KOVRIGINA, ELENA E. LEPIK,
TATIANA V. SHNEYDER
Efficacy of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive lymphoproliferative skin diseases: results of the first prospective study in the Russian Federation

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

MARINA YU. NIKOLAEVA, KONSTANTIN N. MONAKHOV,
EVGENY V. SOKOLOVSKIY
Lichen planus-lupus erythematosus overlap syndrome

CLINICAL CASE REPORTS

YURIY N. PERLAMUTROV, SVETLANA I. SVISHCHENKO,
ANNA S. PUGNER
Scleroderma-like form of lipoid necrobiosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura

VERA V. RYABOVA, ANNA L. EVSEEVA, SERGEI V. KOSHKIN
Autoaggressive dermatoses in the practice of a dermatovenereologist

14

28

42

53

63

73

81

<https://doi.org/10.25208/vdv1297>

Структурные преобразования материально-технических ресурсов дерматовенерологической службы в Российской Федерации в период 2010–2020 гг. и их эффект

© Кубанов А.А., Мелехина Л.Е.*

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

Обоснование. Качество и доступность оказания медицинской помощи населению напрямую зависит от организации лечебно-диагностического процесса, который непосредственно связан с материально-техническими ресурсами медицинских организаций.

Цель исследования. Оценить, как изменился уровень показателей деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля после проведенной реструктуризации их материально-технических ресурсов за период 2010–2020 гг. в целом по Российской Федерации.

Методы. Исследование основано на ретроспективном анализе основных интенсивных и экстенсивных показателей, оценивающих работу медицинских организаций дерматовенерологического профиля.

Результаты. Структурные преобразования материально-технических ресурсов, находящихся в ведении дерматовенерологической службы, дали следующие результаты в целом по Российской Федерации. Интенсифицировалась деятельность медицинских организаций, что естественным образом привело к положительному экономическому эффекту. Сокращение избыточного числа ресурсоемких коек круглосуточных стационаров и расширение дневных стационаров за счет перераспределения части круглосуточных коек в койки и койко-места в стационары дневного пребывания, увеличив их мощность, не повлияло отрицательно на объемы специализированной дерматовенерологической медицинской помощи населению, они не только не сократились, а даже несколько увеличились.

Заключение. Исследование показало, что реструктуризация материально-технических ресурсов дерматовенерологической службы в целом по Российской Федерации привела к положительному эффекту использования материально-технических ресурсов. Следует отметить, что дальнейшее их сокращение является нецелесообразным, так как может дать обратный эффект. Например, дальнейшее сокращение КВД может отрицательно отразиться на обеспеченности населения кадровыми ресурсами, что повлияет на доступность и качество оказания медицинской специализированной дерматовенерологической помощи.

Ключевые слова: материально-технические ресурсы дерматологической службы, дневной стационар, круглосуточный стационар, обеспеченность населения врачами и койками, объемы специализированной дерматовенерологической помощи.

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Структурные преобразования материально-технических ресурсов дерматовенерологической службы в Российской Федерации в период 2010–2020 гг. и их эффект. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):14–27. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1297>



Structural transformations of the material and technical resources of the dermatovenereological service in the Russian Federation in the period 2010–2020 and their effect

© Alexey A. Kubanov, Lidia E. Melekhina*

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

Background. The quality and availability of medical care to the population directly depends on the organization of the treatment and diagnostic process, which is directly related to the material and technical resources of medical organizations.

Aims. Assess how the level of performance indicators of medical organizations of the dermatovenereological profile has changed after the restructuring of their material and technical resources for the period 2010–2020 in the Russian Federation as a whole.

Materials and methods. The study is based on a retrospective analysis of the main intensive and extensive indicators that evaluate the work of medical organizations of the dermatovenereological profile.

Results. Structural transformations of material and technical resources, which are under the jurisdiction of the dermatovenereological service, gave the following results in the whole of the Russian Federation. The activities of medical organizations intensified, which naturally led to a positive economic effect. The reduction of the excess number of resource-intensive beds in round-the-clock hospitals and the expansion of day hospitals due to the redistribution of part of the round-the-clock beds into beds and beds in day hospitals, increasing their capacity, did not negatively affect the volume of specialized dermatovenereological medical care for the population, they not only did not decrease, but even slightly increased.

Conclusion. Thus, the study showed that the restructuring of the material and technical resources of the dermatovenereological service in the Russian Federation as a whole led to a positive effect of the use of material and technical resources. However, it should be noted that their further reduction is inappropriate, as it can have the opposite effect. For example, a further reduction in the ATC may adversely affect the provision of the population with human resources, which will affect the availability and quality of medical specialized dermatovenereological care.

Keywords: material and technical resources of the dermatological service, day hospital, round-the-clock hospital, provision of the population with doctors and beds, volumes of specialized dermatovenereological care.

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, Melekhina LE. Structural transformations of the material and technical resources of the dermatovenereological service in the Russian Federation in the period 2010–2020 and their effect. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(2):14–27. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1297>



Обоснование

Основной целью оптимизации здравоохранения в целом является улучшение состояния здоровья населения Российской Федерации на основе повышения качества и доступности медицинской помощи широким слоям населения, повышения эффективности использования ресурсов и возрождения профилактической направленности в здравоохранении.

Качество и доступность оказания медицинской помощи населению напрямую зависят от организации лечебно-диагностического процесса, который непосредственно связан с материально-техническими ресурсами медицинских организаций.

Для реализации данной стратегии Правительством Российской Федерации был разработан и утвержден ряд законодательных актов и программ для развития системы здравоохранения в России [1–3].

Структурные преобразования материально-технических ресурсов позволили осуществить переход от оказания дорогостоящих видов медицинской помощи, таких как стационары круглосуточного пребывания, к применению экономически более целесообразных ресурсосберегающих технологий, стационаров дневного пребывания без ущерба для качества оказания медицинских услуг.

Использование новых научных разработок и методик в терапии больных и лабораторных исследованиях для подтверждения диагнозов привело к более активному развитию амбулаторно-поликлинического звена.

Цель исследования

Оценить эффект реструктуризации материально-технических ресурсов здравоохранения, находящихся в ведении дерматовенерологической службы, за период 2010–2020 гг. в целом по Российской Федерации на основании полученных изменений основных показателей деятельности медицинских организаций.

Материалы и методы

Проведен макроанализ основных показателей деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в целом по Российской Федерации. На основании изменений статистических показателей дана оценка состояния материально-технических ресурсов дерматовенерологической службы. Проанализирована численность КВД, отделений и кабинетов, развернутых в структуре других медицинских организаций. Проведен анализ обеспеченности населения Российской Федерации кадровыми ресурсами. Оценены объемы специализированной дерматовенерологической медицинской помощи, оказанной населению в амбулаторно-поликлинических условиях. Представлены структурные преобразования коечного фонда. Проанализирована работа коечного фонда круглосуточного стационара дерматовенерологического профиля с учетом развития дневных стационаров и их объемов специализированной дерматовенерологической помощи, оказанной населению Российской Федерации. Приведены результаты и выводы проведенной реструктуризации материально-технических ресурсов.

Результаты проведенного исследования

Макроанализ состояния основного фонда материально-технических ресурсов дерматовенерологической службы

В течение последних более 10 лет в системе дерматовенерологической службы масштабно проводилась реструктуризация медицинских организаций.

На начало 2020 г. материально-техническая база дерматовенерологической службы для оказания медицинских услуг населению Российской Федерации располагала следующими ресурсами.

В основной материальный фонд материально-технических ресурсов дерматовенерологической службы входило 119 кожно-венерологических диспансеров, 8 центров специализированной медицинской помощи, 112 отделений и 3095 кабинетов в клиниках вузов, НИИ, городских, районных и областных больницах.

За анализируемый период (2010–2020 гг.) сеть медицинских организаций дерматовенерологического профиля в России сократилась почти на 46%. В то же время на основании свернувших свою деятельность КВД было образовано 8 центров специализированной медицинской помощи, что позволило не только увеличить оснащение и мощность данных медицинских организаций, но и повысить эффективность их работы. Дальнейшее сокращение таких медицинских организаций, как КВД, является нецелесообразным в связи с тем, что их количество достигло минимально приемлемого уровня, так как 86% субъектов Российской Федерации имеют в своем составе всего по одному КВД, который является областным или республиканским. Только Московская область и г. Санкт-Петербург располагают в своей структуре 16 и 13 КВД соответственно. В 11% субъектов находятся по 2–3 КВД.

Медицинская сеть отделений и кабинетов дерматовенерологического профиля, работающих в структуре других медицинских организаций, наиболее динамично расширялась в первый пятилетний период 2010–2015 гг. Число данных подразделений на фоне самой активной реструктуризации кожно-венерологических диспансеров, число которых к 2015 г. сократилось почти на 38%, выросло на 7,2%. Развитие данных подразделений было необходимо для обеспечения доступности медицинской помощи населению при таком стремительном сокращении медицинских организаций данного профиля. Особенно это важно для граждан, проживающих в отдаленных районах. В последующие 2016–2020 гг. активность данных процессов по сравнению с предыдущими годами сократилась. В этот период из 3355 дерматовенерологических отделений и кабинетов 152 были закрыты, и на начало 2021 г. функционировало 108 отделений и 3095 кабинетов (рис. 1).

Следует также отметить, что соотношение между числом диспансеров и общим числом отделений и кабинетов за данный период увеличилось почти на 83%. Так, в 2010 г. на один диспансер приходилось в среднем всего 14,7 отделений и кабинетов, в 2020 г. их уже насчитывалось 26,9 несмотря на их частичное сокращение, начиная с 2016 г. (см. рис. 1–3).

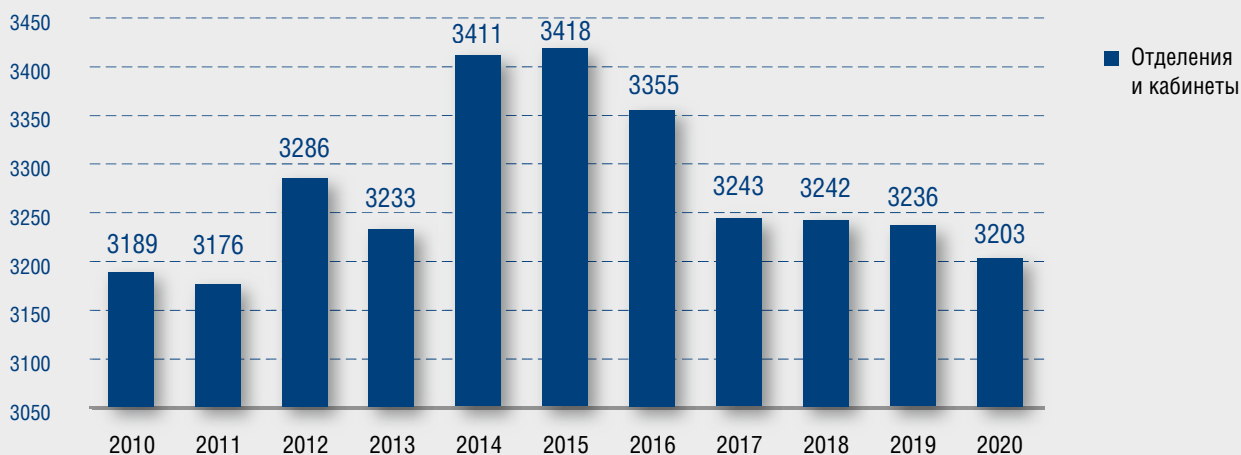


Рис. 1. Число дерматовенерологических отделений и кабинетов в структуре медицинских организаций, ЦРБ, РБ и других в Российской Федерации, 2010–2020 гг.
Fig. 1. The number of dermatovenereological departments and offices in the structure of medical organizations, CRH, RH and others in the Russian Federation, 2010–2020

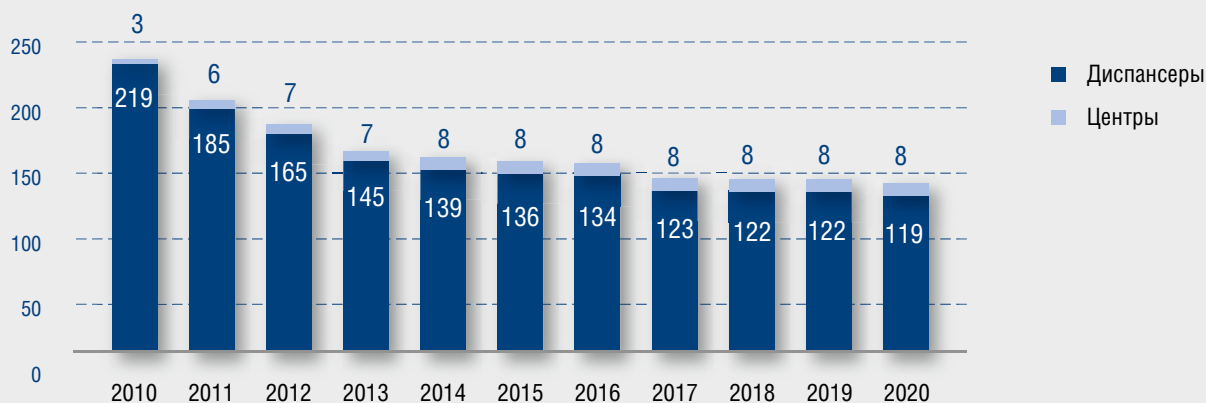


Рис. 2. Численность КВД и Центров специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации, 2010–2020 гг.
Fig. 2. The number of DVD and centers for specialized medical care in the profile of "dermatovenereology" in the Russian Federation, 2010–2020

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Число отделений и кабинетов	3189	3176	3286	3233	3262	3418	3355	3243	3242	3236	3203
Число диспансеров	219	185	165	145	139	136	134	123	122	122	119
Число центров	3	6	7	7	8	8	8	8	8	8	8
Соотношение	14,6	17,2	19,9	22,3	23,5	25,1	25,1	26,4	26,6	26,5	26,9

Рис. 3. Соотношение числа диспансеров, отделений и кабинетов, 2010–2020 гг. (абс. число) [4–11]
Fig. 3. The ratio of the number of dispensaries, departments and offices, 2010–2020 (absolute number) [4–11]

Обеспеченность населения кадровыми ресурсами

Неотъемлемую роль в качестве оказания медицинской помощи населению играет уровень обеспеченности медицинских организаций трудовыми ресурсами. Обеспеченность врачами-дерматовенерологами должна быть целесообразной и исходить из численности населения субъекта и его потребности в данном виде медицинской помощи. Но, как показывает практика, распределение кадровых ресурсов не всегда соответствует данным критериям. В Российской Федерации численность врачей-дерматовенерологов, работающих в государственных медицинских организациях, в 2020 г. составила 7818 физических лиц. Обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами в целом по России была на уровне 0,53 на 10 тыс. населения. Как видно из приведенных данных (рис. 4), обеспеченность населения врачами и численность врачей-дерматовенерологов сократились на 24 и 23% соответственно. Что же произошло, и действительно ли обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами снизилась и имеется дефицит в кадрах?

Проведенное исследование динамики и структуры показателя обеспеченности населения врачами-дерматовенерологами выявило следующие факторы, повлиявшие на отрицательную тенденцию показателя в исследуемый отрезок времени.

До 2014 г. снижение показателя было незначительным и составляло в среднем 1,4% в год. Резкий скачок показателя в отрицательную сторону произошел между 2013 и 2014 гг., он снизился почти на 10%. Как показало исследование, это было связано с актуализацией государственной статистической отчетности. В 2013 г. вводится в действие обновленная форма № 30 «Сведения о медицинской организации», утвержденная 14.01.2013 приказом Росстата, и одновременно утрачивает свою силу форма № 17 «Сведения о медицинских и фармацевтических кадрах», на основании которой производился расчет показателя обеспеченности населения кадрами в предыдущие годы, однако за текущий год она еще продолжала действовать [15]. С 2014 г. принципом исчисления данного показателя служит форма государственного статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации», утвержденная 14.01.2013 приказом Росстата, где учитываются сведения о специалистах, занятых в государственных и муниципальных организациях здравоохранения, и не учитываются работники НИИ, которые ранее входили в утратившую силу форму № 17. Разница между числом работников (физических лиц) в НИИ и медицинских организациях составила 9,7%.

Другим значимым фактором продолжающегося оттока врачей-дерматовенерологов в этот же период является введение специальности «косметолог» [12], так как косметология является одним из больших разделов дерматовенерологии. Дерматовенерологи, получая сертификат по косметологии, переходят работать в данную область и чаще всего в частнопрактикующие организации. Прирост врачей-косметологов (физических лиц) в 2020 г. по отношению к 2013 г. составил 120%. Численность врачей-косметологов увеличилась в 2,3 раза. Однако необходимо отметить, что обеспеченность населения Российской Федерации врачами-косметологами составляет всего 0,01 на 10 тыс. населения, что является крайне низким показателем, в то время как потребность населения в данных специалистах очень высока. Только в 32 субъектах Российской Федерации из 85, что составляет 37,6%, в государственных медицинских организациях работают врачи-косметологи.

Таким образом, проведенное исследование показало, что и в настоящее время обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами в целом по России остается стабильной и с учетом врачей-дерматовенерологов, работающих в НИИ, составляет в среднем 0,58–0,6 на 10 тыс. населения, как и в 2010 г. Такой уровень обеспеченности специалистами-дерматовенерологами в целом по России может считаться достаточным для получения качественной медицинской помощи всем профильным пациентам. Индекс обеспеченности населения врачами, оказывающими медицинскую помощь пациентам с социально значимыми заболеваниями, показал, что уровень обеспеченности фтизиатрами равен 0,49–0,51, онкологами — 0,52–0,54, психиатрами — 0,8 на 10 тыс. населения, что соизмеримо с показателем обеспеченности врачами-дерматовенерологами.

Индикатором качества оказания медицинской помощи пациентам является профессионализм врача, который оценивается соответствующей категорией. Присвоение вида категории зависит от степени проявления профессиональных знаний, навыков и опыта работы в области своей деятельности. Показатели аттестации и сертификации определяют качественную оценку кадрового состава в медицинских организациях. В Российской Федерации в 2020 г. в медицинских лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих населению специализированную медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», осуществляли свою деятельность, как указывалось выше, 7818 специалистов — врачей-дерматовенерологов. Из общего числа

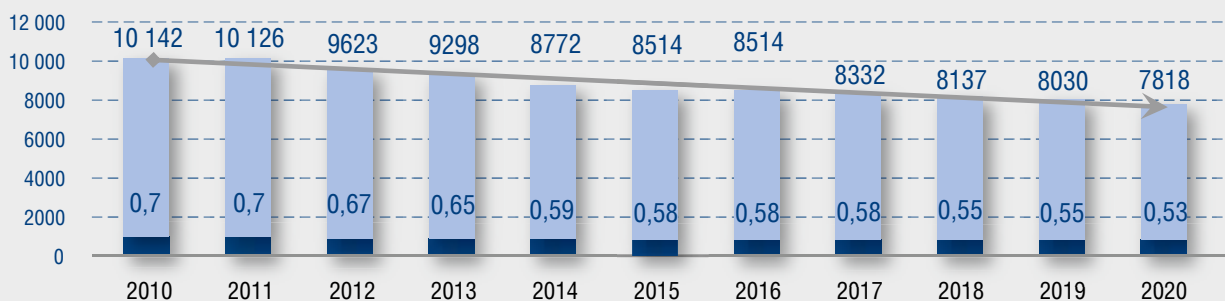


Рис. 4. Численность врачей (физических лиц) и обеспеченность врачами-дерматовенерологами населения РФ, на 10 тыс. населения [4–11]

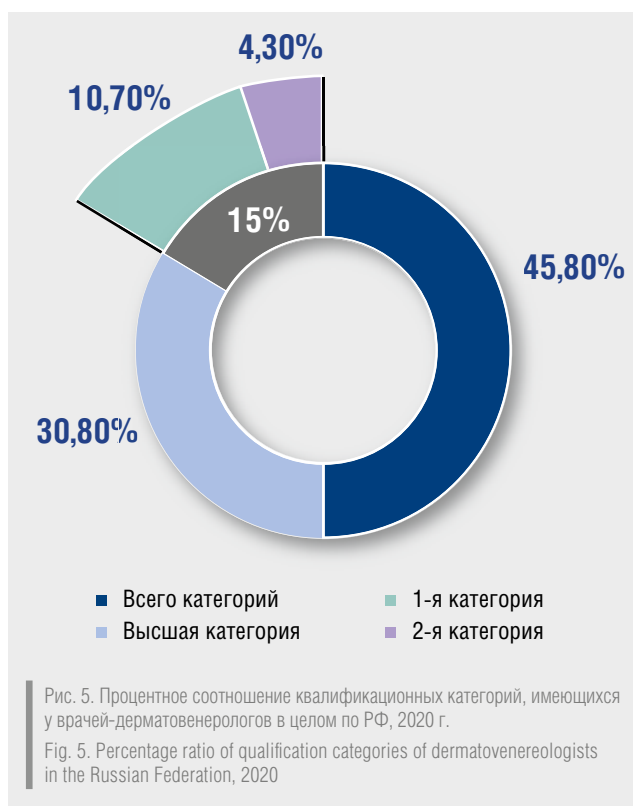
Fig. 4. The number of doctors (individuals) and the provision with dermatovenerologists of the population of the Russian Federation, per 10 thousand of the population [4–11]

врачей-дерматовенерологов сертификат специалиста имеют 98,4% (2010 г. — 90%), квалификационную категорию — 45,8% специалистов (2010 г. — 50%), высшую категорию — 30,8% (2010 г. — 25,5%), первую — 10,7% (2010 г. — 19%), вторую — 4,3% (2010 г. — 5,8%). Сравнительная характеристика данных показала, что практически все врачи имеют сертификат специалиста, доля сертифицированных специалистов увеличилась на 8,4% по сравнению с 2010 г. У 1,6% специалистов на момент составления годового статистического отчета сертификат подтвержден не был, это лица, находящиеся в отпуске по уходу за ребенком до 3 лет. Следует отметить, что с 2021 г. изменились условия повышения уровня квалификации специалиста путем непрерывного образования, аккредитации медицинских работников и получения свидетельства об аккредитации. Несмотря на снижение общего числа специалистов, имеющих категорию, в 2020 г. по сравнению с 2010 г., можно отметить повышение уровня профессионализма врачей-дерматовенерологов, так как число специалистов, имеющих высшую категорию, значительно увеличилось, скорее всего, за счет специалистов, имевших более низкие категории. А снижение числа специалистов, имеющих категорию, может быть обусловлено молодым пополнением кадрового ресурса (рис. 5).

Объемы специализированной дерматовенерологической медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях

Весомое значение в оказании медицинской помощи населению имеет амбулаторно-поликлиническая сеть медицинских организаций, которые являются основным элементом в организации первичной медико-санитарной помощи, где в основном население (более 80%) Российской Федерации и получает различные медицинские услуги. Основным критерием в оценке их работы и объемов оказанной медицинской помощи населению являются посещения врачей. Посещением является непосредственный контакт пациента с врачом медицинской организации или подразделения, оказывающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях по любому поводу с обязательной последующей записью в «Медицинской карте пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (ф. № 025/у). Посещения могут носить различный характер: обращения пациентов по поводу заболевания, с профилактической целью, по диспансерному наблюдению и так далее. Все они также подлежат статистическому учету.

Общее число зарегистрированных посещений населением Российской Федерации врачей-дерматовенерологов в 2020 г. составило 31 862 355. Сопоставляя структуру аналогичных данных за 2020 и 2010 гг., а именно посещения городских и сельских жителей, взрослого и детского населения, а также повод, по которому пациент обратился к врачу, можно обозначить следующее. На 34,8% сократилось общее число посещений пациентами врачей-дерматовенерологов. Среди сельских жителей на 37,3, среди городских жителей на 34,2%. Объемы посещений по поводу заболеваний среди взрослого контингента сократились на 38,2%, у детского контингента менее 31,0%. Такая сложившаяся ситуация является ожидаемой, так как дерматовенерологическая служба оказывает специализированную медицинскую помощь пациентам не только с сомати-



ческими заболеваниями, но и с социально значимыми. Это обосновывается тем, что в анализируемые годы, а именно 2010–2020, продолжается интенсивное снижение заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, уровень которой за данный период сократился почти в 4 раза. Заболеваемость ИППП в 2010 г. составила 337,8 случая на 10 тыс. населения, в 2020 г. — 88,4; заболеваемость сифилисом снизилась с 44,9 случая до 10,4 на 10 тыс. населения. Корригирование эпидемиологической ситуации естественно ведет к снижению обращаемости населения в медицинские организации по поводу данных заболеваний. Так, в 2010 г. доля посещений врачей-дерматовенерологов среди всего населения по поводу заболеваний составляла 60%, а на долю профилактических приходилось 40% посещений. В 2020 г. процент профилактических посещений увеличился до 42%, а по поводу заболеваний снизился до 58%. Однако следует отметить, что, оценивая аналогичные данные в разрезе двух групп (взрослые и дети), можно видеть, что посещения по поводу заболеваний у взрослого контингента снизились (2010 г. — 47,8%, 2020 г. — 45,2%), но при этом увеличились профилактические посещения (52,2 и 54,8% соответственно). Несколько иная ситуация прослеживается у детского контингента. Посещаемость детей по поводу заболеваний продолжает расти (2010 г. — 45,5%, 2020 г. — 52,9%), а профилактические посещения снижаются на (54,5 и 47,1% соответственно). Это может свидетельствовать о том, что при многократном снижении показателя заболеваемости детей инфекциями, передаваемыми половым путем, который дошел до минимальных значений, посещения детей не снизились, а выросли, что и подтверждается высокой обращаемостью детей по поводу болезней кожи и подкожной клетчатки, заболеваемость которой

продолжает сохраняться на высоком уровне. Обращает на себя внимание тот факт, что при этом профилактическая работа остается неизменно низкой. Такое положение может быть обусловлено тем, что чаще всего болезнями кожи и подкожной клетчатки у детей занимаются не дерматовенерологи, а педиатры, аллергологи и врачи общей практики, которые работают в амбулаторно-поликлинических организациях, где оказывается первичная медицинская помощь. Наряду с этим неизвестно, используют ли вышеуказанные специалисты в своей практике клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи детям, разработанные дерматовенерологами. Очень часто на этапе, когда больной ребенок попадает к дерматовенерологу, заболевание уже имеет тяжелое течение, что ведет к определенным трудностям в лечении и достижении клинического выздоровления пациента. Для решения данной проблемы и выхода из сложившейся ситуации, а также для совершенствования работы по оказанию детям специализированной медицинской помощи по профилю «дерматология» следует создать содружество дерматовенерологов и специалистов смежных специальностей для принятия общих решений по выявлению и выработке тактики ведения больных дерматозами детей, как это было сделано для урегулирования вопросов по снижению высокой заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем. Отсутствие регламентированного документа по диспансерному наблюдению пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки также оказывает негативное влияние на диспансерную работу врачей-дерматовенерологов. Для более детального изучения проблемы и выявления причин снижения объемов оказания медицинской помощи по профилю «дерматология» имеет смысл провести комплементарное исследование.

Состояние круглосуточного коечного фонда дерматовенерологического профиля

В 2020 г. общая мощность коечного фонда дерматовенерологической службы состояла из 7499 коек круглосуточного пребывания, 3165 коек дневного пребывания при круглосуточном стационаре и 2828 койко-мест дневного пребывания при АПУ (рис. 6).

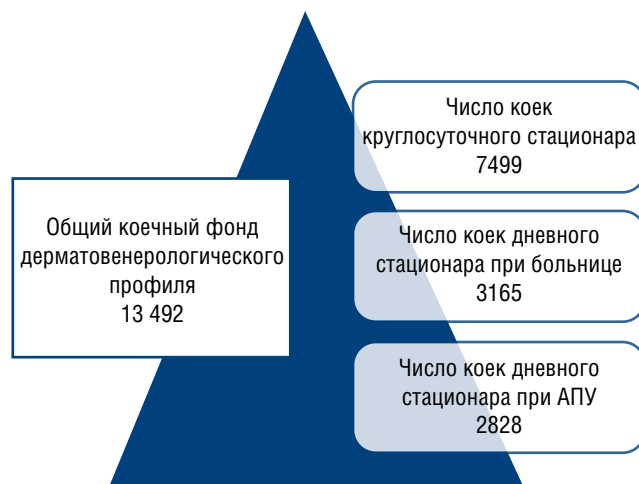


Рис. 6. Численность коечного фонда дерматовенерологической службы, 2020 г.
Fig. 6. The number of dermatovenereological beds in 2020

Основной коечный фонд находится в кожно-венерологических диспансерах (КВД), на долю коек круглосуточного пребывания, развернутых в КВД, приходится 78,9%. Остальная часть коек (21,1%) была развернута на базе областных, краевых, городских, районных больниц, центров, медицинских вузов и НИИ. Обеспеченность населения дерматовенерологическими круглосуточными койками в 2020 г. была на уровне 0,51 на 10 тыс. населения. Обеспеченность населения круглосуточными койками и койко-местами дневных стационаров составляет 0,9 на 10 тыс. населения.

В результате общего структурного преобразования коечного фонда койки круглосуточного стационара были сокращены в 2,1 раза по сравнению с 2010 г., когда обеспеченность населения данным видом коек составляла 1,1 на 10 тыс. населения. Коечный фонд круглосуточного пребывания сократился как для взрослого контингента, так и для детского (рис. 7).

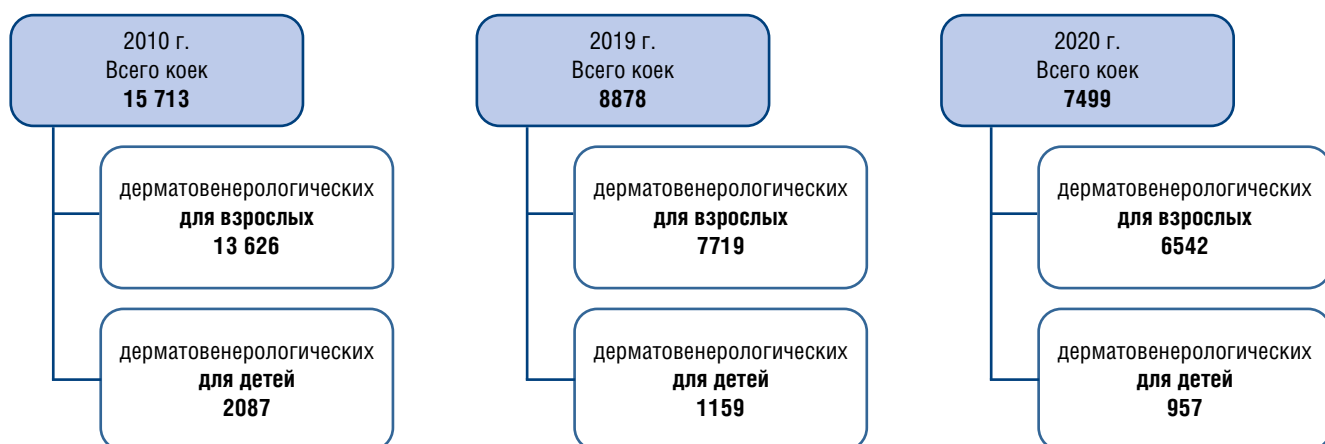


Рис. 7. Численность дерматовенерологических коек круглосуточного стационара в разрезе возрастных категорий, 2010, 2019, 2020 гг. [4–11]
Fig. 7. The number of dermatovenereological beds in a 24-hour hospital by age category, 2010, 2019, 2020 [4–11]

Коечный фонд круглосуточного пребывания является одним из наиболее дорогостоящих и сверхобъемных материальных ресурсов медицинских организаций дерматовенерологического профиля. В связи с этим эффективность его работы требует постоянной оценки и коррекции. К главным критериям оценки эффективности работы стационара относятся: среднее число занятости койки, оборот койки, средняя длительность пребывания больного на койке и среднее время простоя койки. Референсные значения индикаторов работы дерматовенерологической койки в целом по России в 2020 г. показали несоответствие их уровней общепринятым нормативам. Причиной снижения работы круглосуточных стационаров в 2020 г. стала неблагоприятная эпидемиологическая обстановка, связанная с коронавирусной инфекцией. Недозагруженность дерматовенерологических коек в 2020 г. была связана с вынужденным простоем в результате проведения карантинных и противоэпидемических мероприятий по поводу COVID-19. Вследствие этого эффективность работы дерматовенерологической койки будет оцениваться за девятилетний период 2010–2019 гг., а также за 2012–2019 гг. в разрезе вида коек, когда произошло их деление в статистической информации.

Обеспеченность населения дерматовенерологическими круглосуточными койками в 2019 г. составила 0,6 на 10 тыс. населения [14]. В ходе анализа было установлено, что интенсификация лечебно-диагностического процесса продолжается. Об этом свидетельствует тенденция к увеличению среднего числа дней занятости дерматовенерологической койки в году, показатель которой увеличился с 302 дней в 2010 г. до 312 в 2019 г. Оборот койки, т. е. среднее число больных, пользовавшихся на каждой дерматовенерологической койке в течение года, вырос почти на 20%. Частота оборота койки зависит от длительности пребывания больного на койке. Средняя длительность пребывания больного на койке дерматовенерологического профиля снизилась на 12,8%, с 16,4 до 14,3 дня (рис. 8). Все это указывает на активное внедрение новых медицинских технологий, что, определенно, и привело к повышению экономической эффективности использования коечного фонда по сравнению с 2010 г. Однако, как от-

мечалось выше, все еще наблюдается недозагруженность коек данного профиля. В среднем на 6% ниже установленного рекомендуемого нормативного показателя [8, 9] работала дерматовенерологическая койка в 2010 г. (302 дня). К 2019 г. эффективность работы дерматовенерологической койки хоть и повысилась, но всего лишь на 3,2%, достигнув показателя 312 дней в году.

Для более глубокого изучения данной проблемы были проанализированы сравнительные характеристики работы койки по каждому ее виду за изучаемый период. В дерматовенерологической практике используются два профиля коек — это койки для лечения больных инфекциями, передаваемыми половым путем (далее — венерологическая взрослая, детская), и дерматозами (дерматологическая взрослая, детская).

Из приведенных данных (рис. 9) можно видеть, что более стабильно работает дерматологическая койка для взрослого контингента больных дерматозами, ее недозагруженность в среднем составляет всего 2%. Интенсифицировалась работа дерматологической койки для детей, ее работа в 2019 г. увеличилась на 16 дней по сравнению с 2012 г., составив прирост 5,5%. Обращает на себя внимание эффективность работы венерологической койки как для взрослых пациентов, так и для детей.

На протяжении исследуемых лет работа венерологической койки регистрируется намного ниже рекомендуемого нормативного показателя [8, 9]. Как показывает практика, нерациональное использование коечного фонда нередко может быть связано с неправильной координацией деятельности медицинской организации, а также источником финансирования коечного фонда. Финансирование венерологической койки происходит в основном за счет бюджетных средств субъекта, что и ведет к искажению предназначения ее использования, заполняя стационары непрофильными больными, сохраняя бюджетные ассигнования. Согласно «Порядку оказания медицинской помощи по профилю “дерматовенерология”» № 924н, оказание медицинской помощи больным инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем, в условиях круглосуточного стационара

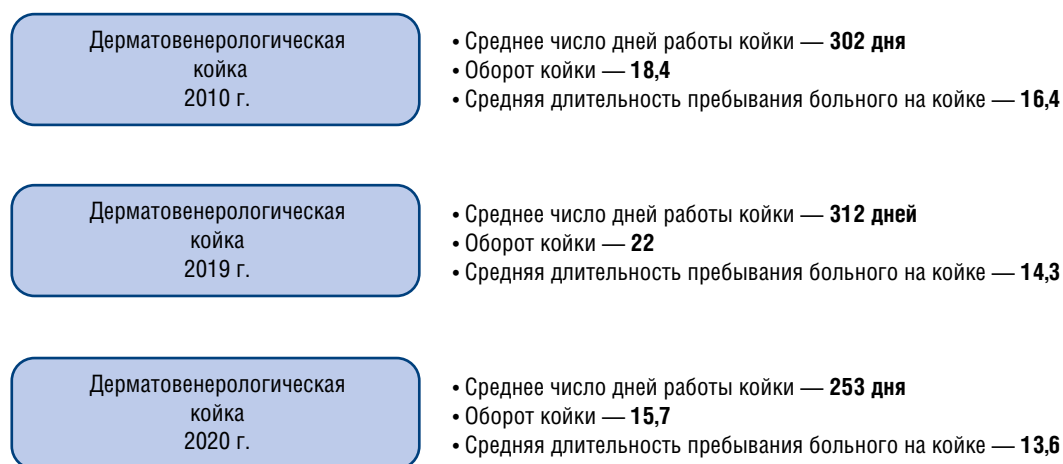


Рис. 8. Работа дерматовенерологической койки в целом по РФ, 2010, 2019, 2020 гг.

Fig. 8. Dermatovenerological bed occupancy in the Russian Federation, 2010, 2019, 2020

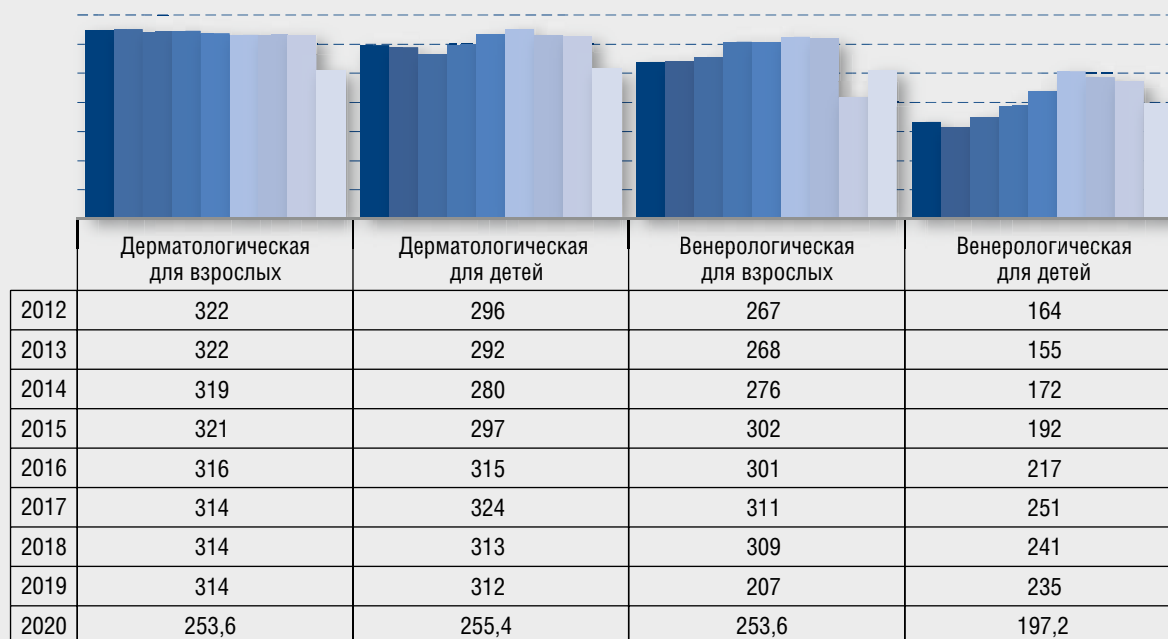


Рис. 9. Работа дерматовенерологической койки в целом по РФ, 2012–2020 гг. по видам коек, в днях
Примечание. Деление коек началось с 2012 г., поэтому данные за 2010 и 2011 гг. не представлены.

Fig. 9. Dermatovenereological bed occupancy in the Russian Federation, 2012–2020 by type of bed, in days
Note. The division of beds began in 2012, so data for 2010–2011 are not presented.

осуществляется только определенному контингенту больных, который в среднем составляет около 5% от общего числа заболевших ИППП в каждом году. К ним относятся лица, болеющие инфекциями, передаваемыми половым путем, при наличии следующих показаний: беременные, больные сифилисом, нуждающиеся в специфическом и профилактическом лечении; дети, больные врожденным сифилисом; дети с приобретенным сифилисом до среднего школьного возраста (до 10 лет) и (или) при наличии соматической патологии совместно с профилными специалистами; больные сифилисом, требующие регулярного проведения лечебных процедур. Основная часть больных получает специализированную медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических отделениях медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Отсюда возникает вопрос: какие больные госпитализируются на эти койки? Нужно ли сохранять такое количество коек, если они не вырабатывают свой ресурс? Каждый субъект Российской Федерации обязан самостоятельно проанализировать и выявить причины низкой работы венерологической койки в своем субъекте. Госпитализация больных в дерматовенерологической службе является плановой, и при расчете необходимого числа коек следует учитывать уровень заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки и инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем.

Развитие дневных стационаров, численность коечного фонда и объемы оказанной медицинской помощи

Использование в медицинской практике современных подходов в тактике лечения и применения новейших технологий в терапии больных дерматовенерологического профиля стимулировало развитие в амбулаторно-

поликлиническом звене системы здравоохранения стационарозамещающие формы медицинской помощи. Принятие Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2] позволило расширить функции дневных стационаров и дало возможность оказывать не только первичную медико-санитарную, но и специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь, в условиях дневных стационаров всех типов [16].

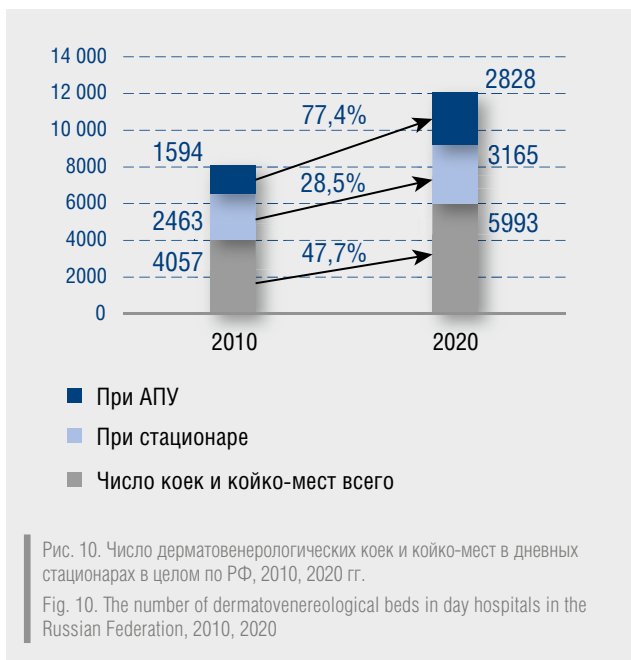
Дневные стационары являются интерстициональным видом оказания медицинской помощи амбулаторно-поликлинической и стационарной. В настоящее время деятельность дневных стационаров определена приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.12.1999 № 438 «Об организации деятельности дневных стационаров в лечебно-профилактических учреждениях» [16].

В Российской Федерации ресурсосберегающие технологии являются одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в целом. Проведенный процесс реструктуризации дерматовенерологической службы как раз и был ориентирован на повышение экономической эффективности оказания медицинской помощи населению. Сокращение коек круглосуточного пребывания привело к активному развертыванию дневных стационаров, это позволило увеличить доступность специализированной медицинской помощи населению без снижения качества оказания медицинских услуг. Внедрение стационарозамещающих технологий дало возможность снизить затраты на оказание медицинской помощи, что соответственно повлияло на экономическую эффективность использования коечного фонда в целом. Это подтверждается показателями объемов оказания медицинской помощи населению.

Формирование коечного фонда стационаров дневного пребывания происходило постепенно. В 2010 г. общее число коек и койко-мест дерматовенерологического профиля в дневных стационарах медицинских организаций составляло всего 4057, из них развернутых при стационарном отделении 2463 и при АПУ — 1594. За последние десять лет прирост коек и койко-мест дневного пребывания составил почти пятьдесят процентов (47,7%). Наиболее энергично развивались дневные стационары при амбулаторно-поликлинических учреждениях, число коек и койко-мест в данных подразделениях увеличилось на 77,4%, а при круглосуточных стационарах — на 28,5% (рис. 10). Соотношение числа коек круглосуточного пребывания и койками дневного пребывания кардинально изменилось. Если в 2010 г. на одну койку дневного стационара приходилось почти 4 круглосуточные койки, то к 2020 г. оно стало паритетным, на одну койку дневного пребывания имеется 1,2 круглосуточной койки.

Более активное развитие дневных стационаров происходило при амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ). Число развернутых коек в данном виде стационаров превосходит почти в 3 раза по сравнению с развернутыми койками дневного пребывания при круглосуточном стационаре. Это прогнозируемо, так как на фоне их развития идет сокращение коек круглосуточного пребывания и, соответственно, закрытие круглосуточных отделений.

Следует отметить, что работа коек и койко-мест дневных стационаров всех видов не достигла еще своего нормативного уровня, так как комплектация дневных стационаров койками продолжается, их количество варьирует, но постепенно будет сформировано оптимальное количество. Развитие дневных стационаров, которые должны взять на себя большую часть объемов медицинской помощи, в настоящее время является одним из приоритетных направлений в оказании медицинской помощи населению.



Дерматовенерологическая служба относится к специализированным видам медицинской помощи. Медицинская помощь в условиях круглосуточного стационара профильным больным осуществляется в плановом порядке по направлению врача в специализированных медицинских организациях. Уровень госпитализации в 2019 г. был равен 1,1 случая на 1 тыс. населения, что практически в 2 раза ниже по отношению к 2010 г. (1,9 на 1 тыс. населения). Соответственно к 2019 г. также вдвое снизилось и число пролеченных больных (2010 г. — 284 715; 2019 г. — 186 115). Это объясняется тем, что, как уже

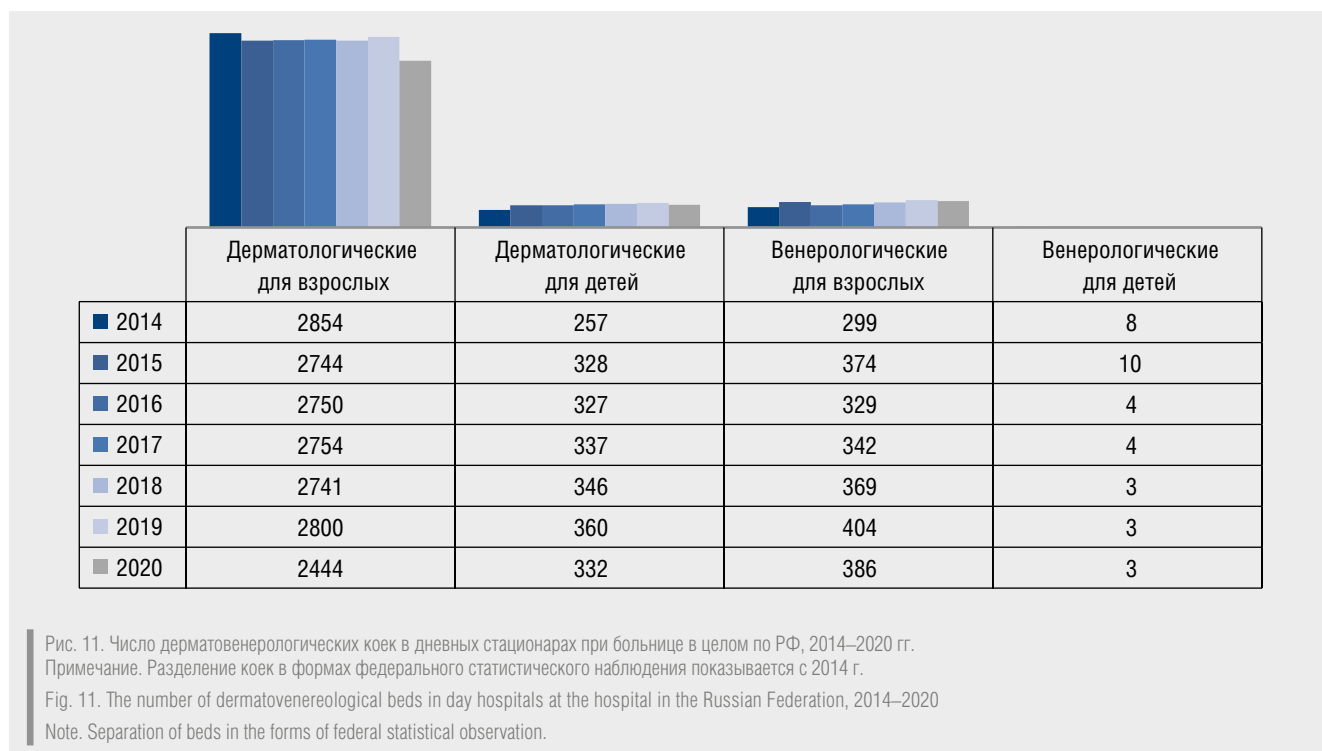




Рис. 12. Число дерматовенерологических коек и койко-мест в дневных стационарах при больнице в целом по РФ, 2014–2020 гг.

Fig. 12. The number of dermatovenereological beds and beds in day hospitals at the hospital in the Russian Federation, 2014–2020 гг.

Наименование	Число пролеченных больных		% изменения 2019/2010 г.
	2010 г.	2019 г.	
Дневной стационар при больнице	49 514	81 739	+65%
Дневной стационар при АПУ	35 536	87 202	+145%, в 2,5 раза
Пролечено в дневных стационарах обоих типов	85 050	168 941	+99%, почти в 2 раза
Круглосуточный стационар	284 715	186 115	–35%
Всего	369 765	355 056	–4%

Таблица. Объемы медицинской помощи в стационарах, 2010, 2019 гг.

Table. Volumes of medical care in hospitals, 2010, 2019

отмечалось, произошли структурные преобразования коечного фонда, которые привели к сокращению круглосуточных коек в основном за счет венерологических и перевода части коек в дневные стационары. Сокращение данного вида коек было обосновано, так как к этому времени заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, снизилась более чем в 4 раза, и данный вид коек не вырабатывал свой ресурс. В то же время развитие дневных стационаров способствовало своевременному и доступному оказанию специализированной медицинской помощи больным дерматозами без ущерба ее качеству, что и позволило увеличить число пролеченных больных на койках и койко-местах дневных стационаров с 85 050 в 2010 г. до 168 941 в 2019 г. (таблица). Общий объем медицинской помощи, оказанной специалистами-дерматовенерологами больным данного профиля в условиях круглосуточного стационара и на койках дневных стационаров, в 2019 г. составил 355 056, что всего лишь на 4% меньше, чем в 2010 г. — 369 765

пролеченных больных. Если учесть, что снизилась заболеваемость ИППП, а в дневные стационары госпитализируются в основном больные дерматозами, то можно предполагать, что объемы помощи данным больным не сократились, а увеличились.

Заключение

Проведенное исследование показало, что реструктуризация материально-технических ресурсов, находившихся в ведении дерматовенерологической службы в целом по Российской Федерации, определенно достигла положительных результатов. Следует отметить, что наиболее рационально структурные преобразования материально-технических ресурсов провели те субъекты Российской Федерации, где были образованы центры специализированной дерматовенерологической помощи. Они не только усилили мощность своих центров, но и сохранили свои медицинские организации и преемственность в службе.

Мы можем констатировать, что:

- материально-технические ресурсы дерматовенерологической службы были преобразованы до своего минимально приемлемого уровня; дальнейшее сокращение медицинских организаций является нецелесообразным и может привести к негативным результатам;
- отмечается интенсификация работы дерматовенерологической койки;
- общий коечный фонд коек круглосуточного и дневного пребывания на начало 2020 г. составляет 13 492 койки; большая часть круглосуточных коек была перераспределена в дневные стационары, а часть коек, в основном для пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем, в связи со снижением заболеваемости ИППП, была сокращена;
- обеспеченность врачами-дерматовенерологами с учетом всех специалистов, занятых в медицинских организациях дерматовенерологического профиля и НИИ, в среднем по России составляет 0,6 на 10 тыс. населения, что соизмеримо со специалистами других социальных болезней;
- продолжается развитие дневных стационаров, большая часть объемов медицинской помощи переведена на ДС; объемы медицинской помощи в условиях дневных стационаров выросли более чем в 2,3 раза за исследуемый период времени;
- общий объем стационарной специализированной медицинской помощи сохранился практически

на уровне 2010 г. при двукратном сокращении коек в стационарах круглосуточного пребывания за анализируемый период.

Несмотря на позитивные результаты проведенной реструктуризации материально-технических ресурсов дерматовенерологической службы, необходимо определить и сохраняющиеся недочеты в оказании специализированной медицинской помощи пациентам дерматовенерологического профиля в амбулаторно-поликлинических условиях:

- сохраняется низкий уровень профилактической работы со взрослым и детским контингентом;
- требуется устранение пробелов, создавшихся в оказании специализированной медицинской помощи детям; для этого следует создать содружество дерматовенерологов и специалистов смежных специальностей и усилить диспансерную работу с детским контингентом.

Вызывает обеспокоенность и малое число дерматологических коек для детей при такой высокой заболеваемости дерматозами, показатель которой в несколько раз превосходит аналогичный показатель среди взрослого населения.

В заключение следует подчеркнуть, что исследование проводилось в целом по Российской Федерации. Конечно, в каждом субъекте имеются свои сложности и определенные трудности в зависимости от региональных особенностей, и это следует учитывать при дальнейшем изучении и обсуждении. ■

Литература/References

1. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года утверждена распоряжением Правительства РФ от 17.11.2008 № 1662-р. [The concept for the development of the healthcare system in the Russian Federation until 2020 was approved by the Decree of the Government of the Russian Federation of November 17, 2008 No. 1662-r (In Russ.)]

2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Статья 10. Доступность и качество медицинской помощи. [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ (as amended on June 25, 2012) "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation". Article 10. Accessibility and quality of medical care (In Russ.)]

3. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержден приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 924н. [The procedure for the provision of medical care in the profile "dermatovenerology", approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 15, 2012 No. 924n (In Russ.)]

4. Александрова Г.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2010–2011 гг. Статистические материалы, М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный

научно-исследовательский институт организации и информатизации» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2013. Доступно по: Медицинская статистика (mednet.ru). [Aleksandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, Lebedev GS, Ohryzko EV, Kadulina NA, et al. Resources and activities of medical organizations of the dermatovenerological profile. Incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases in 2010–2011 Statistical Materials, M.: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Health of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Organization and Informatization" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenerology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia, 2013. Available at: Medical statistics (mednet.ru) (In Russ.)]

5. Александрова Г.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Огрызко Е.В., Семенова Т.А. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2012–2013 гг. Статистические материалы, М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2014. Доступно по: Медицинская статистика (mednet.ru). [Aleksandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Ohryzko EV, Semenova TA,

et al. Resources and activities of medical organizations of the dermatovenerological profile. Incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases in 2012–2013 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 of Organization and Informatization" 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, 2014. Available from: Medical statistics (mednet.ru) (In Russ.)]

6. Александрова Г.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Поликарпов А.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 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. Доступно по: Медицинская статистика (mednet.ru). [Alexandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Polikarpov AV, Golubev NA, et al. Resources and activities of medical organizations of the dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases for 2019–2020 Statistical materials. M.: 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. Available at: Medical statistics (mednet.ru) (In Russ.)]

7. 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. Доступно по: Медицинская статистика (mednet.ru). [Starodubov VI, Alexandrova GA, Bogdanova EV, Golubev NA, Melekhina LE, Ogrzyzko EV, et al. Resources and performance of dermatovenerological 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. Available at: Medical statistics (mednet.ru) (In Russ.)]

8. 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. Доступно по: Медицинская ста-

тистика (mednet.ru). [Alexandrova GA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Golubev NA, Tyurina EM, Ogrzyzko EV, et al. Resources and performance of dermatovenerological 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. Available at: Medical statistics (mednet.ru) (In Russ.)]

9. 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. Доступно по: Медицинская статистика (mednet.ru). [Alexandrova GA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Golubev NA, Tyurina EM, Ogrzyzko EV, et al. "Resources and performance of dermatovenerological 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. Available at: Medical statistics (mednet.ru) (In Russ.)]

10. 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. Доступно по: Медицинская статистика (mednet.ru). [Polikarpov AV, Alexandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Golubev NA, et al. Resources and performance of dermatovenerological 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. Available at: Медицинская статистика (mednet.ru) (In Russ.)]

11. 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. Доступно по: Медицинская ста-

статистика (mednet.ru). [Alexandrova GA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV, Polikarpov AV, Ogryzko EV, et al. Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological 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 Dermatovenerology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia, 2017. Available at: Медицинская статистика (mednet.ru) (In Russ.)]

12. Приказ Минздрава России от 08.10.2015 № 707н, по специальности «Косметология». [Order of the Ministry of Health of Russia dated 08.10.2015 No. 707n, specialty "Cosmetology" (In Russ.)]

13. Формы федерального статистического наблюдения: № 30 «Сведения о медицинской организации», № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях», № 14-ДС «Сведения о дневных стационарах медицинских организаций», ф. № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций». [Forms of federal statistical observation: No. 30 "Information on the medical organization", No. 14 "Information on the activities of units of medical organizations providing medical care in inpatient conditions", No. 14-DS "Information on day hospitals of medical organizations", F No. 12 "Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical organization", No. 47 "Information on the network and activities of medical organizations (In Russ.)]

14. Расчетные показатели по программе госгарантий, используемые для планирования сети больниц субъекта Российской Федерации, распоряжение Правительства Российской Федерации от 14.04.2016 № 664-р. [Estimated indicators for the program of state guarantees used for planning the network of hospitals in a constituent entity of the Russian Federation, Decree of the Government of the Russian Federation dated 14.04.2016 No. 664-r (In Russ.)]

15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.04.2018 № 182 «Об утверждении методических рекомендаций о применении нормативов и норм ресурсной обеспеченности населения в сфере здравоохранения». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20.04.2018 No. 182 "On approval of guidelines on the application of standards and norms of resource provision of the population in the healthcare sector (In Russ.)]

16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.12.1999 № 438 «Об организации деятельности дневных стационаров в лечебно-профилактических учреждениях». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 09.12.1999 No. 438 "On the organization of the activities of day hospitals in medical institutions" (In Russ.)]

17. Щепин О.П., Кокорина Е.П., Флек В.О. Эффективность использования стационарозамещающих технологий в системе здравоохранения. М.: МЦФЭР, 2006. [Shchepin OP, Kokorina EP, Flek VO. Efficiency of using hospital-replacing technologies in the healthcare system. Moscow: MTsFER; 2006 (In Russ.)]

18. Федеральный закон № 131-ФЗ «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации». [Federal Law 131-FZ "On the General Principles of Organization of Local Self-Government in the Russian Federation" (In Russ.)]

Участие авторов: идея, прочтение и одобрение направления рукописи на публикацию — А.А. Кубанов; обработка и анализ данных, написание статьи — Л.Е. Мелехина.

Authors' participation: idea, reading and final approval of the manuscript — Alexey A. Kubanov; data processing and analysis, text of the article writing — Lidia E. Melekhina.

Информация об авторах

***Мелехина Лидия Ефимовна** — старший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; e-mail: stat@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

***Lidia E. Melekhina** — senior research associate; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; e-mail: stat@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: 24.22.2021

Принята к публикации: 05.03.2022

Дата публикации: 15.04.2022

Submitted: 24.22.2021

Accepted: 05.03.2022

Published: 15.04.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1279>

Симптомокомплекс постакне. Подходы к терапии

© Дрождина М.Б.^{1*}, Бобро В.А.¹, Сенникова Ю.А.¹, Корнилова Е.И.²

¹ Кировский государственный медицинский университет
610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер
610030, Россия, г. Киров, ул. Семашко, д. 2а

Симптомокомплекс постакне — устойчивые изменения кожи, появляющиеся в результате длительно существующих акне, а также при неадекватной терапии и проведенных манипуляций в процессе ведения данной группы пациентов. Патогенетические механизмы, лежащие в основе запуска акне, в настоящее время выглядят следующим образом: андрогены вызывают гиперсеборею, липиды кожного сала активируют врожденный иммунитет; формируется патологическая кератинизация вследствие выработки медиатора воспаления IL-1, гиперпродукции андрогенов и простагландинов; *Cutibacterium acnes* активируют реакции врожденного иммунитета через толл-подобные рецепторы и металлопротеиназы, стимулируют выработку антимикробных пептидов и продукцию кожного сала. Последующий разрыв фолликулов активирует процесс заживления ран. В зависимости от генетически детерминированных особенностей течения воспалительного процесса у разных пациентов будут превалировать те или иные индивидуальные постакне-изменения. В статье выделены основные факторы, оказывающие влияние на формирование постакне, патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования этих изменений, систематизированы современные данные о классификации, морфологической и патогистологической характеристиках рубцов. Представлены количественная и качественная шкалы оценки рубцов постакне для определения степени тяжести патологического процесса, подробно обсуждены дифференцированные подходы к современным методам терапии, включая преимущества и недостатки наиболее распространенных методик лечения пациентов на основе принципов доказательной медицины с использованием ряда персонифицированных методик.

Ключевые слова: постакне, поствоспалительная гиперпигментация, рубцы постакне, системный изотретиноин.

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

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

Для цитирования: Дрождина М.Б., Бобро В.А., Сенникова Ю.А., Корнилова Е.И. Симптомокомплекс постакне. Подходы к терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):28–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1279>



Post-acne symptom complex. Approaches to therapy

© Marianna B. Drozhdina^{1*}, Varvara A. Bobro¹, Yuliana A. Sennikova¹, Evgeniya I. Kornilova²

¹ Kirov State Medical Academy
K. Marks str., 112, 610998, Kirov, Russia

² Kirov Regional Clinical Skin-Venereologic Dispensary
Semashko str., 2a, 61030, Kirov, Russia

Postacne-persistent skin changes that appear as a result of long-term acne, inadequate therapy and manipulations performed in the management of this group of patients. The post-acne symptom complex is stable skin changes that appear as a result of long-term acne inadequate therapy and manipulations performed during the management of this group of patients. The pathogenetic mechanisms underlying the launch of acne currently look as follows: androgens cause hyperseborrhea, sebum lipids activate innate immunity; pathological keratinization due to the production of IL-1 inflammatory mediator and androgen hyperproduction; *Cutibacterium acnes* activate innate immune responses through toll-like receptors and metalloproteinases, stimulate the production of antimicrobial peptides and sebum production. The subsequent rupture of the follicles activates the wound healing process. Depending on the genetically determined features of the course of the inflammatory process, various individual postacne changes of the skin will prevail in different patients. The article highlights the main factors influencing the formation of post-acne, pathogenetic mechanisms underlying the formation of these changes, systematizes modern data on the classification, morphological and pathohistological characteristics of scars. Quantitative and qualitative scales of assessment of post-acne scars for determining the severity of the pathological process are presented, differentiated approaches to modern methods of therapy are discussed in detail, including the advantages and disadvantages of the most common methods of treating patients based on the principles of evidence-based medicine using a number of personalized methods.

Keywords: postacne, postinflammation hyperpigmentation, post-acne scars, systemic isotretinoin.

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

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

For citation: Drozhdina MB, Bobro VA, Sennikova YuA, Kornilova EI. Post-acne symptom complex. Approaches to therapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(2):28–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1279>



■ Симптомкомплекс постакне — устойчивые изменения кожи, сформировавшиеся от неадекватной терапии и проведенных манипуляций в процессе ведения длительно существующего воспаления при акне. Hazel N. Oon и соавт. определили перечень состояний, входящих в состав понятия «симптомкомплекс постакне», и статистику данных изменений, полученную в процессе анализа. Пигментные и застойные пятна — наиболее часто встречающиеся проявления постакне-синдрома, составляют 36% всех представленных элементов; рубцы — 26%, расширенные поры и неравномерная текстура кожи — 30%, изменения сосудистого характера — 6%, атеромы и милиумы — 2% [1]. Как известно, наиболее частая локализация акне — лицо, верхняя половина туловища и волосистая часть головы — места максимального скопления волосяных фолликулов и сальных желез, хотя поражаться могут и другие участки тела. Распространенность и выраженность рубцов постакне, как правило, коррелирует со степенью тяжести угревой сыпи [2, 3]. Появление постакне-рубцов вызывает значительный физический и психологический стресс, особенно у подростков, тем самым ухудшая качество их жизни.

Патогенез

Поствоспалительная гиперпигментация

Данный симптом изменений постакне является результатом местного воздействия ряда медиаторов воспаления (цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты) и активации меланоцитов с последующей передачей меланина кератиноцитам [18].

Патогенетические механизмы эпидермального воспалительного ответа, лежащие в основе поствоспалительной гиперпигментации, приводят к высвобождению и последующему окислению арахидоновой кислоты до простагландинов, лейкотриенов и других продуктов воспаления. Эти вещества изменяют активность как иммунных клеток, так и меланоцитов, в результате чего увеличивается синтез меланина и в последующем усиливается транспорт пигмента в окружающие кератиноциты. Такая повышенная стимуляция и перенос гранул меланина приводят к эпидермальному гипермеланозу. Кроме того, поствоспалительная гиперпигментация может быть следствием разрушения базального слоя кератиноцитов в результате воспалительного процесса. В этом случае высвобождающийся пигмент меланин захватывается макрофагами в сосочковом слое дермы, что клинически также будет проявляться поствоспалительной гиперпигментацией [4].

Рубцы

В основе патогенеза рубцов постакне лежат воспалительные процессы, происходящие в активный период развития акне. В результате длительно существующего воспаления в области сально-волосяных фолликулов и перифолликулярного пространства происходит разрыв фолликулов и образование перифолликулярных абсцессов, после чего запускается процесс заживления ран. Рубцы возникают в месте повреждения тканей и могут быть атрофическими, нормотрофическими, гипертрофическими или келоидными. Процесс заживления ран проходит через 3 стадии: (1) воспаление, (2) формирование грануляционной ткани и (3) ремоделирование матрикса [5].

Воспаление. Высвобождающиеся из гранулоцитов, фибробластов и макрофагов медиаторы воспаления инициируют процесс образования грануляций. При сравнительном изучении биопсийного материала со спины пациентов, перенесших ранее акне с образовавшимися в результате рубцами и без таковых, ряд авторов обнаружил, что воспалительная реакция в области сально-волосяного фолликула была сильнее и длилась дольше у пациентов с рубцами, чем у пациентов без них. Данное исследование показало тесную взаимосвязь между тяжестью и продолжительностью воспаления и развитием рубцов. Было выдвинуто предположение, что лечение раннего воспаления в очагах угревой сыпи может быть лучшим подходом к предотвращению рубцевания при постакне-синдроме [6, 7].

Формирование грануляционной ткани. В результате начавшегося восстановления задействованной ткани начинают активно запускаться процессы неангиогенеза. Кроме того, появившиеся в очаге макрофаги интенсивно вырабатывают фактор роста тромбоцитов, фактор роста фибробластов и трансформирующие факторы роста α и β , стимулирующие миграцию и пролиферацию фибробластов [8]. Последние запускают неоколлагеногенез: первоначально коллаген III типа, а затем незначительное количество коллагена I типа (не более 20%). По мере созревания рубца баланс разновидностей коллагена изменяется в сторону коллагена I типа (около 80%) [9].

Ремоделирование матрикса. Фибробласты и кератиноциты продуцируют ферменты, определяющие состав и качество металлопротеиназы (ММП) внеклеточного матрикса и тканевых ингибиторов ММП. Дисбаланс в соотношении ММП и тканевых ингибиторов ММП приводит к развитию атрофических или гипертрофических рубцов. Вялое заживление приводит к уменьшению отложения факторов коллагена и образованию атрофического рубца, быстрое заживление приводит к избыточному образованию фиброзной ткани, в результате чего образуются гипертрофические рубцы [10].

Можно выделить основные факторы, влияющие на формирование постакне-рубцов в коже.

1. Генетическая детерминированность характера реакции на травму и повреждение — основной фактор, влияющий на образование рубцов.

2. Длительность и интенсивность воспаления — напрямую коррелирует с риском развития рубцов.

3. Наличие в геноме *S. acnes* генов, способных генерировать коллагеназы, разрушающие коллаген.

4. Образование перифолликулярных абсцессов и разрыв фолликулов при акне стимулируют процесс заживления ран. Как следствие — целостность коллагеновых волокон не восстанавливается, рубцы сохраняются пожизненно.

5. Провисание кожи вследствие нарушения структурной целостности коллагена ведет к формированию атрофических рубцов.

6. Использование системного изотретиноина в терапии акне максимально эффективно предотвращает формирование постакне-рубцов [11–17].

Морфология и патогистология рубцов

Атрофические постакне рубцы по сравнению с келоидами и гипертрофическими рубцами встречаются чаще (3:1). Они подразделяются на 3 вида: сколотые

(“ice-pick”, клиновидные, V-образные), прямоугольные (“boxcar”, прямоугольные, U-образные) и закругленные (“rolling”, M-образные) [19]. Все перечисленные виды рубцов постакне представлены на рис. 1 и 2. Сколотые атрофические рубцы — наиболее часто встречающиеся (60–70%) разновидности рубцов, прямоугольные — 20–30% случаев и закругленные рубцы — 15–25% [19]. У одного и того же пациента могут наблюдаться все 3 типа атрофических рубцов (рис. 3), и их бывает не просто различить. G.J. Goodman и J.A. Varon в 2006 г. предложили шкалу количественной и качественной оценки постакне-рубцов [20]. В соответствии с данной шкалой оценка и идентификация постакне-рубцов производятся на основании четырех уровней описательных характеристик и расчета по формуле, как это представлено в табл. 1.

Количественная оценка данных, представленных в табл. 1, осуществляется путем расчета суммы баллов по каждой анатомической области, вычисляемой по формуле $\sum A \times B$, где A — число баллов, соответствующих уровню поражения, B — множитель, который определяется количеством рубцов определенного уровня поражения: 1–10 элементов — множитель 1; 11–20 элементов — 2; более 20 элементов — 3.

Кроме того, J. Tap и соавт. в 2017 г. предложили компактную и удобную в практическом применении

шкалу степени тяжести рубцов постакне (Acne Severity Score, SCAR-5), представленную в табл. 2 [21].

Отдельное внимание стоит уделить реже встречающимся гипертрофическим и келоидным рубцам (около 5%). Их возникновение связано с генетически детерминированным избыточным отложением коллагена и снижением активности коллагеназы. Гипертрофические рубцы, как правило, розового цвета, выпуклые и плотные, с толстыми гиалинизированными пучками коллагена, которые остаются в границах исходного места повреждения. Келоиды образуются в виде темно-красных или синюшных папул и узелков, которые распространяются за пределы исходной раны; гистологически они характеризуются толстыми пучками гиалинизированного бесклеточного коллагена, расположенными в виде завитков. Гипертрофические и келоидные рубцы чаще встречаются у лиц с более смуглой кожей и возникают преимущественно на туловище.

Лечение симптомокомплекса постакне

Терапия постакне-изменений включает обсуждение запросов пациента, переносимости различных вариантов предложенного лечения и прогноза результативности. Следует учитывать наличие эритемы, поствоспалительной гиперпигментации, тип, глубину

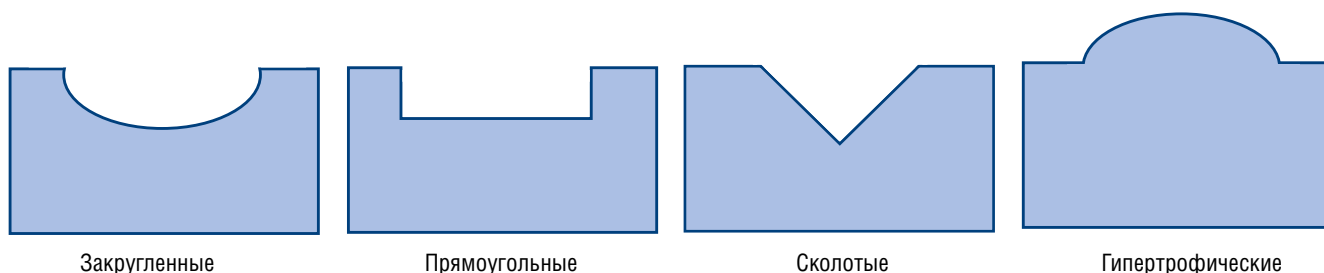


Рис. 1. Разновидности постакне-рубцов
Fig. 1. Varieties of post-acne scars



Рис. 2. Разновидности постакне-рубцов на примере пациентов
Fig. 2. Varieties of post-acne scars on the example of patients



Рис. 3. Все разновидности атрофических постакне-рубцов у одного пациента
Fig. 3. All types of atrophic post-acne scars in one patient

и расположение рубцов, а также исходный фототип кожи пациента, чтобы минимизировать потенциальные риски.

Лечение поствоспалительной гиперпигментации, как правило, является сложным и длительным процессом, который часто занимает 6–12 месяцев для достижения желаемых результатов репигментации. Каждый из этих вариантов лечения потенциально улучшает клинику поствоспалительной гиперпигментации, но ни один из них не доказал свою безоговорочную эффективность при данной патологии. Ежедневное использование солнцезащитного крема с SPF 15 или выше является неотъемлемой частью любой выбранной терапевтической методики.

Для лечения поствоспалительной гиперпигментации используются различные топические препараты: гидрохинон, меквенол, средства с третиноином, кортикостероиды, гликолевая и азелаиновая кислоты. Осветление гиперпигментированных участков может быть достигнуто с помощью одного из вышеперечисленных средств, но для значительного улучшения может потребоваться комбинация топических

Таблица 1. Количественная и качественная шкала оценки постакне-рубцов Гудмана и Барона, 2006
Table 1. Postacne scarring — a quantitative global scarring grading system. Goodman G.J., Baron J.A., 2006

Оценочная шкала постакне-рубцов	Уровень поражения	Клинические проявления
1 балл	Макулярный (пятнистый)	Эритематозные гипер- или депигментированные плоские рубцы, не меняющие рельеф кожи, но влияющие на ее цвет
2 балла	Слабый	Слабовыраженные и атрофические или гипертрофические рубцы, не различимые на расстоянии 50 см и более, легко маскируемые косметикой или тенью отрастающих щетинистых волос на бороде у мужчин. При экстрафациальной локализации — маскируются отрастающими волосами
3 балла	Среднетяжелый	Умеренные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии 50 см и более, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации. При натяжении кожи атрофические рубцы легко сглаживаются
4 балла	Выраженный	Выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии 50 см и более, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации. При натяжении кожи атрофические рубцы не сглаживаются

Таблица 2. Степени тяжести постакне-рубцов по J. Tan и соавт., 2017
Table 2. Severity of post-acne scarring by Tan J et al., 2017

Степень/Категория	Количество баллов	Характеристика
Чистая кожа	0	Отсутствуют рубцы после акне
Практически чистая кожа	1	С трудом различимые рубцы с расстояния 2,5 м
Легкая степень	2	Легко различимые, вовлечено менее 1/2 пораженной зоны (лицо, спина, грудь)
Среднетяжелая степень	3	Вовлечено более 1/2 пораженной зоны (лицо, спина, грудь)
Тяжелая степень	4	Вовлечена вся область поражения
Очень тяжелая степень	5	Вся область поражения с выраженными атрофическими и гипертрофическими рубцами

препаратов с химическим пилингом и солнцезащитными средствами [22]. В литературе описаны также методики применения лазеров и импульсного света, RF-микротоковой терапии [20].

Применение вышеуказанных методик имеет также определенные риски, связанные с нежелательными явлениями в виде индивидуальной непереносимости, дерматита и усугубления гиперпигментации. Кроме того, необходимо отметить, что гиперпигментация, как правило, сочетается с постакне-рубцами. В этом случае выбор терапевтической тактики определяется видом рубцовой деформации. В данном случае стоит отдавать предпочтение тем методикам, которые одновременно эффективны в отношении удаления поствоспалительной гиперпигментации и рубцовых изменений [23].

Полное исчезновение рубцов постакне — скорее исключение, чем правило. Пациенты должны быть проинформированы о потенциальных рисках, включая покраснение после процедур, возможное присоединение вторичной инфекции, плохое заживление ран, формирование поствоспалительной гиперпигментации и усугубление рубцевания.

Оптимально начинать терапию постакне сразу после затухания воспалительного процесса на стадии эпителизации, при которой происходит трансформация коллагена. Необходимо отметить, что молодые, свежие постакне-рубцы (с давностью до 1 года) гораздо легче поддаются коррекции противорубцовыми препаратами, нежели зрелые, застарелые рубцы (с давностью заболевания более года), которые требуют аппаратных и инъекционных методик терапии [12].

Интересные данные показали несколько исследований по коррекции постакне на фоне применения системного изотретиноина (СИ). В ретроспективном исследовании 110 пациентов, принимавших СИ в дозе 0,5 мг/кг/сут для лечения рубцов постакне, сравнивали с аналогичной группой пациентов, не получавших СИ. Обе группы прошли хирургическое/инъекционное лечение постакне-рубцов и/или лазерную абляцию [24]. Изотретиноин не замедлял заживление ран и не был связан с какими-либо побочными эффектами терапии постакне. В этом исследовании у пациентов не было зарегистрировано случаев атипичного рубцевания, замедленного заживления ран, формирования келоидов или гипертрофических рубцов. В другом исследовании 35 пациентов, которые принимали системный изотретиноин (10 мг/сут) и лечились с помощью фракционного эрбиевого лазера (1550 нм), продемонстрировали удовлетворительное улучшение и не показали последующих рецидивов постакне-изменений гипертрофических рубцов или келоидов в 80% случаев [25].

На ранних стадиях формирования рубца, включая период активной терапии акне, при первых признаках формирующихся постакне-изменений, имеет смысл рекомендовать топические средства, обладающие свойствами, предотвращающими запуск патогенетических механизмов данного процесса. В результате предупреждается образование рубцовых изменений, уменьшается гиперемия и поствоспалительная гиперпигментация, а также предотвращается запуск повторной воспалительной реакции по окончании системной терапии. Целесообразно назначать топические препараты параллельно с терапией акне сразу после купирования воспалительного процесса [23]. Оптимальным решением при назначении такого рода терапии является поли-

компонентный космецевтический гель для наружного применения Постакнетин, имеющий поликомпонентный состав из ингредиентов растительного происхождения. Составляющих Постакнетина многообразны. Так, экстракт репчатого лука, успешно применяющийся в косметологии и оказывающий противовоспалительное, антиоксидантное и фибринолитическое действие, доказал свои свойства за счет входящих в его состав 25 различных флавоноидов. Наиболее распространенными являются кверцетин 3,4-диглюкозид, изорамнетин 3,4-диглюкозид, кверцетин 3-глюкозид, кверцетин 4-глюкозид, кверцетина гликон и фенольные кислоты: феруловая, галловая и протокатехиновая [26]. Следующий компонент — мукополисахариды — используются как ресурс для регенерации клеток кожи за счет способствования пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, а также способны влиять на качество коллагена. Ниацинамид — витамин В3, уменьшает пигментацию, снижает продукцию кожного сала, улучшает микроциркуляцию и стимулирует выработку эластина и керамидов, при местном применении ниацинамид превращается в никотинамидадениндинуклеотид (НАД), который обладает мощными антиоксидантными свойствами, борющимися со свободными радикалами. Пионин-препарат с антибактериальными свойствами в отношении *S. acne*; аллантаин — смягчает кожу, способствует отделению отмерших клеток эпидермиса, стимулирует регенерацию тканей, оказывает противозудное действие. Постакнетин предупреждает развитие рубцовых изменений, улучшает вид сформировавшихся рубцов. Посредством комплексного воздействия входящих в его состав компонентов помогает выровнять гиперпигментацию и эритему с цветом здоровой кожи. В результате кожа приобретает физиологичный цвет. Препарат предупреждает повторное появление акне за счет компонентов, обладающих антибактериальной (в отношении *Cutibacterium acne*) и противовоспалительной активностью, что снижает вероятность обострения угревой сыпи при комплексной терапии данного заболевания.

Ряд российских авторов успешно провел оценку эффективности геля Постакнетин [27, 28]. В первом исследовании С.И. Суркичин и соавт. провели терапию поствоспалительных гиперпигментаций у 40 пациентов, во втором исследовании А.А. Вашкевич и П.А. Резцова изучали эффективность геля Постакнетин у 25 пациентов с постакне. Результаты мексаметрии показали снижение количества пигмента, была продемонстрирована положительная динамика разрешения эритемы и улучшение показателей аутофлуоресценции у пациентов всех групп в процессе трехмесячной терапии в режиме нанесения препарата 2 раза в сутки [27]. Оценка модифицированной для постакне шкалы Investigator Global Assessment (IGA) у всех больных продемонстрировала тенденцию к уменьшению клинических признаков дисхромии постакне в среднем в 2 раза (с 3,8 до 1,9 балла). При оценке динамики рубцовых изменений постакне в процессе 3-месячной терапии средний балл тяжести рубцов по шкале ASAS снизился на 31,3% (с 2,56 до 1,76 балла). Ни у одного из пациентов не отмечалось ухудшения клинической картины постакне [28].

Эффективность препарата Постакнетин также была оценена и пациентами с постакне в Таиланде [29]. Согласно опубликованным в 2011 г. данным опроса, в котором приняли участие 423 респондента в возрасте

15–25 лет, 89,6% согласились, что в процессе терапии постакне-рубцы уменьшились в размерах, стали более гладкими. 95,5% респондентов отметили, что очаги постакне гиперпигментации и эритемы стали светлее. Из положительных качеств препарата пациенты отмечали безалкогольную формулу (79,2%), нежирную текстуру (94,3%). По мнению 83% пациентов, препарат не вызывал раздражения, а 77,3% респондентов утверждали, что Постакнетин не забивал поры при нанесении.

Препарат точно наносится на элементы постакне с целью коррекции 2–3 раза в сутки. Первые результаты при рекомендованном режиме нанесения заметны примерно через 4 недели. Общая продолжительность лечения — 8–12 недель. Возможно совместное использование с лечебными средствами от акне, а также увлажняющими и солнцезащитными средствами. Результаты применения Постакнетина представлены на рис. 4.

Выбор и объем методов терапии рубцов постакне зависит от их морфологии и степени тяжести. Классификация основных инвазивных методов лечения постакне-рубцов представлена на рис. 5.

Атрофические рубцы

Химический пилинг — это процесс нанесения на кожу химических веществ для разрушения внешних поврежденных слоев и ускорения процесса восстановления [30].

Дисхромии, возрастные изменения кожи и постакне-рубцы являются основными клиническими показаниями к химическому пилингу лица [31]. Наилучшие результаты достигаются при поствоспалительных гиперпигментациях. Сколотые (V-образные) рубцы по типу ледоруба и закругленные рубцы полностью устранить проблематично, ведение такого рода пациентов предполагает последовательные пилинги, использование топических ретиноидов и гидроксикислот [31]. Ожидаемый уровень улучшения сильно различается у пациентов с разными особенностями кожи. Например, у пациентов, склонных к гиперкератозу, наблюдается незначительное улучшение клиники постакне, даже если текстура кожи изменяется. С другой стороны, пациент с изолированными прямоугольными (U-образными) рубцами может получить значительное улучшение при точечном нанесении трихлоруксусной кислоты в концентрации 50–90%.

Можно использовать несколько гидроксикислот: гликолевую, трихлоруксусную, пировиноградную, салициловую или их комбинации [32, 33].

Рубцы по типу ледоруба могут хорошо поддаваться воздействию трихлоруксусной кислоты (ТСА) в высокой концентрации (50–90%). В исследовании с участием 53 взрослых пациентов с атрофическими рубцами от угревой сыпи с использованием 70% ТСА, применяемой точно на очаги каждые две недели с использованием методики химической реконструкции кожных рубцов (CROSS-терапия), приводятся данные о хорошем или значительном улучшении (> 50%) у 66% пациентов на основе оценок пациента и врача [34]. В другом исследовании с участием 16 пациентов, получавших точечное нанесение ТСА в концентрации 100%, 69% сообщили об отличных результатах (> 75% улучшения), а остальные сообщили о хороших результатах [35]. Есть предположение, что ТСА в высоких концентрациях вызывает ремоделирование коллагена. Лечение ТСА достаточно экономичное по сравнению с аппаратными

методиками терапии, хорошо переносится пациентами. Лечение ТСА проводится в виде монотерапии, или, если необходимы сочетанные методики, ее осуществляют до применения лазера, дождавшись первоначального заживления. Отек тканей, образующийся при применении абляционного и фракционного лазера, может ослабить или вызвать распространение ТСА за пределы желаемых границ, а проникновение ТСА в только что обработанную лазером кожу влечет за собой непредсказуемые последствия. Однако необходимо отметить, что не следует использовать на большие участки лица ТСА в концентрации $\geq 35\%$ во избежание тяжелых проявлений простого контактного дерматита.

Применение филлеров (наполнителей) — эстетический метод терапии атрофических постакне-рубцов, при котором в кожу вводится гель для придания объема и стимуляции неколагеногенеза [36], нехирургический метод коррекции рубцов постакне и улучшения текстуры кожи. Филлеры могут вводиться линейным методом. Иглу помещают в середину атрофического рубца, а вещество медленно вводят по мере продвижения или удаления иглы, позволяя распределить препарат в небольших количествах по длине рубца. Фаннинг (ретроградная техника) — это аналогичная техника, при которой игла вводится так же, как и при линейной методике, но перед тем, как игла вынимается, ее отводят назад, и направление меняется, позволяя произвести другую линию инъекции. Филлеры можно использовать для лечения глубоких, закругленных постакне-рубцов, но лучшие результаты получаются в данном случае при использовании сочетанных методик. Глубокие скатывающиеся рубцы лучше поддаются терапии с первоначальным использованием лазера, а на втором этапе — введением филлера. Для глубоких атрофических рубцов с выраженным истончением вначале можно использовать филлеры, а затем последовательно лазер.

В качестве филлера возможно введение аутологичного жира. Такая процедура подходит для существенно западающих атрофических рубцов, в которых наблюдается потеря подкожного жира [37]. В первую очередь это относится к U-образным рубцам с небольшой плотностью рубцовой ткани. Аутологичная пересадка жира оказывает эффект увеличения объема и, как считается, стимулирует неосинтез коллагеновых волокон, что увеличивает толщину дермы и приводит к улучшению качества кожи [36]. Во время процедуры липофилинга канюлей разрушается фиброзная ткань в основании рубца во всех плоскостях, затем вводится аутологичный жир, выравнивающий рельеф и стимулирующий неколагеногенез [38, 39]. Процедура хорошо переносится пациентами и дает минимальный риск развития побочных эффектов. Недостатком данной методики является то, что со временем (3–12 месяцев) аутологичные липиды склонны рассасываться, вызывая рецидивирование атрофических рубцов [40, 41].

Стабилизированная гиалуроновая кислота неживотного происхождения (NASHA) в жидкости с низкой вязкостью может быть введена субэпидермально и дермально в качестве филлера [41]. Это лечение может быть особенно полезно для коррекции отдельных значительно западающих рубцов. Первоначальный эффект создает хорошую коррекцию. Однако гиалуроновая кислота является филлером, который рассасывается в организме в течение относительно короткого



Рис. 4. Результаты терапии постакне-рубцов препаратом Постакнетин
 Fig. 4. Results of post-acne scar therapy with Postaknetin



Рис. 5. Классификация инвазивных методов терапии постакне-рубцов
 Fig. 5. Classification of invasive post-acne scar therapy methods

(6–12 месяцев) времени, поэтому даже успешное лечение данным филлером даст только временные, а не долгосрочные результаты. Кроме того, при поверхностном размещении большинства филлеров на основе гиалуроновой кислоты в дерме зачастую у лиц со светлой кожей наблюдается голубоватое изменение цвета над поверхностью филлера, называемое эффектом Тиндаля или Рэлея [42].

Дермабразия и микродермабразия

Это методы шлифовки лица, которые механически удаляют поврежденную кожу, чтобы способствовать реэпителизации. Дермабразия полностью удаляет эпидермис и проникает до уровня сосочкового или сетчатого слоев дермы, вызывая ремоделирование структурных белков кожи: коллагена и эластина. Микродермабразия, более поверхностный вариант дермабразии, удаляет только слои эпидермиса, вплоть до базального, ускоряя естественный процесс отшелушивания. Оба метода используются для лечения рубцов и дают клинически значимое улучшение внешнего вида кожи.

Дермабразия проводится под местной или общей анестезией. Моторизованный наконечник вращает алмазную фрезу, что позволяет делать процедуру точной и малотравматичной, снижая раздражение. Данный метод наиболее показан в том случае, если у пациента наблюдается большое количество атрофических рубцов постакне, расположенных близко друг к другу, имеющих V- или U-образную форму. Недостатком метода является его высокая травматичность и болезненность, а также длительная реабилитация и высокий риск формирования рубцов, дисхромий, милиумов [43]. У пациентов с более темной кожей может наблюдаться необратимое изменение цвета кожи или появление дисхромий. Возможно применение техники микродермабразии, в настоящее время доступны различные микродермабразеры. В отличие от дермабразии, микродермабразия может повторяться с короткими интервалами, она безболезненна, не требует анестезии и связана с менее серьезными и редкими

осложнениями (возможно формирование гиперемии, которая сохраняется первое время после манипуляции), время восстановления минимально. Недостатком метода является меньший эффект по сравнению с дермабразией и полное отсутствие эффекта при терапии глубоких рубцов. Из преимуществ данного метода можно также отметить улучшение микроциркуляции и клеточного метаболизма, повышение биодоступности топических уходовых средств. Кроме того, наблюдается сужение пор, что также способствует выравниванию рельефа кожи.

Использование лазеротерапии

Показанием к ее применению служат M- и U-образные рубцы, процедура дает менее эффективные результаты у пациентов с глубокими V-образными рубцами. В зависимости от клиники и типа рубцов применяются аблятивные, неаблятивные и сосудистые лазеры. Механизмы их действия и рекомендуемые методики при тех или иных разновидностях постакне-рубцов представлены в табл. 3 [44].

Максимально обнадеживающие результаты в терапии атрофических постакне рубцов продемонстрировали методики с использованием аблятивной шлифовки CO₂-лазером с клиническим значимым улучшением атрофических рубцов на 50–81% после первой процедуры [45]. CO₂-лазер, являясь аблятивным, vaporизирует ткани с поверхности кожи (зона абляции) и в отличие от эрбиевого лазера (Er: YAG, 2940 нм) дополнительно формирует область термального повреждения. Эффективность данного вида терапии возрастает за счет стимуляции неколлагеногенеза и ремоделирования кожи в течение нескольких месяцев после процедуры. Из недостатков стоит отметить большое количество осложнений: длительную эритему, повторное рубцевание, формирование дисхромий. Применение неаблятивных лазеров сопровождается термическим повреждением дермы без vaporизации эпидермиса, в результате чего наблюдается минимум побочных эффектов и быстрые сроки реабилитации, но эффективность этой методики уступает аблятивным лазерам [47].

Таблица 3. Лазерная терапия рубцов постакне в зависимости от типа, по Tierney E.P. и соавт. 2011
Table 3. Laser therapy for post-acne scars, depending on the type, by Tierney EP et al. 2011

Тип рубца	Вид лазера	Механизм действия
Атрофический	Длинноимпульсный диодный (1450 нм)	Неаблятивный
	Nd:YAG (1064 нм с модулируемой добротностью)	Неаблятивный
	Эрбиевый оптоволоконный (1540 нм)	Неаблятивный (в том числе фракционный)
	Er:YAG (2940 нм)	Абляция (в том числе фракционная)
	CO ₂ (10 600 нм)	Абляция (в том числе фракционная)
Гипертрофический	Nd:YAG/KTP (532 нм)	Воздействие на сосуды
	PDL-лазер (575–595 нм)	Воздействие на сосуды
	YSGG (2790 нм)	Неаблятивный фракционный
	Эрбиевый оптоволоконный (1550 нм)	Неаблятивный фракционный
	Er:YAG (2940 нм)	Абляция (в том числе фракционная)
	CO ₂ (10 600 нм)	Абляция (в том числе фракционная)
Келоидный	Nd:YAG/KTP (532 нм с модулируемой добротностью)	Воздействие на сосуды
	PDL-лазер (575–595 нм)	Воздействие на сосуды

Хорошую результативность для лечения постакне-рубцов продемонстрировал фракционный фототермолиз, при котором практически без повреждения эпидермиса, в результате коагуляции дермы, формируются чрескожные термические поврежденные микроканалы, в которых вследствие асептического воспаления ремоделируются структуры дермы без риска рубцевания, формирования дисхромий и длительного периода реабилитации. В результате термического воздействия в дерме происходит синтез белков теплового шока, факторов роста, улучшается микроциркуляция, активируются фибробласты, происходит разрыхление коллагеновых волокон и восстановление рельефа кожи. Наиболее выраженный положительный эффект данного метода наблюдается при коррекции гипертрофических постакне-рубцов [47].

Импульсный лазер на красителе (PDL) и лазер с интенсивным импульсным светом (IPL). Принцип работы импульсного лазера на красителях (PDL) основан на подавлении пролиферации фибробластов, что приводит к разрыхлению коллагеновых волокон, повышению активности MMP-3 и уменьшению отложения коллагена III типа. Кроме этого, PDL вызывает селективный фототермолиз расширенных кровеносных сосудов, избирательно воздействует на гемоглобин с минимальным повреждением других эпидермальных или дермальных структур. Как правило, достаточно двух-трех процедур для сглаживания и уменьшения в объеме рубцовой ткани, при этом значительно уменьшаются кожный зуд и боль в рубцах [48]. Импульсный лазер на красителе эффективен при лечении эритемы, связанной с рубцами. Обычно для достижения хороших результатов требуется четыре или более процедур с интервалом примерно в 1 месяц. В одном из исследований с использованием PDL для терапии постакне-рубцов было выявлено уменьшение рубцов и эритемы на 68% в результате проведенных 4 процедур [49–51].

Интенсивный импульсный свет (IPL) используется в основном для лечения эритемы, связанной с рубцами постакне или розацеа. В ретроспективном исследовании, проведенном M.L. Mathew и соавт., на основании данных наблюдения за 33 пациентами было выявлено, что IPL с использованием 560 нм фильтра значительно уменьшает эритему после 3–6 сеансов терапии постакне-эритемы [50, 51].

Микронидлинг

Метод с использованием стерильного валика (дермароллера), состоящего из ряда тонких острых игл для прокалывания кожи с последующей индукцией коллагена — еще один эффективный метод лечения атрофических постакне-рубцов. Иглы разрушают пучки коллагена в поверхностном слое дермы, формирующие рубцы, что ведет к неоколлагеногенезу непосредственно под эпидермисом. После дезинфекции кожи лица применяют местный анестетик. Через час проводят процедуру микронидлинга, прокатывая с умеренным давлением дермароллер в разных направлениях по участкам кожи с рубцами постакне. Иглы проникают в дерму примерно на 1,5–2 мм. Наблюдается непродолжительная кровяная роса. На коже образуются множественные микротравмы, которые запускают сложный каскад факторов роста, приводящий в конечном итоге к выработке коллагена. В результате происходит утолщение кожи в области атрофических рубцов и резкое увеличение количества новых

коллагеновых и эластиновых волокон. Обычно результаты начинают проявляться примерно через 6 недель, но для полного эффекта может потребоваться не менее 3 месяцев, и, поскольку отложение нового коллагена происходит медленно, текстура кожи будет продолжать улучшаться в течение 12 месяцев. Большинству пациентов требуется около 3 процедур с интервалом примерно 4 недели. Микронидлинг можно безопасно выполнять для всех цветов и типов кожи: риск поствоспалительной гиперпигментации ниже, чем при других процедурах, таких как дермабразия, химический пилинг и лазерная шлифовка. Микронидлинг противопоказан пациентам, получающим антикоагулянты непрямого действия, при активных кожных инфекциях, инъекциях коллагена и других филлеров за шесть месяцев до предполагаемой процедуры микронидлинга, а также при гипертрофических и келоидных рубцах в анамнезе [19, 31].

Субцизия [50, 52]

Процесс отделения постакне-рубцов от подлежащей дермы посредством разрушения их широкой иглой. Исползуется при втянутых, атрофических, застарелых рубцах (особенно при M- и U-образных). Производится перерезание тянущихся под рубцом от дермы коллагеновых волокон широкой иглой. В результате происходит распрямление и поднятие западающего рубца. Метод требует высокой квалификации врача, специального инструментария и точности введения.

Комбинированная терапия

При данной методике точечный пилинг сочетается с трихлоруксусной кислотой, затем следует субцизия и последующий фракционный лазерный термолиз. Данная методика показала хорошую эффективность при терапии V-образных и глубоких U-образных атрофических рубцов [53]. Эффективность и безопасность этого метода были исследованы для лечения рубцов от угревой сыпи неоднократно. Продолжительность терапии — 12 месяцев. Точечный пилинг и субцизия выполняются дважды с интервалом 2–3 месяца, а фракционное лазерное облучение проводилось каждые 3–4 недели. На участках проводимой терапии значимых осложнений не было. Исходя из представленных в литературе данных, тройная комбинированная терапия является безопасным и очень эффективным методом комбинированного лечения различных атрофических рубцов от угревой сыпи [53–56].

Гипертрофические рубцы

Силиконовый гель

Продукты на основе силикона нередко используют для предотвращения и лечения гипертрофических постакне-рубцов. Механизм действия до конца не изучен, но существует несколько гипотез: усиление гидратации; повышение температуры в очаге; защита рубца. Было проведено наблюдательное исследование с участием 57 пациентов. Гель наносили на рубцы 2 раза в сутки в течение 8 недель со средним улучшением толщины, оцениваемым между 40 и 50% по сравнению с исходным уровнем [57–59].

Внутриочаговое введение глюкокортикостероидов [60, 61]

Внутриочаговые инъекции стероидов — распространенный метод лечения келоидов и гипертрофических



Рис. 6. Работа с гипертрофическими рубцами CO₂-лазером
Fig. 6. Working with hypertrophic scars with a CO₂-laser



Рис. 7. Криодеструкция гипертрофических постакне-рубцов аппаратом Cryo Pro
Fig. 7. Cryodestruction of hypertrophic post-acne scars by Cryo Pro

рубцов. Его можно использовать отдельно или как этап различных методик лечения. Кортикостероиды могут уменьшить объем, толщину и текстуру рубцов, а также облегчить такие симптомы, как зуд и дискомфорт. Стероиды помимо противовоспалительного и сосудосуживающего действия обладают антипролиферативным (антимитотическим) действием. Считается, что стероиды останавливают патологическое производство коллагена с помощью двух различных механизмов: уменьшением количества кислорода и питательных веществ в рубце с ингибированием пролиферации кератиноцитов и фибробластов, а также стимуляцией разруше-

ния коллагена посредством блокирования ингибитора коллагеназы, альфа-2-микроглобулина [19, 62, 63]. Наиболее часто используется триамцинолона ацетонид или бетаметазона дипропионат. Традиционными побочными реакциями являются гипопигментация, атрофия кожи, телеангиэктазии.

Криотерапия

Методика с использованием жидкого азота может значительно улучшить клинический вид гипертрофических рубцов и келоидов, а в ряде случаев позволяет достичь полного регресса рубцов [64].

Низкие температуры, достигаемые во время сеансов криотерапии, вызывают замедление кровотока и образование тромба. Возраст и размер рубца являются важными факторами, определяющими результат этого метода: более молодые и небольшие рубцы наиболее чувствительны к криотерапии. По сравнению с инъекциями кортикостероидов внутрь очагов поражения криодеструкция значительно более эффективна, чем альтернативные методы лечения сильно васкуляризированных повреждений. Во время каждого сеанса криотерапии пациента обычно подвергают 2–3 циклам заморозки рубцового элемента, каждый продолжительностью менее 25 секунд. Возможные побочные реакции представлены гипо- и гиперпигментацией, атрофией кожи и болью [36]. Криотерапия может чаще применяться для лечения рубцов на туловище или (реже) крупных рубцов на лице (рис. 7).

Заключение

Не существует общих рекомендаций по оптимизации лечения рубцов от акне. Каждый вариант лечения более применим к той или иной разновидности постакне-изменений кожных покровов, но, как показывает практика, наиболее предпочтительными являются комбинация методик и персонифицированный подход к каждому пациенту. Раннее начало терапии постакне, сразу после затухания воспалительного процесса на стадии эпителизации, при которой происходит трансформация коллагена, — залог оптимистического прогноза профилактики постакне и скорейшего разрешения уже имеющихся изменений. Не следует забывать, что молодые, свежие постакне-рубцы (с давностью до 1 года) гораздо легче поддаются коррекции противорубцовыми препаратами, нежели зрелые, застарелые рубцы (с давностью заболевания более 1 года), требующие комбинированных и длительных методик терапии. ■

Литература/References

- Hazel H Oon, Su-Ni Wong, Derrick Chen Wee Aw, WaiKwong Cheong, Chee Leok Goh, HiokHee Tan. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(7):34–50.
- Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clinical and Experimental Dermatology.* 1994;19(4):303–308. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01200.x
- Layton AM. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:135–141. doi: 10.2165/00128071-200102030-00002
- Isedeh P, Kohli I, Al-Jamal M, Agbai ON, Chaffins M, Devpura S, et al. An in vivo model for postinflammatory hyperpigmentation: an analysis of histological, spectroscopic, colorimetric and clinical traits. *Br J Dermatol.* 2016;174(4):862–868.
- Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatologic Surgery.* 2009;35(2):171–181. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x
- Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology.* 2005;15(11):599–607. doi: 10.1016/j.tcb.2005.09.002
- Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *British Journal of Dermatology.* 2004;150(1):72–81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05749.x
- Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *American Journal of Surgery.* 1998;176(2A):26S–38S. doi: 10.1016/s0002-9610(98)00183-4
- Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatologic Surgery.* 2005;31(6):674–686. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31612
- Chivot M, Pawin H, Beylot C, Chosidow O, Dreno B, Faure M. Acne scars: epidemiology, physiopathology, clinical features and treatment. *Annales de Dermatologie et de Venerologie.* 2006;133(10):813–824. doi: 10.1016/s0151-9638(06)71053-5
- Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2017;3:75–78. [Ryabova VV, Koshkin SV, Zaitseva GA, Evseeva AL. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2017;3:75–78 (In Russ.). doi: 10.14427/jipai.2017.3.75
- Deirdre Connolly, Ha Linh Vu, Kavita Mariwalla, Nazanin Saedi. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(9):12–23.
- Дрожжина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):79–86. [Drozhzhina MB. Fulminant acne. Modern solution to the problem. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2019;95(4):79–86 (In Russ.). doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
- Дрожжина М.Б., Колевых Е.П., Трубникова М.А., Кражева П.А. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспозома акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(4):32–42. [Drozhzhina MB, Kolevtykh EP, Trubnikova MA, Kryazheva PA. Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposom at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2020;96(4):32–42. (In Russ.). doi: 10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42
- Дрожжина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана—состояние проблемы, подходы к терапии, демонстрация клинических случаев. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;97(2):35–43. [Drozhzhina MB, Bobro VA. Hoffman's Recalcitrant Dissecting Folliculitis — State of the Problem, Approach to Therapy, Demonstration of Clinical Cases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2020;97(2):35–43 (In Russ.). doi: 10.25208/vdv1139
- Дрожжина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. *Консилиум. Дерматовенерология.* 2019;2(171):25. [Drozhzhina M.B. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Consultation. Dermatovenereology.* 2019;2(171):25 (In Russ.)]
- Сергеева И.Г., Криницына Ю.М., Онищенко В.В., Гвоздарева М.А., Дягилова А.А. Клинико-морфологическая характеристика состояния кожи пациентов с акне в динамике терапии изотретиноином в форме LIDOSE. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2012;2:120–126. [Sergeeva IG, Krinitsyna YuM, Onipchenko VV, Gvozdareva MA, Diagileva AA. Clinical and morphological characteristics of the skin

condition of acne patients in the dynamics of isotretinoin therapy in the form of LIDOSE. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2012;2:120–126 (In Russ.)]

18. Chandra M, Levitt J, Pensabene CA. Hydroquinone therapy for post-inflammatory hyperpigmentation secondary to acne: not just prescribable by dermatologists. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:232–235.

19. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М: ООО «Фармтек», 2021. 400 с.: илл. [Samtsov AV, Araviiskaya ER. Acne and rosacea. Moscow: "Farmtec", 2021. 400 p., ill. (In Russ.)]

20. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring—a quantitative global scarring grading system. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2006;5(1):48–52. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00222.x

21. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the United States. *J. Drugs Dermatol*. 2017;16:97–102.

22. Guerrero D. Dermocosmetic management of hyperpigmentations. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139(4):166–169.

23. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тальбова А.М. Симптомокомплекс постакне: методы профилактики и терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(5):622–629. [Kruglova LS, Griazeva NV, Talibova AM. Post-acne symptom complex: methods of prevention and therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(5):622–629 (In Russ.)]. doi: 10.17166/klinderma202019051622

24. Chandrashekar BS, Varsha DV, Vasanth V, Jagadish P, Madura C, Rajashekar ML. Safety of performing invasive acne scar treatment and laser hair removal in patients on oral isotretinoin: a retrospective study of 110 patients. *Int J Dermatol*. 2014;53(10):1281–1285. doi: 10.1111/ijd.12544

25. Yoon JH, Park EJ, Kwon IH, Kim CW, Lee GS, Hann SK, et al. Concomitant use of an infrared fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne and acne scars. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(2):142–146. doi: 10.3109/09546634.2013.768758

26. Galani JHY, Patel JS, Patel NJ, Talati JG. Storage of Fruits and Vegetables in Refrigerator Increases their Phenolic Acids but Decreases the Total Phenolics, Anthocyanins and Vitamin C with Subsequent Loss of their Antioxidant Capacity. *Antioxidants (Basel)*. 2017;24;6(3):59. doi: 10.3390/antiox6030059

27. Суркичин С.И., Грязева Н.В., Круглова Л.С.. Эффективность геля, содержащего комбинацию активных веществ, в лечении поствоспалительной гиперпигментации. *Клиническая дерматология и венерология* 2021;20(4):68–74. [Surkichin SI, Griazeva NV, Kruglova LS. The effectiveness of a gel containing a combination of active substances in the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2021;20(4):68–74 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma20212004168

28. Вашкевич А.А., Резцова П.А. Коррекция дисхромии и рубцов при постакне. *Клиническая дерматология и венерология* 2021;20(6):98–103. [Vashkevich AA, Reztcova PA. The effectiveness of a gel containing a combination of active substances in the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2021;20(6):98–103 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma20212006198

29. Study Satisfaction test, DermScan Asia, 2010 <https://www.hiruscar.com/en/postacne>

30. Ghersetichl, Brazzini B, Lotti T. Chemical peeling. In: Lotti TM, Katsambas AD, editors. *European Handbook of Dermatological Treatments*. 2nd edition. Berlin, Germany: Springer; 2003.

31. Fabbrocini G, Fardella N, Monfrecola A, Proietti I, Innocenzi D. Acne scarring treatment using skin needling. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009;34(8):874–879. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03291.x

32. Landau M. Chemical peels. *Clinics in Dermatology*. 2008;26(2):200–208. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.09.012

33. Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatologic Surgery*. 2000;26(9):857–871. doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.99232.x

34. Agarwal N, Gupta LK, Khare AK, Kudeep CM, Mittal A. Therapeutic response of 70% trichloroacetic acid CROSS in atrophic acne scars. *Dermatol Surg*. 2015;41(5):597–604. doi: 10.1097/DSS.0000000000000355

35. Covarrubias P, Cardenas Camarena L, Guerrerosantos J, Valenzuela L, Espejo I, Robles JA, Gioia S. Evaluation of the histologic changes in the fat-grafted facial skin: clinical trial. *Aesthet Plast Surg* 2013; 37:778–783. doi: 10.4103/mmj.mmj_718_16

36. Cooper JS, Lee BT. Treatment of facial scarring: lasers, filler, and nonoperative techniques. *Facial Plast Surg*. 2009;25(5):311–315. doi: 10.1055/s-0029-1243079

37. Rivera AE. Acne scarring: a review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):659–676.

38. Круглова Л.С., Колчева П.А., Коржачкина Н.Б. Обзор современных методов коррекции рубцов и постакне. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;25(4):155–163. [Kruglova LS, Kolcheva PA, Korzhachkina NB. About modern methods of acne scars correction. *Journal of new medical technologies*. 2018;25(4):155–163 (In Russ.)]

39. Agarwal N, Mittal A, Kuldeep C. Chemical reconstruction of skin scars therapy using 100% trichloroacetic acid in the treatment of atrophic facial post varicella scars: a pilot study. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(3):144–147. Doi: 10.4103/0974-2077.118408

40. Halachmi S, Ben Amitai D, Lapidot M. Treatment of acne scars with hyaluronic acid: an improved approach. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(7):e121–e123.

41. W. Philip Werschler, Richard S. Herdener, Victor E. Rossand Edward Zimmerman. Treating Acne Scars: What's New? Consensus from the Experts. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(8 Suppl):2–8.

42. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. М. 2012. Вып. МДВ;280. [Potekaev NN, Kruglova LS. Laser in dermatology and cosmetology. М. 2012. Issue. MDV; 280. (In Russ.)]

43. Тальбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Лазерная терапия в коррекции атрофических рубцов. *Физиотерапевт*. 2017;1:64–70. [Talibova AM, Kruglova LS, Stenko AG. The additive (laser) therapy of atrophic scars. *Journal "Physiotherapist"* 2017;1:64–70. (In Russ.)]

44. Tierney EP et al. Fractionated CO₂ laser skin rejuvenation. *Dermatol Ther*. 2011;24 (1):41–53.

45. Georgios Kravvas¹ and Firas Al-Niaini. A systematic review of treatments for acne scarring. Part 2: Energybased techniques. *Scars, Burns & Healing Volume 4: 1–14* doi: 10.1177/2059513118793420

46. Yur-Ren Kuo, Seng-Feng Jeng, Feng-Sheng Wang, Hui-Chen Huang BS, Cha-Zon Lin BS, Kuender D. Yang. Suppressed TGF-1 expression is correlated with up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2005;36(1):38–42. doi: 10.1002/lsm.20104

47. Patel N, Clement M. Selective nonablative treatment of acne scarring with 585 nm flashlamp pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 2002;28:942–945; discussion 945.

48. Mathew ML, Karthik R, Mallikarjun M, Bhute S, Varghese A. Intense pulsed light therapy for acne-induced post-inflammatory erythema. *IndianDermatolOnlineJ*. 2018;9:159–164.

49. Дрождина М.Б., Бобро В.А. Ринофима как наиболее тяжелый подтип розацеа. Диагностика и терапевтическая тактика. Демонстрация клинического случая. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(1):35–43. [Drozhhdina MB, Bobro VA. Rhinophyma as the most severe subtype of rosacea. Diagnostics and therapeutic tactics. Demonstration of a clinical case. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(1):35–43 (In Russ.)]

50. Atula Gupta, Maninder Kaur, Suman Patra, NitiKhunger, and Somesh Gupta. Evidence-based Surgical Management of Post-acne Scarring in Skin of Color. *J Cutan Aesthet Surg*. 2020;13(2):124–141. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_154_19

51. Дрождина М.Б. Болезнь Морбигана. Современный обзор литературы. Описание редкого клинического случая. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):15–21. [Drozhhdina MB. Morbihan disease. A modern review of the literature. Description of a rare clinical

case. *Medical news of North Caucasus*. 2020;15(1):129–133 (In Russ.). doi: 10.14300/mnnc.2020.15033

52. Murad Alam, Nayomi Omura, Michael S Kaminer. Subcision for Acne Scarring: Technique and Outcomes in 40 Patients. April 2005. *Dermatologic Surgery* 31(3):310–317; discussion 317. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31080

53. Kang WH, Kim YJ, Pyo WS, Park SJ, Kim JH. Atrophic acne scar treatment using triple combination therapy: dot peeling, subcision and fractional laser. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2009;11(4):212–215. doi: 10.3109/14764170903134326

54. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Peter G Shakespere. International clinical recommendations on scar management. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2002;110(2):560–571. doi: 10.1097/00006534-200208000-00031

55. Goodman GJ. Treating scars: Addressing surface, volume, and movement to optimize results: Part 1. Mild grades of scarring. *Dermatol Surg*. 2012;38:1302–1309.

56. Goodman GJ. Treating scars: Addressing surface, volume, and movement to expedite optimal results. Part 2: More-severe grades of scarring. *Dermatol Surg*. 2012;38:1310–1321.

57. Benjamin Bleasdale, Simon Finnegan, Kathryn Murray, Sean Kelly, and Steven L. Percival. The Use of Silicone Adhesives for Scar Reduction. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(7):422–430. doi: 10.1089/wound.2015.0625

58. Rabello FB, Souza CD, Farina Júnior JA. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics* 2014;69:565–573.

59. Puri N, Talwar A. The efficacy of silicone gel for the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Cutan Aesthet Surg* 2009;2:104–106.

60. Shashank Bhargava, R. D. Gardi, Paulo Rowilson Cunha, Jennifer Lee, George Kroumpouzos. Acne Scarring Management: Systematic Review and Evaluation of the Evidence. April 2018. *American Journal of Clinical Dermatology* 19(9). doi: 10.1007/s40257-018-0358-5

61. Cavalie M, Sillard L, Montaudie H, Bahadoran P, Lacour JP, Passeron T. Treatment of keloids with laser-assisted topical steroid delivery: a retrospective study of 23 cases. *Dermatol Ther*. 2015;28(2):74–78. doi: 10.1111/dth.12187

62. Kelly AP. Medical and surgical therapies for keloids. *Dermatologic Therapy*. 2004;17(2):212–218. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04022.x

63. Сергеева И.Г., Криницына Ю.М. Особенности липидного обмена при системной терапии ретиноидами. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011; 9(1): 172–176. [Sergeeva IG, Krinitsyna Yu M Features of the lipide exchange at system the rapy of retinoids. *Vestnik of Novosibirsky state university*. 2011;9(1):172–176 (In Russ.)]

64. Gerd G Gauglitz. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:103–114. doi: 10.2147/CCID.S35252

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста — М.Б. Дрождина; сбор и обработка материала, написание текста — В.А. Бобро; сбор материала — Е.И. Корнилова; редактирование — Ю.А. Сенникова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design, collection and processing of material, writing — Marianna B. Drozhkina; collection and processing of material, writing — Varvara A. Bobro; collection of material — Evgeniya I. Kornilova; editing — Yuliana A. Sennikova.

Информация об авторах

*Дрождина Марианна Борисовна — доцент; адрес: Россия, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Бобро Варвара Андреевна — аспирант; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Сенникова Юлиана Алексеевна — студент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5484-778X>; e-mail: sennikova.yuliana@inbox.ru

Корнилова Евгения Игоревна — врач-дерматолог; e-mail: doctorbeauty@mail.ru

Information about the authors

*Marianna B. Drozhkina — assistant professor; address: 112 K. Marks street, 610998, Kirov, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Varvara A. Bobro — postgraduate student; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Yuliana A. Sennikova — student; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5484-778X>; e-mail: sennikova.yuliana@inbox.ru

Evgeniya I. Kornilova — dermatologist; e-mail: doctorbeauty@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 20.01.2022

Принята к публикации: 31.03.2022

Дата публикации: 15.04.2022

Submitted: 20.01.2022

Accepted: 31.03.2022

Published: 15.04.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1306>

Эффективность и безопасность двухлетней терапии наталимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования VCD-085-7/PLANETA

© Бакулев А.Л.^{1*}, Самцов А.В.², Соколовский Е.В.³, Кохан М.М.⁴, Хобейш М.М.³, Хайрутдинов В.Р.², Карамова А.Э.⁵, Олисова О.Ю.⁶, Игнатъев Д.В.⁶, Никифорова А.Н.^{7*}, Артемьева А.В.⁷, Зинкина-Орихан А.В.⁷

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁴ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии
620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

⁵ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁷ ЗАО «БИОКАД»
198515, г. Санкт-Петербург, ул. Связи, д. 34, литер А

Обоснование. Наталимаб, рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, специфически связываясь с ИЛ-17, блокирует его активность, что приводит к снижению проявлений бляшечного псориаза. Результаты первого года исследования VCD-085-7/PLANETA показали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности терапии наталимабом на протяжении 2 лет у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

Методы. VCD-085-7/PLANETA — продолжающееся рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы. В исследовании 213 пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом были рандомизированы в одну из трех групп в зависимости от получаемой терапии. В первых двух группах пациенты, после 3 недель еженедельного введения препарата, получали наталимаб в дозе 120 мг 1 раз в 2 или 4 недели. В третьей группе пациенты получали плацебо. Двойной слепой период длился до 12-й недели клинического исследования, на которой оценивалась эффективность по PASI 75. Затем всех пациентов переводили на наталимаб (1 раз в 4 недели). Пациенты, не достигшие PASI 75 на 52-й неделе исследования, досрочно исключались из исследования. Открытый период исследования составит 3 года. В данной статье приводятся результаты, полученные за 2 года терапии наталимабом по зарегистрированной схеме (120 мг, еженедельно на протяжении 3 недель, затем раз в 4 недели). С учетом эпидемиологической обстановки (COVID-19) и потери части данных из-за пропусков визитов дополнительно к анализу эффективности у пациентов, получивших хотя бы одну дозу наталимаба, проводили анализ у тех из них, для которых на каждом визите, заявленном протоколом, были получены соответствующие данные (популяции ИТТ и РР).

Результаты. Через год терапии PASI 75/90/100 был достигнут у 88,7/74,5/56,6% соответственно (в ИТТ-популяции) и у 100/85/66% соответственно (в РР-популяции). Через 2 года доля пациентов, достигших PASI 75/90/100, составила 69,3/58,0/40,6% соответственно (в ИТТ-популяции) и 93,2/78,2/53,1% соответственно (в РР-популяции). Высокое качество жизни пациентов сохранялось на протяжении 2 лет терапии. Профиль безопасности оставался благоприятным, а иммуногенность низкой.

Заключение. Применение наталимаба в дозе 120 мг на протяжении 2 лет обеспечивало поддержание высокого уровня ответа на терапию и улучшение качества жизни пациентов с псориазом при сохранении благоприятного профиля безопасности.

Ключевые слова: наталимаб, псориаз, гуманизированное моноклональное антитело, нежелательные явления.

Источник финансирования: спонсором клинического исследования VCD-085-7/PLANETA является ЗАО «БИОКАД».

Для цитирования: Бакулев А.Л., Самцов А.В., Соколовский Е.В., Кохан М.М., Хобейш М.М., Хайрутдинов В.Р., Карамова А.Э., Олисова О.Ю., Игнатъев Д.В., Никифорова А.Н., Артемьева А.В., Зинкина-Орихан А.В. Эффективность и безопасность двухлетней терапии наталимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования VCD-085-7/PLANETA. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):42–52. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1306>



Efficacy and safety profile of 2-year netakimab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in terms of the randomized double-blind placebo-controlled BCD-085-7/PLANETA clinical trial

© Andrey L. Bakulev^{1*}, Alexey V. Samtsov², Evgeny V. Sokolovskiy³, Muza M. Kokhan⁴, Marianna M. Khobeish³, Vladislav R. Khairutdinov², Arfeniya E. Karamova⁵, Olga Y. Olisova⁶, Dmitry V. Ignatiev⁶, Aleksandra N. Nikiforova^{7*}, Antonina V. Artemeva⁷, Arina V. Zinkina-Orikhan⁷

¹ Saratov State Medical University

Bolshaya Kazachia str., 112, 410012, Saratov, Russia

² S.M. Kirov Military Medical Academy

Akademika Lebedeva str., 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

³ First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg

Lev Tolstoy str., 6–8, 197022, Saint Petersburg, Russia

⁴ Ural Scientific Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology

Shcherbakova str., 8, 620076, Ekaterinburg, Russia

⁵ State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology

Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

⁶ Sechenov University

Trubetskaya str., 8–2, 119991, Moscow, Russia

⁷ JSC BIOCAD

Svyazi str., 34A, 198515, St. Petersburg, Russia

Background. Netakimab, a recombinant humanized monoclonal antibody, specifically binding to IL-17 blocks its activity resulting in plaque psoriasis signs decrease. The results of the first year of BCD-085-7/PLANETA study showed high efficacy and a favorable safety profile in the treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis.

Aims. Efficacy and safety assessments of netakimab through 2 years of treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis.

Materials and methods. BCD-085-7/PLANETA study is ongoing Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase III clinical study. In the study, 213 patients with moderate-to-severe plaque psoriasis were randomly assigned to one of three study groups. In the first two groups of patients, after weekly drug administration, received netakimab at a dose of 120 mg every two or four weeks. In the third group the patients received placebo. During 12-week double-blind study period the efficacy were evaluated based on the proportion of patients achieved PASI 75. After that all patients were switched to netakimab (once in 4 weeks). Patients who failed to achieve PASI 75 at Week 52 were withdrawn from the study. The open period lasts about 3 years. Herein we focus on the results of 2-year netakimab treatment (120 mg, weekly for 3 weeks, then once in 4 weeks), the recommended per label dose. Taking into account the epidemiological situation (COVID-19) and results limitation due to missing visits, additionally to the efficacy analysis in patients received, at least, one dose of netakimab, analysis in those of them who had relevant data on each visit per Protocol was conducted (ITT and PP populations).

Results. At Year 1, PASI 75/90/100 responses were achieved in 88,7/74,5/56,6% patients, respectively (ITT-population) and in 100/85/66% patients, respectively (ITT-population). In 2 year, 69,3/58,0/40,6% sustained their responses in ITT-population and 93,2/78,2/53,1% in PP-population. Through 2 years, the high quality of life sustained among patients. The safety profile remained favorable and immunogenicity was low.

Conclusions. Treatment with netakimab at a dose of 120 mg every 4 weeks results in high rates of sustained clinical response and quality life improvement in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis with remains of a favorable safety profile.

Keywords: netakimab, psoriasis, humanized monoclonal antibody, adverse events.

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

For citation: Bakulev AL, Samtsov AV, Sokolovskiy EV, Kokhan MM, Khobeish MM, Khairutdinov VR, Karamova AE, Olisova OY, Ignatiev DV, Nikiforova AN, Artemeva AV, Zinkina-Orikhan AV. Efficacy and safety profile of 2-year netakimab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in terms of the randomized double-blind placebo-controlled BCD-085-7/PLANETA clinical trial. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(2):42–52. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1306>



Обоснование

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, часто сопровождающееся метаболическими нарушениями, поражениями опорно-двигательного аппарата и нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Нетакимаб, оригинальное моноклональное антитело к ИЛ-17, является инновационным препаратом для лечения псориаза. Выводы об устойчивости ответа на терапию возможны только при оценке эффективности и безопасности препарата при его длительном применении.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности терапии нетакимабом на протяжении 2 лет у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

Методы

Дизайн исследования

BCD-085-7/PLANETA — продолжающееся международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы препарата нетакимаб (BCD-085) у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом (ClinicalTrials.gov; NCT03390101), проводимое в соответствии с Хельсинкской декларацией и по принципам надлежащей клинической практики.

Пациентов, отвечающих критериям включения/невключения, стратифицировали по весу (до 100 кг / 100 кг и выше), предшествующему применению моноклональных антител для лечения псориаза (получавшие/не получавшие), величине PASI (до 20 баллов / 20 и более баллов), наличию псориазического артрита (отсутствует/имеется) и рандомизировали в соотношении 2:2:1 в одну из 3 групп исследования: в *первой группе* пациенты получали препарат нетакимаб 1 раз в 2 недели после периода индукции (еженедельное введение на протяжении 3 недель), во *второй* — 1 раз в 4 недели, также после индукции, в *третьей группе* — плацебо. Блочная рандомизация проводилась с использованием электронной централизованной системы на основе программы-генератора случайных чисел. Двойной слепой период продолжался с 0-й по 12-ю неделю клинического исследования, после 12-й недели все участники принимали нетакимаб 1 раз в 4 недели. В статье анализируется двухлетний период активной терапии пациентов.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов обоего пола старше 18 лет с диагнозом среднетяжелого или тяжелого бляшечного псориаза (площадь поверхности тела, пораженной псориазом (BSA) \geq 10%, оценка распространенности и тяжести псориаза по индексу PASI \geq 10 баллов, общая оценка тяжести псориаза врачом по шкале sPGA \geq 3 баллов), установленным не ранее полугодия до даты подписания информированного согласия. Участники являлись кандидатами для проведения фототерапии и/или системной терапии. Пациенты, ранее получавшие системную терапию, в т.ч. ингибиторы ФНО-альфа и/или УФ-облучение, при ее неэффективности могли быть включены в исследование.

В исследование не включали пациентов с другими формами псориаза (псориаз эритродермия,

пустулезный псориаз, каплевидный псориаз и т.д.) или имеющих иные патологические изменения кожи (например, экзема), затрудняющие оценку результатов лечения. Пациентов, ранее применявших моноклональные антитела против ИЛ-17 или его рецептора или получавших более 1 препарата моноклональных антител / их фрагментов, не включали в исследование. В других случаях терапия моноклональными антителами отменялась минимум за 12 недель, системная терапия и фототерапия — за 4 недели, препараты местного применения — за 2 недели до подписания информированного согласия. Пациентам было предоставлено достаточно времени на принятие решения, были даны ответы на их вопросы, и получено добровольное согласие на участие в исследовании.

На скрининге пациентам проводили рентгенографию органов грудной клетки и лабораторный тест на туберкулез (диаскинтест, или квантифероновый тест, или T-spot). При получении сомнительного результата теста пациентов направляли на консультацию к фтизиатру, и при отсутствии туберкулеза они могли быть включены в исследование.

Условия проведения

Исследование проводится в 24 исследовательских центрах на территории Российской Федерации и Республики Беларусь.

Продолжительность исследования

Набор пациентов осуществлялся с января по май 2018 г. Общая запланированная продолжительность исследования — около 3 лет.

Описание медицинского вмешательства

На протяжении первых 3 недель исследования (период индукции), в зависимости от группы, пациенты получали еженедельные подкожные введения нетакимаба в дозе 120 мг (2 инъекции нетакимаба, 60 мг/мл) или плацебо (2 инъекции по 1 мл каждая). Затем пациенты *первой группы (BCD-085 Q2W)* получали препарат в дозе 120 мг на 4, 6, 8 и 10-й неделях (каждые 2 недели). Пациенты *второй группы (BCD-085 Q4W)* получали препарат в той же дозе 1 раз в 4 недели, т.е. на неделях 6 и 10, а на неделях 4 и 8 им вводили плацебо с целью маскирования терапии. Пациентам группы Плацебо вводили соответствующие подкожные инъекции на 4, 6, 8 и 10-й неделях.

После проведения оценки эффективности терапии на 12-й неделе группы переводились на активную терапию (120 мг нетакимаба раз в 4 недели), которую получали открыто. При этом в группе Плацебо пациентам на протяжении первых 3 недель нетакимаб вводили еженедельно, а затем раз в 4 недели. Пациенты, не достигшие PASI 75 на 52-й неделе, досрочно исключались из исследования как не ответившие на терапию. Остальные пациенты продолжили участие в продленном периоде с сохранением той же схемы и дозы терапии.

Исходы исследования

Основной исход исследования:

Основной конечной точкой данного исследования была оценка доли пациентов, достигших PASI 75 на неделе 12. Полученные результаты были детально описаны ранее [3].

Дополнительные исходы исследования:

В рамках данной статьи мы представляем результаты оценки долгосрочной эффективности и безопасности нетакимаба через 2 года терапии.

Анализ в подгруппах

Анализ эффективности за 2 года терапии нетакимабом выполняли для пациентов ИТТ- и РР-популяций. В популяцию ИТТ включались данные всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу нетакимаба (N = 212), а в РР — только тех, для которых на каждом визите, заявленном протоколом, были получены соответствующие данные (N = 147). Анализ безопасности представлен для популяции ИТТ (N = 212).

Методы регистрации исходов

Оценку эффективности проводили на основании доли пациентов, достигших 75, 90 и 100% улучшения индекса PASI; доли пациентов, достигших sPGA 0–1 / sPGA 0 и DLQI 0–1. Качество жизни оценивали по изменению балла DLQI по сравнению с исходными данными. Кроме того, учитывали изменение от исходных значений индекса NAPS1 и выраженности зуда по визуальной аналоговой шкале (0–100 мм). Оценка безопасности основывалась на учете нежелательных явлений (НЯ), результатах физического осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. Дополнительно оценивали долю пациентов, у которых обнаруживались связывающие и/или нейтрализующие антитела к препарату.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами GCP и принципами Хельсинкской декларации и проводится на основании разрешений Министерств здравоохранения Российской Федерации № 616 от 28.11.2017 и Республики Беларусь № 01-11-14/1368 от 05.02.2018. Также протокол клинического исследования и поправка к нему были одобрены без замечаний Советом по этике Российской Федерации (выписки из протоколов № 158 от 07.11.2012 и № 183 от 18.12.2018) и этическими комитетами всех участвующих центров.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки:

В данном исследовании проводилась проверка трех гипотез: двух гипотез превосходства исследуемого препарата над плацебо (при введении 1 раз в 2 или 4 недели) и гипотезу наименьшей эффективности обоих режимов введения нетакимаба. В качестве критерия эффективности терапии при расчете размера выборки использовали частоту достижения PASI 75 к 12-й неделе исследования в каждой группе.

Все гипотезы проверяли при следующих условиях: ошибка первого рода — 5% ($\alpha = 0,05$), ошибка второго рода — 20% ($\beta = 0,2$), мощность — 80%. Размер выборки рассчитывали на основании метода, описанного Chow Sh.-Ch. с соавт. [4], при использовании данных об эффективности иксекизумаба у пациентов со среднетяжелым или тяжелым бляшечным псориазом [5]. Граница превосходства исследуемого препарата в разных режимах применения над плацебо была принята равной 0. Граница наименьшей эффективности нетакимаба в исследуемых режимах составила –20,38%. С учетом возможного 10% выбывания в исследование необходимо было включить 213 пациентов.

Методы статистического анализа данных:

Для статистического анализа использовался пакет программ SAS® (SAS Institute Inc., NC, USA), для проверки результатов анализа эффективности дополнительно применялся свободный язык программирования R. Описательная статистика для количественных данных представлена средним значением, стандартным отклонением, медианой, первым (Q1) и третьим (Q3) квартилями. Частотные показатели представлены числом и долей пациентов. Сравнение частот проводилось с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было рандомизировано 213 пациентов: 85 — получали нетакимаб 1 раз в 2 недели (группа BCD-085 Q2W); 84 — 1 раз в 4 недели (группа BCD-085 Q4W) и 44 пациента — плацебо. В группе Плацебо количество пациентов, ранее получавших терапию метотрексатом, было в 2,2 и 1,5 раза больше, чем в группах BCD-085 Q2W и BCD-085 Q4W соответственно. Данное различие не могло повлиять на результаты клинического исследования, так как у всех пациентов метотрексат отменялся за 4 недели до включения. В остальной группы были сопоставимы по демографическим признакам и исходным характеристикам заболевания (табл. 1).

Основной период исследования (недели 0–54) завершил 201 пациент, 190 пациентов закончили 2 года терапии (рис. 1).

У 131 пациента (61,5%) отмечалось поражение ногтевых пластин: у 49 пациентов (57,6%) из группы BCD-085 Q2W; у 57 (67,9%) — из группы BCD-085 Q4W и у 27 (61,4%) — получавших плацебо. Также у 15 включенных пациентов (7,0%) был диагностирован псориатический артрит: у 6 (7,1%), 7 (8,3%) и 2 (4,5%) пациентов соответственно.

Основные результаты исследования

PASI 75 к 12-й неделе исследования достигли 77,65 и 83,33% пациентов из групп исследуемого препарата (BCD-085 Q2W и BCD-085 Q4W соответственно) и ни один пациент из группы Плацебо. Было доказано, что оба режима превосходят по эффективности плацебо. При этом применение более редкого режима введения (1 раз в 4 недели) было не менее эффективно, чем введение нетакимаба 1 раз в 2 недели. Полученные результаты были детально описаны ранее [3].

Дополнительные результаты исследования

Анализ сохранения ответа на длительную терапию нетакимабом проводили в популяциях ИТТ и РР.

В популяции ИТТ достижение PASI 75/90/100 через год после терапии составило 88,7/74,5/56,6%, ко второму году терапии эти показатели составили 69,3/58,0/40,6%. Так как второй год терапии пришелся на 2020 год, когда была объявлена пандемия COVID-19 и получение данных по эффективности было затруднено, дополнительно проводили анализ достижения данных параметров у пациентов, не пропустивших ни одного визита оценки эффективности (РР-популяция). В популяции РР достижение PASI 75/90/100 через год после терапии составило 100/85,0/66,0%, ко второму году терапии эти показатели составили 93,2/78,2/53,1% (рис. 2а).

Таблица 1. Демографические данные и исходные характеристики основного заболевания ($N = 213$)
Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics ($N = 213$)

Параметры	Группы		
	BCD-085 Q2W ($n = 85$)	BCD-085 Q4W ($n = 84$)	Плацебо ($n = 44$)
Возраст, лет*	42,9 ± 11,3	42,7 ± 12,3	42,2 ± 13,4
Мужчины, n (%)	63 (74,1)	58 (69,1)	35 (79,6)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² *	28,6 ± 5,7	29,0 ± 5,1	27,9 ± 5,6
Длительность заболевания, мес.*	139,2 ± 122,9	122,8 ± 99,6	134,8 ± 123,6
Степень тяжести и распространенности псориаза (PASI), балл*	22,3 ± 11,1	22,1 ± 10,0	24,3 ± 11,2
Площадь пораженной псориазом кожи (BSA), %*	29,6 ± 19,3	29,2 ± 17,7	31,3 ± 21,5
Оценка тяжести псориаза по шкале sPGA, балл*	3,5 ± 0,6	3,6 ± 0,6	3,7 ± 0,7
Оценка выраженности зуда пациентом по ВАШ, мм*	46,3 ± 28,0	47,0 ± 26,4	47,6 ± 28,0
Оценка дерматологического индекса качества жизни пациентом (DLQI), балл*	14,0 ± 7,4	13,5 ± 6,6	14,5 ± 7,8
Оценка состояния ногтевых пластин (NAPSI), балл**	7 [0–29]	14 [2–28]	14 [0–37]
Предшествующая терапия, n (%)			
Фототерапия	47 (55,3)	50 (59,5)	30 (68,2)
Глюкокортикоиды	23 (27,1)	32 (38,1)	16 (36,4)
Системная терапия моноклональными антителами и ингибиторами янус-киназ	5 (5,9)	6 (7,1)	1 (2,3)
Другая системная терапия	24 (28,2)	34 (40,5)	22 (50,0)

Примечание. * — $M \pm SD$; ** — $Me [Q1; Q3]$.

Показателей «чистая» и «почти чистая» кожа по шкале sPGA (0–1 балл) через год после терапии достигли 81,1% в популяции ИТТ и 92,5% в популяции РР. Ко второму году терапии данный показатель сохранялся у 60,8 и 81,6% пациентов в популяции ИТТ и РР соответственно. При этом полный регресс высыпаний (sPGA 0) через год терапии отмечали у 57,5 и 66,7%, а через 2 года эффект сохранялся у 41,0 и 53,7% пациентов из популяции ИТТ и РР соответственно (рис. 2б).

Применение натакамаба приводило к устойчивому повышению качества жизни пациентов. Среднее изменение балла DLQI по сравнению со скринингом к первому году терапии составляло около 12 баллов, т.е. заболевание или не оказывало влияния на качество жизни пациентов, или это влияние было незначительным. Тот же уровень изменения в абсолютных показателях сохранялся вплоть до второго года терапии. Аналогичные результаты были получены в отношении интенсивности зуда, отмечаемого пациентами на визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В среднем изменение интенсивности по ВАШ в сравнении со скринингом составило около –40 мм к концу первого года и оставалось стабильным до конца второго года терапии. С учетом того, что на скрининге у пациентов всех групп интенсивность зуда была около 50 мм по ВАШ, сокращение на 40 мм указывает на снижение интенсивности как минимум с умеренного до слабого (рис. 2в и г).

Следует также отметить, что среднее изменение балла NAPSI на протяжении 2 лет терапии в обеих популяциях составило –20 баллов, что с учетом исходных значений свидетельствует о значительном сокращении зоны поражения ногтевых пластин, вплоть до полного исчезновения признака (рис. 3).

Нежелательные явления

В течение 2 лет терапии у натакамаба сохранялся благоприятный профиль безопасности (табл. 2). Чаще всего сообщалось о следующих НЯ: нейтропения, повышение уровня холестерина в крови, инфекция верхних дыхательных путей, гипергликемия, гипербилирубинемия. Большинство НЯ было слабой или средней степени выраженности. Летальные исходы отсутствовали.

За 2 года терапии для 7 пациентов сообщалось о положительном результате исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*. Однако ни у одного пациента в последующем диагноз туберкулеза не подтвердился. Зарегистрировано 3 непредвиденные серьезные нежелательные реакции: рожистое воспаление, язвенный колит и интерстициальная болезнь легких.

На протяжении 2 лет терапии у 2 пациентов (1%) однократно сообщалось об образовании связывающих антител (САТ). САТ были транзиторными и не приводи-

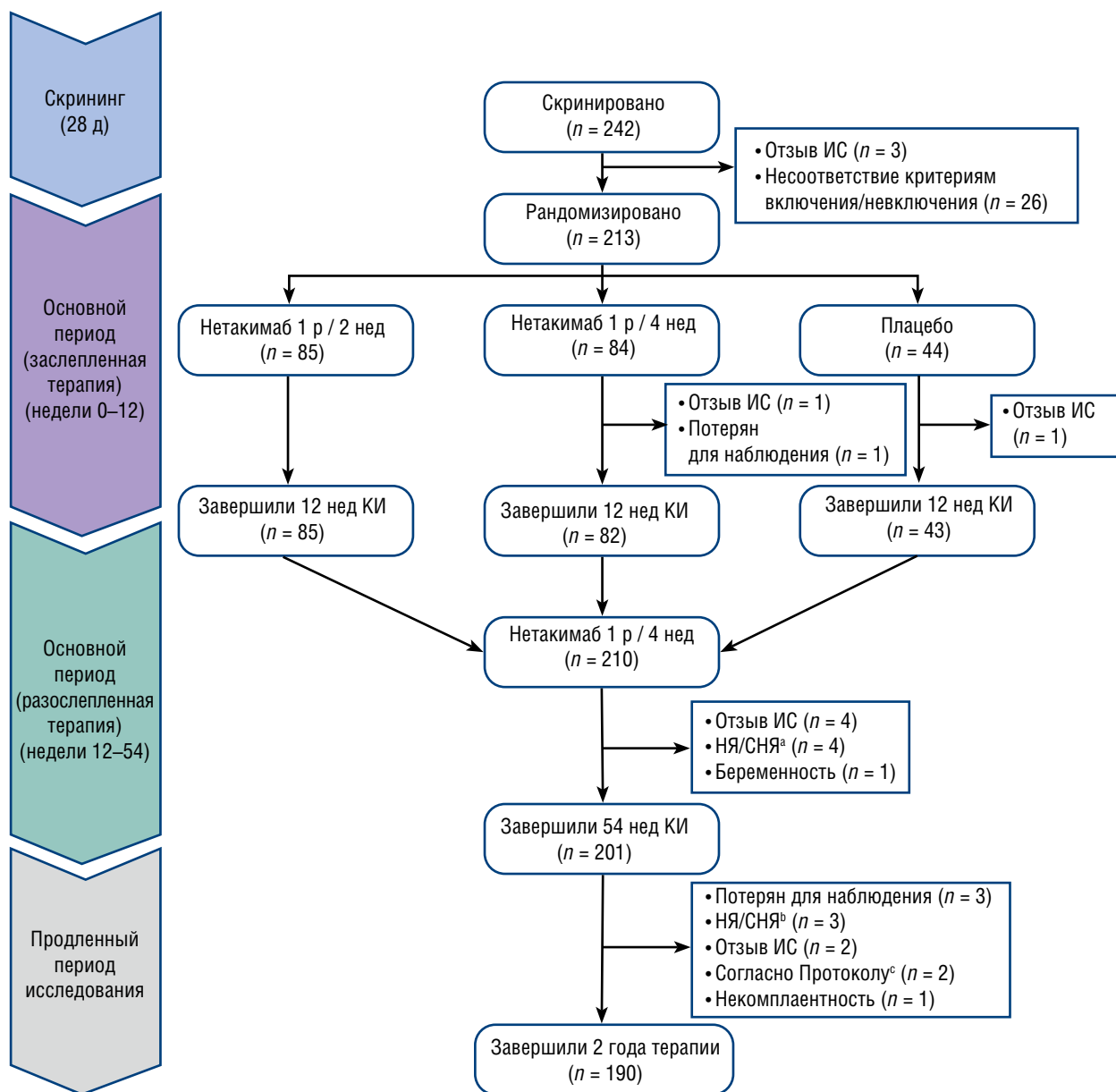


Рис. 1. Распределение пациентов в ходе исследования BCD-085-7/PLANETA: *a* — НЯ/СНЯ, приведшие к досрочному завершению КИ (MedDRA v. 24.0): положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* ($n = 3$), сахарный диабет 2-го типа + сосудистый коллапс ($n = 1$); *b* — НЯ/СНЯ, приведшие к досрочному завершению КИ (MedDRA v. 24.0): колит язвенный ($n = 1$), положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* ($n = 1$), интерстициальная болезнь легких + осложненные процедуры со стороны дыхательной системы ($n = 1$); *c* — пациенты, не достигшие PASI 75

Fig. 1. Subject Disposition in BCD-085-7/PLANETA Study: *a* — AEs/SAEs leading to discontinuation (MedDRA v. 24.0): *Mycobacterium tuberculosis* complex test positive ($n = 3$), type 2 diabetes mellitus + circulatory collapse ($n = 1$); *b* — AEs/SAEs leading to discontinuation (MedDRA v. 24.0): colitis ulcerative ($n = 1$), *Mycobacterium tuberculosis* complex test positive ($n = 1$), interstitial lung disease + respiratory tract procedural complication ($n = 1$); *c* — Subjects did not achieved PASI 75

ли к снижению эффективности. Антител, обладающих нейтрализующей активностью, обнаружено не было.

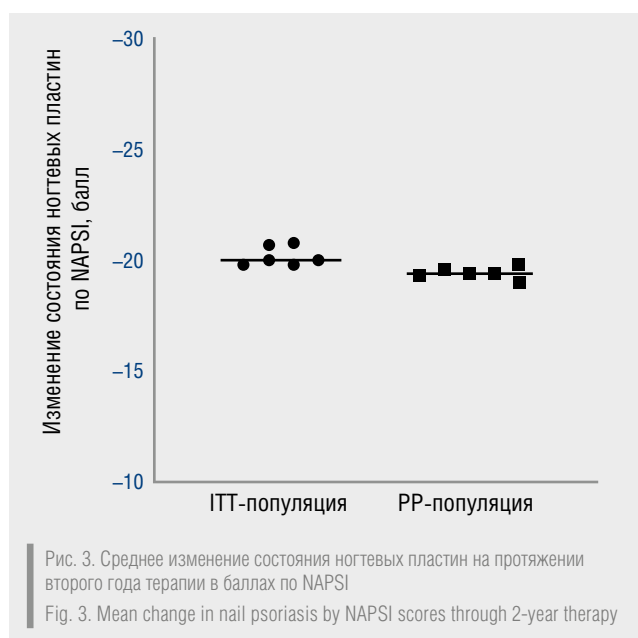
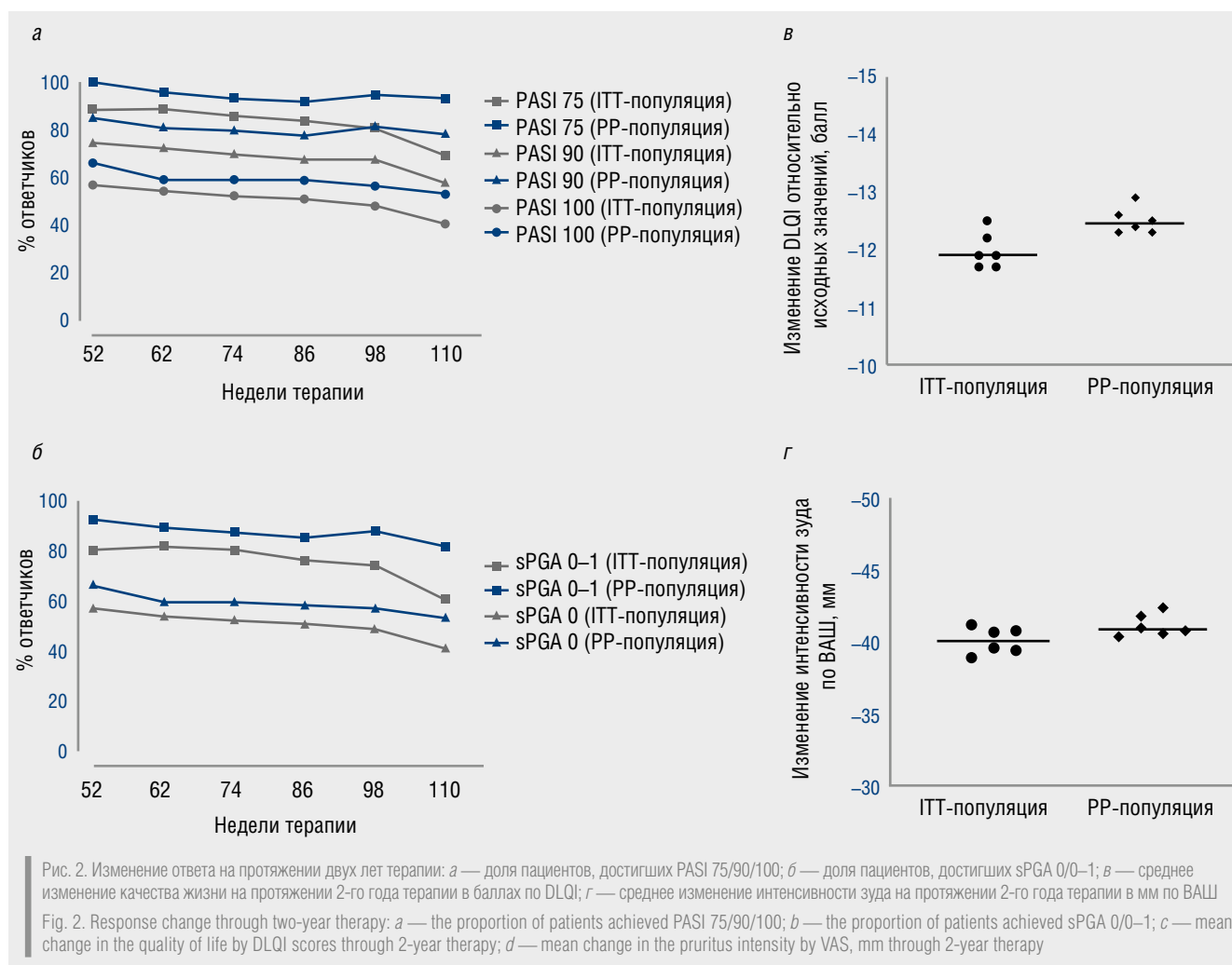
Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования указывают на сохранение эффективности нетакимаба на протяжении 2 лет терапии. Показано поддержание высокого качества жизни больных псориазом. Длительная терапия не приводила к повышению иммуногенности. Профиль безопасности оставался благоприятным.

Обсуждение основного результата исследования

Целью настоящего исследования было не только доказать наличие высокой краткосрочной эффективности нетакимаба, но и показать сохранение этого ответа при длительной терапии. До начала терапии псориазические поражения у пациентов в среднем занимали до трети поверхности тела, средний балл по PASI был выше 22, качество жизни было низким (среднее DLQI = 14,0; 13,5 и 14,5 балла в зависимости от группы) (табл. 1).



Около 90% пациентов, получивших хотя бы одну дозу нетакимаба (89,6%; 190 из 212), продолжали лечение в течение 2 лет. Показано, что большинство пациентов, достигших выраженного клинического ответа (PASI 75), сохраняли его на протяжении 2 лет.

В 2020 г. было объявлено о пандемии COVID-19, в связи с чем были введены карантинные мероприятия. Эти меры во многом оказали неблагоприятное влияние на проведение клинических исследований, а именно на получение данных эффективности и безопасности [6, 7].

Из-за пропущенных визитов у многих пациентов невозможно было провести оценку эффективности к концу второго года терапии, что, возможно, привело к искажению результатов эффективности. Для минимизации влияния пропусков, связанных с карантинными мероприятиями, был проведен субанализ эффективности на данных пациентов, не пропустивших ни одного визита в период пандемии (популяция PP).

На фоне двухлетней терапии нетакимабом полная ремиссия псориаза (PASI 100, sPGA 0) сохранялась у более 50% пациентов, вошедших в популяцию PP, а бо-

Таблица 2. Профиль безопасности за 2 года терапии нетакимабом
Table 2. Netakimab Safety Profile through 2 Year Therapy

Показатель	Популяция-ITT (N = 212), n (%)
Доля больных, у которых отмечалось развитие НЯ	119 (56,1)
Доля больных, у которых отмечалось развитие НЯ 3–4-й степени токсичности	32 (15,1)
Доля больных, у которых отмечалось развитие СНЯ	13 (6,1)
<i>Наиболее частые нежелательные явления:</i>	
Нейтропения	21 (9,9)
Повышение уровня холестерина в крови	19 (9,0)
Инфекция верхних дыхательных путей	17 (8,0)
Гипергликемия	17 (8,0)
Гипербилирубинемия	17 (8,0)
<i>НЯ особого интереса:</i>	
Положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7 (3,3)
Рожистое воспаление	1 (0,5)
Колит язвенный	1 (0,5)
Интерстициальная болезнь легких	1 (0,5)

более 70% — сохранили частичную ремиссию (PASI 90, sPGA 0-1). При этом, вне зависимости от пропусков визитов, в течение 2 лет отмечали сохранение положительного влияния нетакимаба на качество жизни пациентов, сокращение зоны поражения ногтевых пластин и интенсивности зуда.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение нетакимаба остается эффективным на протяжении 2 лет терапии. Схожие результаты долгосрочной эффективности были опубликованы для секукинумаба и иксекизумаба [8, 9].

На протяжении второго года терапии было зарегистрировано 3 НЯ, не соответствующие ранее имеющейся информации о безопасности нетакимаба: рожистое воспаление, язвенный колит и интерстициальная болезнь легких. О развитии язвенного колита и рожистого воспаления, однако, сообщалось при применении других моноклональных антител против ИЛ-17 (секукинумаб и иксекизумаб), что связано с ингибированием ИЛ-17 [10–13]. О развитии интерстициальной болезни легких при применении ингибиторов ИЛ-17 ранее не сообщалось. Однако, согласно литературным данным, ее развитие может быть связано с течением основного заболевания (псориаз) [14]. На всем протяжении терапии иммуногенность нетакимаба оставалась низкой. Таким

образом, к концу второго года терапии профиль безопасности нетакимаба остается благоприятным.

Ограничения исследования

Пандемия COVID-19 и действия, направленные на ее ограничение, оказали негативное влияние на сбор данных по эффективности в настоящем исследовании и могли привести к некоторому занижению полученных результатов. Необходимо дальнейшее исследование долгосрочной эффективности и безопасности в рамках данного исследования.

Заключение

В настоящем исследовании было показано, что терапия нетакимабом в дозе 120 мг остается эффективной у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом на протяжении 2 лет и обеспечивает высокое качество жизни. Иммуногенность препарата оставалась низкой, образующиеся антитела не обладали нейтрализующей активностью и не оказывали влияния на эффективность. Профиль безопасности при применении нетакимаба в течение 2 лет остается благоприятным. Полученные результаты могут определять выбор препарата для проведения долгосрочной терапии. ■

Литература/References

1. Radi G, Campanati A, Diotallevi F, Bianchelli T, Offidani A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Psoriasis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(1):7–31. doi: 10.2174/1389201021666200629150231
2. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006
3. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кохан М.М. и др. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(2):15–28 [Kubanov AA, Bakulev AL, Samcov AV, Kohan MM, et al. Netakimab — novyj ingibitor IL-17a: rezul'taty 12 nedel' klinicheskogo issledovaniya III fazy BCD-085-7/PLANETA u pacientov so srednetjazhelym i tjazhelym vul'garnym psoriazom. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(2):15–28. (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28
4. Chow SC, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. Boca Raton: Taylor & Francis. 2008. P. 449.
5. Farahnik B, Beroukhim K, Zhu TH, Abrouk M, Nakamura M, Singh 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
6. Плотников С.И. Ограничение прав и свобод граждан в период распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19): проблемы теории и практики. *Скиф. Вопросы студенческой науки*. 2020;6(46):265–270 [Plotnikov SI. Ogranichenie prav i svobod grazhdan v period rasprostraneniya novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19): problemy teorii i praktiki. *Skif. Voprosy studentcheskoj nauki*. 2020;6(46):265–270. (In Russ.)]
7. Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. 2021. <https://www.fda.gov/media/136238/download>
8. Bissonnette R, Luger T, Taçi D, Toth D, Messina I, You R, et al. Secukinumab sustains good efficacy and favourable safety in moderate-to-severe psoriasis after up to 3 years of treatment: results from a double-blind extension study. *BJD*. 2017;177:1033–1042. doi: 10.1111/bjd.15706
9. Zachariae C, Gordon K, Kimball AB, Lebwohl M, Blauvelt A, Leonardi C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab over 4 years of open-label treatment in a phase 2 study in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):294–301.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.047
10. Papp KA, Bachelez H, Blauvelt A, Winthrop KL, Romiti R, Ohtsuki M, et al. Infections from seven clinical trials of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):1537–1551. doi: 10.1111/bjd.15723
11. Pantoja Zarza L, Díez Morrondo C. Facial Erysipelas After Secukinumab Therapy. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(5 Pt 2):431–432. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.07.012
12. Philipose J, Ahmed M, Idiculla PS, Mulrooney SM, Gumaste VV. Severe de novo Ulcerative Colitis following Ixekizumab Therapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;12(3):617–621. doi: 10.1159/000493922
13. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, Reich K, Deodhar AA, McInnes IB, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):473–479. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214273
14. Ishikawa G, Dua S, Mathur A, Acquah SO, Salvatore M, Beasley MB, et al. Concomitant Interstitial Lung Disease with Psoriasis. *Can Respir J*. 2019;2019:5919304. doi: 10.1155/2019/5919304

Участие авторов: все указанные авторы соответствуют критериям, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), несут ответственность за целостность публикации и дали согласие на публикацию данной версии. Концепция, методология и дизайн — А.Н. Никифорова, А.В. Артемьева, А.В. Зинкина-Орихан; сбор, анализ и интерпретация данных — А.Л. Бакулев, А.В. Самцов, Е.В. Соколовский, М.М. Кохан, М.М. Хобейш, В.П. Хайрутдинов, А.Э. Каримова, О.Ю. Олисова, Д.В. Игнатъев, А.В. Артемьева, А.В. Зинкина-Орихан, А.Н. Никифорова; написание — подготовка оригинальной статьи: А.Н. Никифорова, А.В. Артемьева, А.В. Зинкина-Орихан; написание статьи, рецензирование и редактирование — А.Л. Бакулев, А.В. Самцов, Е.В. Соколовский, М.М. Кохан, М.М. Хобейш, В.П. Хайрутдинов, А.Э. Каримова, О.Ю. Олисова.

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. The concept, methodology and design — Aleksandra N. Nikiforova, Antonina V. Artemeva, Arina V. Zinkina-Orikhan; capturing, analysis and design — Andrey L. Bakulev, Alexey V. Samtsov, Evgeny V. Sokolovskiy, Muza M. Kokhan, Marianna M. Khobeish, Vladislav R. Khairutdinov, Arfeniya E. Karamova, Olga Y. Oliyova, Dmitry V. Ignatiev, Antonina V. Artemeva, Arina V. Zinkina-Orikhan, Aleksandra N. Nikiforova; writing — preparing the original article: Aleksandra N. Nikiforova, Antonina V. Artemeva, Arina V. Zinkina-Orikhan; writing the article, reviewing and editing — Andrey L. Bakulev, Alexey V. Samtsov, Evgeny V. Sokolovskiy, Muza M. Kokhan, Marianna M. Khobeish, Vladislav R. Khairutdinov, Arfeniya E. Karamova, Olga Y. Oliyova.

Выражение признательности: авторы выражают признательность всем исследователям и их командам, принимающим участие в клиническом исследовании BCD-085-7/PLANETA, а также отделу биостатистики ЗАО «БИОКАД», выполнившему анализ результатов к данной статье.

Acknowledgments: the authors express their gratitude research people participating in a clinical trial BCD-085-7/PLANETA, and also biostatistic department JSC BIOCAD who performed the analysis of the results for this article.

Конфликт интересов: А.Л. Бакулев получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санofi» (Sanofi), «ЮСБ» и «Зелдис Фарма» (Zeldis Pfarma) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях. А.В. Самцов получал гонорары консультанта/спикера от компаний «Селджен» (Celgene), «Гленмарк» (Glenmark), «Ядран» (Jadran) и ЗАО «БИОКАД», «Лилли» (Eli Lilly), «Новартис» (Novartis), «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях. Е.В. Соколовский получал гонорары консультанта/спикера от компаний «Акрихин», «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Астеллас» (Astellas), «Авен» (Avene), «Байер» (Bayer), «Белупо» (Belupo), «Биодерма» (Bioderma), «Селджен» (Celgene), «Галдерма» (Galderma), «Гленмарк» (Glenmark), «GSK», «Янссен», ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма» (Leo Pharma), «Л'Ореаль» (L'Oreal), «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Ла Рош-Позэ» (La Roch-Posay), «Санofi» (Sanofi), «Зелдис Фарма» (Zeldis Pfarma), «Виши» (Vichy), «Урьяж» (Uriage) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях. М.М. Кохан получал гонорары консультанта/спикера от компаний «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer) и «Санofi» (Sanofi) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях. М.М. Хобейш получала гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санofi» (Sanofi), «ЮСБ» и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях. В.Р. Хайрудинов получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Белупо» (Belupo), «Босналек» (Bosnalec), «Селджен» (Celgene), «Гленмарк» (Glenmark), «Ядран» (JGL), «Янссен» (Janssen), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санofi» (Sanofi) и «Сан Фарма» (Sun Pharma) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях. О.Ю. Олисова получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Новартис» (Novartis), «Лилли» (Eli Lilly), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Галдерма» (Galderma), «Ядран» (JGL), «Пфайзер» (Pfizer), «Акрихин», «ЭббВи» (AbbVie), «Селджен» (Celgene), «Амджен» (Amgen), «Байер» (Bayer) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях. Д.В. Игнатъев получал гонорары консультанта/спикера от компаний «Лилли» (Eli Lilly), ЗАО «БИОКАД», ООО «ФАРМАПАРК» и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях. А.Н. Никифорова, А.В. Артемьева и А.В. Зинкина-Орихан являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

Conflict of interest: 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, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB Pharma and Zeldis Pfarma. Alexey V. Samtsov has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Celgene, Glenmark, Jadran и JSC BIOCAD, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amgen. Evgeny V. Sokolovskiy has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Akrihkhin, AbbVie, Amgen, Astellas, Avene, Bayer, Belupo, Bioderma, Celgene, Galderma, Glenmark, GSK, Janssen, JSC BIOCAD, Leo Pharma, L'Oreal, Eli Lilly, MSD, Novartis, La Roch-Posay, Sanofi, Zeldis Pfarma, Vichy, Uriage. Muza M. Kokhan has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, Leo Pharma, Eli Lilly, Novartis, Pfizer and Sanofi. Marianna M. Khobeish 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, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB Pharma. Vladislav R. Khairutdinov has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Belupo, Bosnalec, Celgene, Glenmark, JGL, Janssen, JSC BIOCAD, Leo Pharma, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi и Sun Pharma. Olga Y. Ollisova has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Novartis, Eli Lilly, JSC BIOCAD, Leo Pharma, Galderma, JGL, Pfizer, Akrihkhin, AbbVie, Celgene, Amgen, Bayer. Dmitry V. Ignatiev has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Eli Lilly, JSC BIOCAD, Pharmapark. Aleksandra N. Nikiforova, Antonina V. Artemeva и Arina V. Zinkina-Orikhan are JSC BIOCAD employees.

Информация об авторах

***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

***Никифорова Александра Николаевна** — к.б.н.; адрес: Россия, 191011, г. Санкт-Петербург, ул. Итальянская, д. 17; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3879-7495>; eLibrary SPIN: 9327-5500; e-mail: nikiforovaan@biocad.ru

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamstov@mail.ru

Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; 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

Хобейш Марианна Михайловна — к.м.н., доцент; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>; eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: alex@cnikvi.ru

Хайрудинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric@mail.ru

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

Игнатъев Дмитрий Владимирович — ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8751-3965>; eLibrary SPIN: 6743-7960; email: dmitrywork@list.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>; e-mail: zinkina@biocad.ru

Information about the authors

***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

***Aleksandra N. Nikiforova** — Cand. Sci. (Biol.); address: 17 Italiyskaya street, 191011, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3879-7495>; eLibrary SPIN: 9327-5500; e-mail: nikiforovaan@biocad.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/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

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

Marianna M. Khobeish — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>; eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: alex@cnikvi.ru

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

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

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

Dmitry V. Ignatiev — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8751-3965>; eLibrary SPIN: 6743-7960; email: dmitrywork@list.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>; e-mail: zinkina@biocad.ru

Статья поступила в редакцию: 04.02.2022

Принята к публикации: 15.03.2022

Дата публикации: 15.04.2022

Submitted: 04.02.2022

Accepted: 15.03.2022

Published: 15.04.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1319>

Эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с CD30-позитивными лимфопролиферативными заболеваниями кожи: результаты первого проспективного исследования в Российской Федерации**

© Белоусова И.Э.^{1*}, Горенкова Л.Г.², Кравченко С.К.², Ковригина А.М.², Лепик Е.Е.³, Шнейдер Т.В.⁴

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Национальный медицинский исследовательский центр гематологии
125167, Россия, г. Москва, Новый Зыковский пр., д. 4

³ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12

⁴ Ленинградская областная клиническая больница № 1
195267, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45, корп. 2

Обоснование. Первичные кожные лимфомы являются второй по частоте встречаемости группой экстранодальных лимфом. В отличие от нодальных лимфом, где доминируют В-клеточные пролиферации, первичные Т-клеточные лимфомы кожи составляют 65–75% всех кожных лимфом. Среди Т-клеточных лимфом кожи около 50% случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), второе место по частоте встречаемости занимают CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30 + ЛПЗ), около 10% составляют редкие нозологические формы, такие как первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная, синдром Сезари (СС) и др.

При лечении пациентов с ГМ/СС около 30% больных оказываются резистентными к различным видам терапии, особенно на поздних стадиях. Проблемой лечения CD30+ ЛПЗ является внекожная диссеминация при первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфоме (пк-АКК), рецидивирующее течение при лимфоматоидном папулезе (ЛиП). Данные особенности кожных лимфом диктуют необходимость поиска новых возможностей терапии.

Согласно результатам международного рандомизированного исследования ALCANZA, брентуксимаб ведотин показал высокую эффективность в лечении CD30-позитивных Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний кожи.

Цель исследования. Оценить эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами в группе неблагоприятного прогноза, получивших как минимум одну линию системной терапии.

Методы. В исследование включен 21 пациент: 16 мужчин и 5 женщин. У 8 пациентов верифицирован диагноз ГМ, у 5 — синдром Сезари, у 6 больных — кожные CD30+ ЛПЗ (5 — к-АККЛ, 1 — ЛиП), у 2 — первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. Диагноз Т-клеточной лимфомы кожи был верифицирован на основании анамнеза заболевания, характера кожных поражений, гистологического, иммуногистохимического, в ряде случаев — и молекулярно-генетического исследований (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата кожи.

Результаты. Среди больных с ГМ/СС у 12 из 13 диагностированы поздние стадии заболевания. Внекожное поражение диагностировано в 57% случаев. Медиана линий предшествующей терапии составила 3 (от 1 до 8 видов лечения). Общий ответ на лечение достигнут в 91% (у 19 из 21 больного), из них в 53% случаев получена полная ремиссия заболевания, в 31% — очень хорошая частичная ремиссия и в 16% — частичная ремиссия. У двух пациентов отмечено прогрессирование заболевания (после 1-го и 4-го циклов). У части пациентов в частичной ремиссии после терапии брентуксимаб ведотином проводилось дополнительное лечение (лучевая терапия, препараты интерферона альфа, курсы системной терапии), что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ. Из 19 ответивших на лечение пациентов у двух диагностирован ранний рецидив. Таким образом, у 89% больных сохраняется стойкий общий противоопухолевый ответ (медиана наблюдения 10 месяцев).

Заключение. В группе пациентов с поздними стадиями заболевания, неэффективностью к нескольким линиям терапии применение таргетной терапии брентуксимаб ведотином позволило достичь высоких результатов лечения.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, первичные Т-клеточные лимфомы кожи, грибовидный микоз, лимфоматоидный папулез, таргетная терапия.

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке фармацевтической компании «Такеда».

Для цитирования: Белоусова И.Э., Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Лепик Е.Е., Шнейдер Т.В.

Эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с CD30-позитивными лимфопролиферативными заболеваниями кожи: результаты первого проспективного исследования в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):53–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1319>



Efficacy of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive lymphoproliferative skin diseases: results of the first prospective study in the Russian Federation

© Irena E. Belousova^{1*}, Liliya G. Gorenkova², Sergei K. Kravchenko², Alla M. Kovrigina², Elena E. Lepik³, Tatiana V. Shneyder⁴

¹ Kirov Military Medical Academy
Acad. Lebedeva str., 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

² Hematology Research Center
Novij Zykovskij Proezd, 4, 125167, Moscow, Russia

³ Gorbacheva Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
Rentgen str., 12, 197022, Saint Petersburg, Russia

⁴ Regional Clinical Hospital No. 1
Lunacharskogo pr., 45, bldg 2, 195267, Saint Petersburg, Russia

Background. Primary cutaneous lymphomas are the second most common group of extranodal lymphomas. Unlike nodal lymphomas, where B-cell proliferations dominate, primary cutaneous T-cell lymphomas account for 65–75% of all cutaneous lymphomas. Among T-cell lymphomas of the skin, about 50% of cases are mycosis fungoides (MF), the second place in frequency of occurrence is occupied by CD30-positive lymphoproliferative skin diseases (CD30 LPD), about 10% are rare nosological forms, such as primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified, Sezari syndrome (SS), etc. During the initiating treatment of patients with MF and Sézary syndrome (SS), carried out on the territory of the Russian Federation, for about 30% of patients are resistant to various therapeutic effects, especially in the later stages. The problem of the treatment of CD30+ LPD is extracutaneous dissemination in case of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL), steadily relapsing course of lymphomatoid papulosis (LyP) without symptom-free intervals. These characteristics of the therapy of cutaneous lymphomas demand for the need to search for new treatment options. Brentuximab vedotin, according to the results of the international randomized ALCANZA trial, has shown high efficiency in the treatment of cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases.

Aim. To evaluate the efficacy of brentuximab vedotin application in patients with cutaneous T-cell lymphomas in adverse risk group received at least one line of systemic therapy.

Materials and methods. The study included 21 patients: 16 men and 5 women. The diagnosis of MF was verified in 8 patients, SS — in 5 patients, cutaneous CD30+ LPD — in 6 patients (5 patients — pcALCL, 1 patient — LyP) and a primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified in 2 patients. The diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma was verified on the basis of the anamnesis of the disease, on the character of cutaneous lesions, on histological, immunohistochemical and in some cases on molecular genetic testing of the skin biopsy (the assessment of T-cell receptor gene rearrangement).

Results. The late stages of the disease were diagnosed in 12 of 13 patients with MF/SS. Extracutaneous lesions were diagnosed in 57% of cases. The median of prior lines therapy was 3 (1–8 variants of treatment). The overall response to the treatment was achieved in 91% of cases (in 19 of 21 patients): the complete remission was obtained in 53% of cases, very good partial remission — in 31% of cases and partial remission — in 16% of cases. The progression of the disease was determined in 2 patients (after the first and fourth cycles). Some patients with partial remission as a result of therapy using brentuximab vedotin had the additional therapy (radiation therapy, interferon α , the cycles of systemic therapy) and these acts gave an option of achieving deeper antitumor response. The early relapse was diagnosed in 2 of 19 patients who had responded to the treatment. The treatment tolerability was acceptable, and the toxicity did not exceed the already known one described in earlier studies. Thus, the stable overall antitumor response had been persisting in 89% of patients (the median of the observation was 10 months).

Conclusion. The use of targeted therapy with brentuximab vedotin gave an option of achieving high treatment results in group of patients with advanced stages of the disease and inefficiency of several lines of therapy.

Keywords: primary cutaneous T-cell lymphomas, targeted therapy, brentuximab vedotin, mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis.

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 article was published with the support of Takeda.

For citation: Belousova IE, Gorenkova LG, Kravchenko SK, Kovrigina AM, Lepik EE, Shneyder TV. Efficacy of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive lymphoproliferative skin diseases: results of the first prospective study in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(2):53–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1319>



Обоснование

Первичные кожные лимфомы являются второй по частоте встречаемости группой экстранодальных лимфом. В отличие от нодальных лимфом, где доминируют В-клеточные пролиферации, первичные Т-клеточные лимфомы кожи составляют 65–75% всех кожных лимфом с частотой встречаемости в среднем около 10,2 на миллион населения в год [1]. Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработали консенсусную классификацию кожных лимфом в 2005 г. [2], которая была обновлена в 2019 г. [3]. Среди Т-клеточных лимфом кожи около 50% случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), который относится к самым распространенным кожным лимфомам. Второе место по частоте встречаемости занимают CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30+ ЛПЗ), около 10% составляют редкие нозологические формы, такие как первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная, синдром Сезари (СС) и др.

Грибовидный микоз представляет собой первичную эпидермотропную Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся медленным постепенным прогрессированием пятен, бляшек и узлов и эпидермотропным (аднексотропным) инфильтратом из лимфоидных клеток преимущественно малых и средних размеров с церебриформными ядрами и фенотипом эффекторных клеток памяти. Диагноз устанавливают на основании сочетания клинико-anamnestических данных, гистологического и иммуногистохимического исследований и наличия клональной по генам гамма- или бета-цепи Т-клеточного рецептора в биоптате кожи [4].

К первичным кожным CD30+ лимфомам относятся два заболевания — лимфоматоидный папулез (ЛиП) и первичная кожная CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома (пк-АКЛ). ЛиП характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся множественных узелковых элементов, пролиферацией атипичных CD30+ лимфоидных клеток и благоприятным прогнозом без влияния на выживаемость. ЛиП в 20% случаев ассоциируется с развитием других лимфопролиферативных заболеваний (грибовидный микоз, кожная анапластическая лимфома, лимфогранулематоз) [3]. Однако лечение ЛиП не приводит к снижению риска развития вторичных опухолей [4]. Пк-АКЛ характеризуется быстро развивающимися узлами, чаще крупными (больше 2 см) и солитарными, пролиферацией крупных атипичных CD30+ лимфоидных клеток, относительно благоприятным прогнозом с развитием спонтанной ремиссии в 20–40% случаев с последующим частым рецидивированием. Внекожное распространение происходит в 10% случаев, преимущественно в регионарные лимфатические узлы [5].

Тактика лечения пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи зависит от стадии заболевания [6]. Согласно TNM классификации для ГМ/СС, 4 клинических стадии ГМ принято условно разделять на ранние (IA–IIA) и поздние (IIB–IVB). Наружные виды терапии применяются для лечения ранних стадий и включают топические кортикостероиды (ТКС), фототерапию и лучевую терапию. Роль наружной терапии для предотвращения прогрессирования кожных Т-клеточных лимфом в поздние стадии до конца не ясна, она применяется в основном в качестве паллиативного подхода, направленного

на улучшение качества жизни пациентов [7]. В настоящее время не существует конкретных алгоритмов терапии ранних стадий заболевания, лечение должно быть адаптировано в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов и профилем побочных эффектов. Zackheim и соавт. опубликовали проспективное исследование 79 пациентов с T1 или T2 стадиями ГМ, при этом большинство из них использовали ТКС класса 1 в основном два раза в день. Полная ремиссия была достигнута у 63%, частичная ремиссия — у 31% пациентов, при этом общая частота ответа составила 94% в группе T1, в группе пациентов с T2 — 25%, 57 и 82% соответственно. После прекращения терапии ТКС только 37% пациентов с T1 и 18% пациентов с T2 остались в полной ремиссии в течение среднего периода наблюдения 9 месяцев [8].

Фототерапия традиционно включает узкополное ультрафиолетовое облучение спектра В (UVB) и PUVA-терапию. Фототерапия используется в качестве монотерапии либо в качестве дополнения к системной терапии, во многих случаях демонстрируя эффективность, которая превосходит системные препараты. В литературе существует консенсус в отношении того, что узкополная UVB-терапия менее эффективна при меньшей продолжительности ремиссии по сравнению с PUVA-терапией, особенно при более толстых бляшках, но сравнительных исследований немного. Ретроспективное исследование с участием 95 пациентов с ГМ на ранних стадиях (IA, IB и IIA), получавших PUVA-терапию, и 19 пациентов, получавших UVB-терапию, показало, что UVB-терапия была столь же эффективна, как PUVA, с сопоставимыми показателями полной ремиссии — в 62,1 и 68,4% случаев и без существенной разницы по времени возникновения рецидивов через 11,5 и 14 месяцев для PUVA и UVB соответственно [9].

В соответствии с Российскими рекомендациями по лечению Т-клеточных лимфом кожи лучевая терапия используется на всех стадиях ГМ [4]. Локальная лучевая терапия чаще используется при локализованных бляшках и узлах, ее можно проводить в сочетании с другими терапевтическими методами, включая фототерапию, другими видами наружной терапии или вместе с системной терапией. Тотальное облучение кожи быстрыми электронами проводится у пациентов с распространенными высыпаниями и эритродермией. Согласованные рекомендации по лучевой терапии были опубликованы Международной группой по радиационной онкологии лимфом в 2015 г. [10]. Терапия поздних стадий ГМ требует, как правило, применения системных видов терапии.

Лечение CD30 + ЛПЗ ориентировано на количество и распространенность кожных высыпаний. Вариантами лечения являются хирургическое удаление, локальная лучевая терапия, применение низких доз метотрексата, узкополное ультрафиолетовое облучение спектра В, ПУВА-терапия, топические глюкокортикостероиды [11]. Не существует доказательств о превосходстве любых из этих методов терапии: частота ответа на ПУВА-терапию — 56%, при применении метотрексата — 57–88% [12, 13].

При иницирующем лечении больных с ГМ/СС, осуществляемом на территории РФ, около 30% больных оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно на поздних стадиях.

Проблемой же лечения Лип/к-АККЛ является внекожная диссеминация при к-АККЛ, неуклонно рецидивирующее течение Лип без «светлых промежутков». Данные особенности терапии кожных лимфом диктуют необходимость поиска новых возможностей лечения.

Цель исследования: оценить эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами в группе неблагоприятного прогноза, получивших как минимум одну линию системной терапии.

Материалы и методы

В данное исследование включен 21 больной, которые наблюдались и получали специфическую терапию в нескольких медицинских учреждениях страны [14]. Из них 16 мужчин (медиана возраста — 52 года) и 5 женщин (медиана возраста — 62 года). У 8 пациентов верифицирован диагноз грибвидного микоза, у 5 — синдром Сезари, у 6 больных — кожные CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (5 — первичная кожная анапластическая крупноклеточная АЛК-негативная лимфома, 1 — лимфоматоидный папулез), у 2 — первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. У 1 пациента установлен диагноз лимфоматоидного папулеза, ассоциированного с грибвидным микозом и первичной кожной АККЛ.

Диагноз Т-клеточной лимфомы кожи был верифицирован на основании анамнеза заболевания, характера кожных поражений, гистологического, иммуногистохимического, в ряде случаев — и молекулярно-генетического исследования (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата кожи. Во всех случаях проводились иммуногистохимическое исследование с CD30-антигеном и количественная оценка CD30-позитивных опухолевых клеток по отношению ко всем клеткам инфильтрата.

Стадирование грибвидного микоза и синдрома Сезари проводилось согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ и синдрома Сезари (ISLE-EORTC). Кроме стандартных обследований для детальной оценки внекожной генерализации процесса при необходимости выполнялось ПЭТ/КТ-исследование.

Ответ на лечение определяется в соответствии с критериями, предложенными ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) [15].

1. Кожные покровы (Т):

— полная ремиссия: 100% исчезновение очагов кожного поражения;

— частичная ремиссия: 50–99% разрешение очагов (уменьшение объема) кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями;

— стабилизация заболевания: от увеличения очагов (объема) кожного поражения на < 25% до разрешения очагов на < 50% от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями;

— прогрессирование заболевания: увеличение очагов (объема) кожного поражения на > 25% от исходного уровня, либо появление новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями, либо отсутствие ответа —

увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% от исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР;

— рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

2. Лимфатические узлы (N):

— полная ремиссия: все лимфатические узлы ≤ 1,5 см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, а также лимфоузлы N₃ и ≤ 1,5 см в наибольшем диаметре и > 1 см в наименьшем диаметре должны быть ≤ 1,0 см в наименьшем диаметре или гистологически негативны;

— частичная ремиссия: суммарное снижение на 50% и более СПР (суммы произведений «максимальный продольный размер x максимальный поперечный размер» каждого пораженного лимфоузла) и отсутствие новых лимфоузлов > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси;

— стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;

— прогрессирование заболевания: увеличение СПР на 50% или более от исходных размеров, либо новый лимфоузел > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, либо отсутствие ответа: увеличение СПР на > 50% от максимального эффекта у пациентов в ЧР;

— рецидив: появление новых гистологически доказанных N₃ лимфоузлов > 1,5 см в наибольшем диаметре.

3. Висцеральные органы (M):

— полная ремиссия: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы);

— частичная ремиссия: < 50% регрессии очагов в печени, селезенке или других изначально пораженных органах, при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов;

— стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;

— прогрессирование заболевания: увеличение органа в размере на > 50%, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на > 50% от максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии;

— рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией.

4. Периферическая кровь (В):

— полная ремиссия: В0;

— частичная ремиссия: у больных со стадией заболевания В2 — снижение количественных параметров поражения крови на > 50% от исходного уровня;

— стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;

— прогрессирование заболевания: переход из стадии В0 в стадию В2; или повышение количества опухолевых клеток на > 50% от исходного уровня (5000 клеток в 1 мкл);

— рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с ПР > В1.

Более того, в данном исследовании был внедрен новый критерий ответа на терапию — очень хорошая частичная ремиссия, что означало:

1. Кожные покровы (Т) — более 75% разрешение очагов или сокращение размеров кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями, длительность ответа составляла 4 и более месяцев.

2. Лимфатические узлы (N) — суммарное снижение на 75% и более и отсутствие новых лимфоузлов > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, длительность ответа составляла 4 и более месяцев.

3. Висцеральные органы (M) — около 75% регрессии очагов в печени, селезенке или других изначально пораженных органах, при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов, длительность ответа составляла 4 и более месяцев.

4. Периферическая кровь (В) — у больных со стадией заболевания В2 — снижение количественных параметров поражения крови на > 75% от исходного уровня, длительность ответа составляла 4 и более месяцев.

У пациентов, которые были доступны для последующего наблюдения, оценивались наличие и уровень

брентуксимаб-индуцированной нейропатии согласно предложенным критериям анализа периферической нейротоксичности [16, 17].

Проводился ретроспективный и проспективный анализ оценки ответа на лечение брентуксимаб ведотином у пациентов с различными нозологическими формами кожных Т-клеточных лимфом.

Результаты

В исследование включен 21 пациент. Среди больных с ГМ/СС большинство имели поздние стадии заболевания (IIB–IVB) — 10 из 13 пациентов (рис. 1а, б, рис. 3), у 2 — диагностирована трансформация грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому, и только 1 больной имел IA стадию. Для лимфом кожи, отличных от ГМ/СС, — в 75% случаев объем кожных поражений составлял Т2–Т3 (множественные высыпания, ограниченные одной или несколькими зонами). Внекожное поражение (вовлечение лимфатических узлов, внутренних органов, периферической крови) диагностировано в 57% случаев (у 12 из 21 пациента). У всех пациентов количество CD30-позитивных клеток в инфильтрате было не менее 5% от всех клеток инфильтрата.

Всем пациентам до начала таргетной терапии было выполнено нескольких линий терапии, а именно



а



б

Рис. 1. Пациент 45 лет с грибовидным микозом, Т3НОВОВО (IIB стадия), до начала терапии брентуксимаб ведотином. Болен 8 лет, проводились курсы фототерапии, лучевой терапии, вориностатом, метотрексатом с кратковременными частичными ремиссиями. Узлы на коже лба и волосистой части головы, сливающиеся пятна и бляшки на коже лица (а). Распространенные пятна и бляшки на коже нижних конечностей (б)

Fig. 1. A 45-year-old patient with mycosis fungoides, T3NOBOMO (stage IIB), prior to brentuximab vedotin therapy. Ill for 8 years, courses of phototherapy, radiation therapy, vorinostat, methotrexate with short-term partial remissions were carried out. Tumors on the skin of the forehead and scalp, confluent patches and plaques on the skin of the face (a). Widespread patches and plaques on the skin of the lower extremities (b)



а



б

Рис. 2. Пациент 45 лет с грибовидным микозом, ТЗНОБОМО (IIB стадия), после 7-го введения брентуксимаб ведотина. Полная ремиссия (а, б)
 Fig. 2. A 45-year-old patient with mycosis fungoides, ТЗНОБОМО (IIB stage), after 7 injections of brentuximab vedotin. Complete remission (a, b)

медиана линий предшествующей терапии составила 3 (от 1 до 8 видов лечения). У 6 пациентов на момент написания статьи терапия продолжается.

Количество циклов брентуксимаб ведотина составило от 1 до 18 (медиана — 7 введений).

Общий ответ на лечение достигнут в 91% (у 19 из 21 больного), из них в 53% случаев получена полная ремиссия заболевания (рис. 2а, б, рис. 4), в 31% — очень хорошая частичная ремиссия и в 16% — частичная ремиссия. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания (после 1-го и 4-го циклов).

Нами была оценена скорость достижения противоопухолевого ответа и отмечено, что у пациентов с ГМ/СС, как правило, ответ достигался более медленно и постепенно, от цикла к циклу, в среднем не ранее чем после 4 циклов терапии.

У некоторых пациентов, достигших частичной ремиссии в результате терапии брентуксимаб ведотином, проводилась дополнительная терапия, в том числе лучевая терапия на остаточные очаги, тотальное облучение кожи быстрыми электронами, иммунотерапия препаратами интерферона альфа, курсы системной терапии по программе СНОР, что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ.

Из 19 ответивших на лечение пациентов у двух диагностирован ранний рецидив, случившийся до 6 месяцев наблюдения после стоп-терапии.

10 пациентов были доступны для оценки брентуксимаб-индуцированной периферической нейропатии, из них у 3 пациентов развилась клинически незначимая нейропатия (I ст.) и у одного — клинически значимая нейропатия (III ст.), что потребовало снижения дозы препарата. У 3 пациентов были жалобы на слабость и усталость после введения препарата.

Таким образом, при медиане наблюдения 10 месяцев у 89% больных сохраняется стойкий общий противоопухолевый ответ.

Обсуждение

Безопасность и эффективность брентуксимаб ведотина (БВ, моноклональное анти-CD30 антитело, конъюгированное с монометилаурастатином Е) при кожных лимфомах была впервые оценена в первой фазе II исследования, включающего пациентов с лимфоматозным папулезом / первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфомой и ГМ/СС. Общий ответ составил 73%, из них — 35% полных ремиссий, причем в группе Лип/пк-АКЛ ответили на лечение 100% пациентов, в группе ГМ/СС — 54%, но медиана длительности ответа была выше в последней [18]. Вторая фаза II исследования была посвящена оценке эффективности БВ у пациентов с ГМ/СС с разными уровнями экспрессии CD30. Медиана экспрессии CD30 составила 13%, а 14 пациентов (44%) имели уровень



Рис. 3. Пациент 54 лет с синдромом Сезари до начала терапии брентуксимаб ведотином. Болен 7 лет, проводилось тотальное облучение кожи быстрыми электронами, интерферонотерапия, терапия вориностаатом — без значительного эффекта. Диссеминированные мелкие бляшки и папулы, развившиеся на фоне эритродермии

Fig. 3. A 54-year-old patient with Sezari syndrome prior to brentuximab vedotin therapy. Ill for 7 years, total skin electron beam therapy, interferon therapy, vorinostat therapy were carried out — without a significant effect. Disseminated small plaques and papules that developed against the background of erythroderma



Рис. 4. Пациент 54 лет с синдромом Сезари после 6-го введения брентуксимаб ведотина. Полная ремиссия

Fig. 4. A 54-year-old patient with Sezari syndrome after 6 injections of brentuximab vedotin. Complete remission

экспрессии CD30 < 10%. Общий ответ составил 70%, при этом медиана экспрессии CD30 была выше в когорте ответивших пациентов в сравнении с когортой больных, у которых не был получен положительный противоопухолевый ответ [19]. Стоит отметить, что схожие исследования в группе нодальных Т-клеточных лимфом показали, что чувствительность к БВ возникает при хотя бы 1% опухолевых клеток с экспрессией антигена CD30.

Основываясь на столь позитивных результатах обеих фаз II исследования, был инициирован международный рандомизированный протокол лечения ALCANZA, посвященный сравнительной оценке двух ветвей лечения — брентуксимаб ведотина и выбора врача (метотрексат или бексаротен). Было показано, что применение брентуксимаб ведотина имеет значимые преимущества перед метотрексатом/бексаротеном по частоте общего ответа продолжительностью 4 месяца и медиане бессобытийной выживаемости: 56,3 и 12,5%, 16,7 месяца против 3,5 месяца соответственно [20]. Самым частым и неприятным побочным эффектом являлось развитие периферической полинейропатии (67% пациентов), однако при снижении дозы и при наблюдении после окончания лечения у 86% больных клинические симптомы регрессировали.

Исследования по эффективности БВ в сочетании с другими химиопрепаратами, а также снижению нейротоксичности при кожных лимфомах продолжают (NCT02616965 BV + romidepsin, NCT03587844 BV в дозах 0.9–1.2 mg/kg).

В настоящем исследовании средний возраст пациентов с CD30+ лимфопрлиферативными заболеваниями был 57 лет, все пациенты получали несколько линий терапии до начала лечения брентуксимаб ведотином (медиана — 3, от 1 до 8 линий терапии). Brentuximab vedotin вводился в стандартной дозе 1,8 мг/кг каждый 21 день. Продолжительность лечения варьировала от 1 до 18 циклов. Частота общего ответа на лечение (91%) полных, очень хороших частичных и частичных ремиссий (53%, 31 и 16% соответственно) в проведенном нами исследовании была выше, чем в предыдущих [18, 19], что можно объяснить меньшим количеством предыдущих линий терапии, которые получали наши пациенты, и разнородностью нозологических форм лимфом, вошедших в исследование (8 пациентов с ГМ, 5 — с синдромом Сезари, 5 — с пк-АКЛ, 1 — с Лип, 2 — с первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной). Кроме проведенных клинических испытаний, данные литературы по лечению кожных лимфом брентуксимаб ведотином ограничиваются в основном описаниями единичных случаев и небольших обзоров литературы. Так, Epos и соавт. проанализировали результаты лечения брентуксимаб ведотином пациентов

с крупноклеточной трансформацией ГМ и пк-АКЛ [21]. В исследование был включен 61 пациент с CD30+ крупноклеточной трансформацией ГМ и 7 пациентов с пк-АКЛ. Общий ответ на лечение был достигнут в 67,7% случаев, из них в 16,2% случаев получена полная ремиссия заболевания (100% — пк-АКЛ, 6,6% — ГМ). Медиана времени достижения ответа на терапию составила 5,3 и 9,3 недели для пк-АКЛ и ГМ соответственно. Средняя продолжительность ответа была 7,6 мес. для пк-АКЛ и 7,8 мес. для ГМ. Периферическая нейропатия (57,2%) и усталость (35,6%) были наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами.

В нашей работе мы не смогли достоверно оценить наличие и частоту побочных эффектов брентуксимаб ведотина у всех пациентов по нескольким причинам: во-первых, часть пациентов были доступны только по медицинской документации, которая велась на момент кратковременных госпитализаций для введения препарата, во-вторых, несколько пациентов были потеряны для последующего наблюдения. Из 10 доступных для анализа пациентов у 4 наблюдались явления периферической нейропатии, у 3 — усталость и слабость после введения препарата.

В данном исследовании мы посчитали необходимым ввести новый критерий ответа на терапию — «очень хорошая частичная ремиссия». Достижение полной ремиссии со стороны кожи подразумевает 100% разрешение высыпаний. Нередко у пациентов после лечения объективно наблюдается разрешение всех высыпаний, оцениваемое визуально, но при опросе они не расценивают это как состояние полной ремиссии, так как у них сохраняются субъективные жалобы на сухость и дискомфорт в области кожных покровов, шелушение, очаги поствоспалительной гипер- или гипопигментации. Учитывая наличие гипо- и гиперпигментных вариантов ГМ, нередко практически невозможно отличить поствоспалительные пятна от активных гипо- или гиперпигментных очагов. В этих ситуациях использование термина «очень хорошая частичная ремиссия» мы считаем обоснованным.

Лечение БВ проводится по стандартному протоколу, применяемому для лечения нодальных (системных) лимфом (1,8 мг/кг, не менее 8 циклов на курс лечения), снижение дозы до 1,2 мг/кг, согласно официальным рекомендациям, возможно в случае появления серьезных побочных эффектов. Однако по мере накопления

опыта и наблюдения за пациентами у нас сложилось впечатление о возможности применения меньших доз БВ и уменьшения количества циклов введения не только в случаях неприемлемой токсичности препарата, что подтверждается данными литературы. Кожные лимфомы значительно отличаются от системных аналогов биологическими характеристиками опухоли, курсом течения и прогнозом. Наблюдение за пациентами, получившими более низкую дозу препарата с более длинными интервалами, показало, что они сохраняют хороший ответ на лечение [22–24].

Известно, что частота периферической нейропатии при применении стандартных доз БВ наиболее высока при Лип (81%), при пк-АКЛ и ГМ (67%), чем при системной АКЛ (62%) или лимфоме Ходжкина (61%) [25]. Возможно, это объясняется наличием меньшего количества клеток-мишеней при кожных лимфомах, на которые нацелен препарат, что приводит к увеличению нецеленаправленной доставки или диффузии препарата к периферическим нервам. Таким образом, схемы с более низким или менее частым введением БВ могут быть более приемлемыми для кожных лимфом, так как они могут снизить риск нейропатии.

Настоящее исследование показало, что БВ является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения поздних стадий CD30+ лимфопрлиферативных заболеваний кожи. Требуют дальнейших усилий вопросы изучения и разработки протокола лечения, специфичного именно для кожных лимфом. В частности, оптимизация стратегии для продолжения лечения или перехода к поддерживающей терапии после первоначального периода оценки лекарственного ответа будет возможна по мере увеличения количества наблюдений. Остаются открытыми вопросы о применении БВ в качестве первой линии терапии у пациентов с поздними стадиями заболевания и о возможности комбинированного применения БВ с химиопрепаратами, лучевой и наружной терапией.

Заключение

Применение брентуксимаб ведотина в неблагоприятной когорте предлеченных пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами показало достаточно обнадеживающие результаты лечения с возможностью достижения большого процента общего ответа при приемлемой токсичности. ■

Литература/References

1. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1295–1299. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5526
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768–3785. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502

3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019;133(16):1703–1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний. Под ред. проф. И.В. Поддуб-

ной, проф. В.Г. Савченко. М.: ООО «Буки Веди», 2016. С. 85–91. [prof. Poddubnaya IV, prof. Savchenko VG, ed. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniu lymphoproliferativnix zabolovanii. Moscow: ООО "Buki-Vedi" Publ.; 2016. P. 85–91 (In Russ.)]

5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

6. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome — Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57–74. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027

7. Lovgren ML, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chin Clin Oncol* 2019;8(1):7. doi: 10.21037/cco.2018.11.03

8. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998;134:949–954. doi: 10.1001/archderm.134.8.949

9. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010;24:716–721. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03500.x

10. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:32–39. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.008

11. Белоусова И.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. М., 2015. [Belousova IE. Federal clinical practice guidelines for the management of patients with lymphomas of the skin. Moscow. 2015 (in Russ.)]

12. Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):59–67. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.013

13. Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, Buelens O, Hughes CFM, Lade S, et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1088–1090. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.001

14. Горенкова Л.Г., Белоусова И.Э., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Лепик Е.Е., Шнейдер Т.В. Современные возможности терапии первичных кожных Т-клеточных лимфом: первые результаты применения брентуксимаб ведотина в Российской Федерации. Современная Онкология. 2021;23(3):447–452. [Gorenkova LG, Belousova IE, Kravchenko SK, Kovrigina AM, Sidorova YuV, Ryzhikova NV, Lepik EE, Shneyder TV. Modern possibilities of therapy for primary cutaneous T-cell lymphomas: the first results of the use of brentuximab vedotin in the Russian Federation. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23 (3):447–452 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2021.3.201204

15. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713–1722. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749

16. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Alberti P, Villa P, Zanna C, et al. The total neuropathy score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst*. 2007;12(3):210–215. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00351.x

17. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol*. 2013; 24(2):454–462. doi: 10.1093/annonc/mds329

18. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3759–3765. doi: 10.1200/JCO.2014.60.3787

19. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3750–3758. doi: 10.1200/JCO.2014.60.3969

20. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555–666. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31266-7

21. Enos TH, Feigenbaum LS, Wickless HW. Brentuximab vedotin in CD30(+) primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1400–1405. doi: 10.1111/ijd.13696

22. Stranzenbach R, Dippel E, Schlaak M, Stadler R. Brentuximab vedotin in CD30(+) cutaneous lymphoma: How do we treat, how shall we treat? A review of the literature. *Br J Dermatol*. 2017 Dec;177(6):1503–1509. doi: 10.1111/bjd.15801

23. Lewis DJ, Kim YH, Duvic M. Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):302–303. doi: 10.1111/bjd.15970

24. Geller S, Myskowski PL, Kim YH, Moskowitz A, Horwitz S. The optimal regimen of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous lymphoma: are we there yet? *Br J Dermatol*. 2018;178(2):571. doi: 10.1111/bjd.16052

25. Lewis DJ, Kim YH, Duvic M. Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):302–303. doi: 10.1111/bjd.15970

Участие авторов: написание статьи, проведение исследования, анализ данных — И.Э. Белоусова; написание статьи, проведение исследования, анализ данных — Л.Г. Горенкова; диагностика и лечение пациентов, анализ данных — С.К. Кравченко; гистологическая и иммуногистохимическая диагностика, анализ данных — А.М. Ковригина; диагностика и лечение пациентов, анализ данных — Е.Е. Лепик; диагностика и лечение пациентов, анализ данных — Т.В. Шнейдер.

Authors' participation: writing an article, conducting research, data analysis — Irena E. Belousova; writing an article, conducting research, data analysis — Liliya G. Gorenkova; diagnosis and treatment of patients, data analysis — Sergei K. Kravchenko; histological and immunohistochemical diagnostics, data analysis — Alla M. Kovrigina; diagnosis and treatment of patients, data analysis — Elena E. Lepik; diagnosis and treatment of patients, data analysis — Tatiana V. Shneyder.

Информация об авторах

***Белоусова Ирена Эдуардовна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>, eLibrary SPIN 6386-1117, e-mail: irena.belousova@mail.ru

Горенкова Лилия Гамилевна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>, eLibrary SPIN: 1775-9550; e-mail: l.aitova@mail.ru

Кравченко Сергей Кириллович — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>, eLibrary SPIN: 6276-3677; e-mail: kravchenko.s@blood.ru

Ковригина Алла Михайловна — д.б.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>, eLibrary SPIN: 3702-8208, e-mail: kovrigina.a@blood.ru

Лепик Елена Евгеньевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9613-5772>

Шнейдер Татьяна Владимировна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7417-4025>

Information about the authors

***Irena E. Belousova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 6 Acad. Lebedeva street, 194044, Saint-Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>, eLibrary SPIN 6386-1117, e-mail: irena.belousova@mail.ru

Liliya G. Gorenkova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>, eLibrary SPIN: 1775-9550; e-mail: l.aitova@mail.ru

Sergei K. Kravchenko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>, eLibrary SPIN: 6276-3677; e-mail: kravchenko.s@blood.ru

Alla M. Kovrigina — Dr. Sci. (Biol.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>, eLibrary SPIN: 3702-8208, e-mail: kovrigina.a@blood.ru

Elena E. Lepik — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9613-5772>

Tatiana V. Shneyder — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7417-4025>

** Результаты исследования опубликованы ранее Горенкова Л.Г., Белоусова И.Э., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Лепик Е.Е., Шнейдер Т.В. Современные возможности терапии первичных кожных Т-клеточных лимфом: первые результаты применения брентуксимаб ведотина в Российской Федерации. Современная Онкология. 2021;23(3):447–452. Повторная публикация данных исследования с разрешения правообладателя ООО «Консилиум Медикум».

Статья поступила в редакцию: 10.03.2022

Принята к публикации: 20.03.2022

Дата публикации: 15.04.2022

Submitted: 10.03.2022

Accepted: 20.03.2022

Published: 15.04.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1296>

Перекрестный синдром красный плоский лишай/красная волчанка

© Николаева М.Ю.*, Монахов К.Н., Соколовский Е.В.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Сочетание красного плоского лишая и красной волчанки является редкостью: в мировой литературе описано не более полусотни случаев перекрестного синдрома. Клиническая картина overlap-синдрома переменна: у пациентов обнаруживаются дискоидные очаги красной волчанки и типичные плоские полигональные папулы красного плоского лишая, а также сочетанные проявления в виде ливидно-красных бляшек с центральной атрофией и поверхностным шелушением. При выполнении лабораторного обследования обнаруживается положительный антинуклеарный фактор. Патоморфологическая картина характеризуется комбинацией гистологических признаков красного плоского лишая и красной волчанки. В ряде случаев у пациентов с перекрестным синдромом обнаруживаются клинические и иммунологические признаки системной красной волчанки. В статье приведено описание двух случаев с проявлениями красного плоского лишая и системной красной волчанки.

Ключевые слова: красная волчанка, красный плоский лишай, перекрестный синдром.

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

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

Согласие пациента: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Николаева М.Ю., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. Перекрестный синдром красный плоский лишай/красная волчанка. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):63–72.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1296>



Lichen planus-lupus erythematosus overlap syndrome

© Marina Yu. Nikolaeva*, Konstantin N. Monakhov, Evgeny V. Sokolovskiy

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

The combination of lichen planus and lupus erythematosus is a rarity: no more than fifty cases of overlap syndrome have been described in the world. The clinical picture of overlap syndrome is variable: patients have discoid foci of lupus erythematosus and typical flat polygonal papules of lichen planus, as well as combined manifestations in the form of lid-red plaques with central atrophy and superficial desquamation. Positive antinuclear factor is found in laboratory examination. The histopathological picture is characterized by a combination of histological signs of lichen planus and lupus erythematosus. In some cases, clinical and immunological signs of systemic lupus erythematosus are found in patients with overlap syndrome. We describe two cases of lichen planus and systemic lupus erythematosus.

Keywords: lichen planus, lupus erythematosus, overlap syndrome.

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.

Patient consent: the patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Nikolaeva MYu, Monakhov KN, Sokolovskiy EV. Lichen planus-lupus erythematosus overlap syndrome. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(2):63–72. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1296>



Актуальность

Сочетание красного плоского лишая и красной волчанки является редкостью: к началу XXI в. описано не более 50 случаев overlap-синдрома [1]. Точные эпидемиологические данные о распространенности такого сочетания отсутствуют.

Трудности диагностики overlap-синдрома заключаются в редкости дерматоза, неспецифичности клинической картины, наличии особенностей патоморфологического строения очагов: гистологическая картина может сочетать проявления как красного плоского лишая, так и красной волчанки [2, 3]. Помощь в диагностике оказывает выполнение иммунологического обследования — антинуклеарный фактор на клеточной линии Her-2, антитела к ДНК и другим ядерным антигенам, а также выполнение прямой иммунофлуоресценции биоптатов пораженной и видимо неизменной кожи (lupus band test) [3, 4]. Балльный алгоритм диагностики перекрестного синдрома был предложен V. Mahler и соавт. в 1998 г. Алгоритм учитывает клиническую картину заболевания, данные гистологического исследования, иммунологические показатели. Вероятный диагноз overlap-синдрома красный плоский лишай/красная волчанка устанавливается при получении более 6 баллов [5].

Основная задача данной статьи — привлечь внимание к редко встречающемуся клиническому варианту перекрестного синдрома красный плоский лишай/красная волчанка. Приведены описания двух клинических наблюдений пациентов с overlap-синдромом красный плоский лишай/красная волчанка, получавших стационарное лечение в условиях клиники кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова в 2021 г.

Описание случая

Случай 1

Пациентка К., 50 лет, поступила в клинику кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова в апреле 2021 г. с жалобами на распространенные высыпания, очаговое выпадение волос.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с 2015 г., когда после курса химических пилингов и последующей инсоляции на коже левой щеки появилось пятно красного цвета. Со слов пациентки, пятно постепенно уплотнилось, увеличилось в размерах. После перенесенной стрессовой ситуации зимой 2019 г. пациентка отметила ухудшение кожного процесса — появились новые очаги на коже волосистой части головы и спины. В марте 2020 г. на коже боковой поверхности кистей сформировались плотные бляшки с выраженным гиперкератозом. Жалоб на повышение температуры, озноб, слабость не возникало. Пациентка обратилась за консультацией к дерматологу по месту жительства, была заподозрена дискоидная красная волчанка. Для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения пациентка была направлена на госпитализацию в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова.

Анамнез жизни

Наличие системных заболеваний соединительной ткани у близких родственников отрицает. Среди вредных привычек обращает на себя внимание длительный анамнез курения — пациентка курит в течение 30 лет,

1 пачка в день. Активно занимается скалолазанием, несколько раз в год проводит отпуск в горах, солнцезащитными средствами пользуется нерегулярно.

Status specialis

Поражение кожи распространенное. На коже левой щеки расположена умеренно инфильтрированная бляшка красного цвета с четкими границами, легкой атрофией в центре и незначительным поверхностным шелушением. Диаметр бляшки около 4 см (рис. 1). При осмотре кожи волосистой части головы определяются два очага рубцовой алопеции с четкими границами, неяркой эритемой, умеренным поверхностным шелушением. Кожа в пределах очагов слегка западает. Зона «расшатанных волос» по периферии очагов отсутствует (рис. 2). На коже боковой поверхности кистей симметрично располагаются бляшки розового цвета, с четкими границами, диаметром до 2,5 см. На поверхности очагов определяется массивный гиперкератоз (рис. 3). На коже спины умеренно инфильтрированные бляшки красного цвета с ливидным оттенком, границы очагов четкие, в центре — умеренная атрофия,



Рис. 1. Пациентка К. Умеренно инфильтрированная бляшка красного цвета с четкими границами, легкой атрофией в центре и незначительным поверхностным шелушением на коже левой щеки

Fig. 1. Patient K. Moderately infiltrated red plaque with clear boundaries, slight atrophy in the center and slight superficial scaling on the skin of the left cheek



Рис. 2. Пациентка К. Очаг рубцовой алопеции на коже волосистой части головы

Fig. 2. Patient K. A lesion of cicatricial alopecia on the scalp



Рис. 3. Пациентка К. Бляшки на коже боковой поверхности кистей: при осмотре выявляется выраженный гиперкератоз, границы четкие, при пальпации — умеренная инфильтрация

Fig. 3. Patient K. Plaques on the skin of the lateral surface of the hands: on examination, pronounced hyperkeratosis is revealed, the boundaries are clear, on palpation — moderate infiltration

гипопигментация, по периферии — легкое шелушение. Диаметр бляшки 4 см (рис. 4). Слизистая оболочка полости рта без изменений.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При выполнении лабораторного обследования выявлены следующие изменения: повышение СОЭ до 19 мм/ч, расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ) снижена до 84,9 мл/мин/1,73 м², в общем анализе мочи — белок 0,087 г/л. При иммунологическом обследовании выявлены повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточной линии HEp-2 до 1:2560, цитоплазматический тип свечения, антитела к двухцепочечной ДНК класса IgG, антитела классов IgG и IgM к кардиолипину. При выполнении патолого-анатомического исследования биоптата кожи с применением иммунофлюоресцентных методов (Iurus band test) в видимо неизменной коже обнаружены мелкогранулярные отложения IgG (1+), IgM (1+), IgA (1+) по ходу базальной мембраны эпидермиса и единичным межклеточным контактам эпидермиса.

Для проведения гистологического исследования была выполнена биопсия нескольких очагов, расположенных на коже волосистой части головы, лица, спины, кистей. В пределах очагов был обнаружен гиперкератоз, очаговый паракератоз, участки гипергранулеза, полосовидный лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат в верхней части дермы, очаговые лимфоцитарно-гистиоцитарные инфильтраты вокруг сосудов и придатков кожи в среднем и нижнем отделах дермы (рис. 5, 6). Заключение врача-патологоанатома: приведенные изменения в большей степени соответствуют красному плоскому лишай; изменения, обнаруженные в пределах очага на коже спины, могут указывать как на красный плоский лишай, так и на лихеноидную форму красной волчанки.



Рис. 4. Пациентка К. На коже спины: бляшка застойно-красного цвета с ливидным оттенком, четкими границами, центральной атрофией и гипопигментацией, легким шелушением

Fig. 4. Patient K. On the skin of the back: a plaque of stagnant red color with a livid tint, clear boundaries, central atrophy and hypopigmentation, slight desquamation

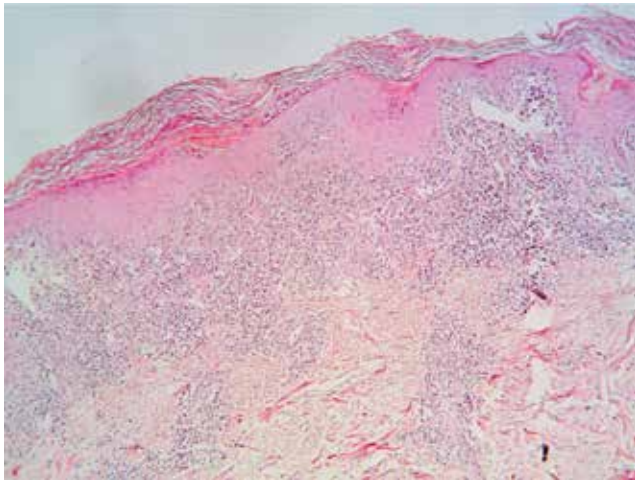


Рис. 5. Пациентка К. Гистологическое исследование биоптата из очага на коже спины. Гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 10$. Ортокератоз. Эпидермис неравномерный: с участками гипергранулеза и зонами акантоза. Вакуольная дегенерация кератиноцитов. В верхней части дермы, вплотную подходя к эпидермису, располагается полосовидный лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат. Очаговые периваскулярные, перифолликулярные инфильтраты в средней части дермы

Fig. 5. Patient K. Histological study of skin sample from lesion, located on the back. Hematoxylin-eosin. Magnification 10x. Orthokeratosis. The epidermis is uneven: with areas of hypergranulosis and areas of acanthosis. Vacuolar degeneration of keratinocytes. In the upper part of the dermis, close to the epidermis, there is a band-like lymphocytic-histiocytic infiltrate. Focal perivascular, perifollicular infiltrates in the middle part of the dermis

Лечение

В период проведения дообследования пациентке была назначена топическая терапия — крем бетаметазона дипропионат 0,05% 2 раза в день в течение 14 дней с незначительным уменьшением яркости высыпаний. Топический ГКС был отменен, назначена мазь такролимус 0,1% 2 раза в день, 1 месяц. Через 10 дней от начала терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения яркости и инфильтрации высыпаний. Полного разрешения очагов за время пребывания в стационаре не наблюдалось.

Исход и результаты последующего наблюдения

После получения результатов обследования пациентка была выписана для продолжения терапии амбулаторно. Учитывая высокий титр АНФ, обнаружение антител к двухцепочечной ДНК и к кардиолипину, а также мелкогранулярные отложения IgG (1+), IgM (1+), IgA (1+) по ходу базальной мембраны и единичным межклеточным контактам эпидермиса в материале с видимо неизменной кожи в сочетании с протеинурией и снижением СКФ рекомендовано дальнейшее обследование у ревматолога для исключения системной красной волчанки. Пациентке разъяснена необходимость отказа от курения, ношения закрытой одежды, использования солнцезащитных средств с SPF50+, назначена топическая противовоспалительная терапия ингибиторами кальциневрина.

Случай 2

Пациентка Р., 60 лет, поступила в клинику кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. академика

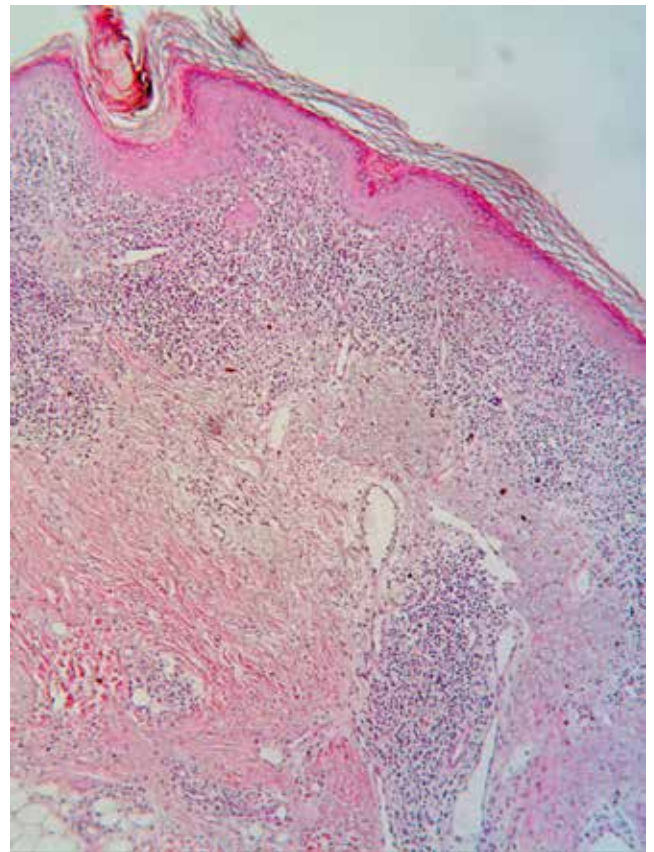


Рис. 6. Пациентка К. Гистологическое исследование биоптата из очага на коже лица. Гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 10$. Ортокератоз. Эпидермис со склонностью к атрофии. Вакуольная дегенерация кератиноцитов. Устья волосяных фолликулов расширены, заполнены роговыми массами. В верхней части дермы полосовидный лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат, вплотную подходящий к эпидермису. Сосуды расширены, базофильная дегенерация коллагена в дерме

Fig. 6. Patient K. Histological study of skin sample from lesion, located on the skin of the face. Hematoxylin-eosin. Magnification 10x. Orthokeratosis. Epidermis with a tendency to atrophy. Vacuolar degeneration of keratinocytes. The infundibula of the hair follicles are enlarged, filled with horny masses. In the upper part of the dermis, there is a band-like lymphocytic-histiocytic infiltrate, close to the epidermis. The vessels are dilated, there is basophilic degeneration of dermal collagen

И.П. Павлова в сентябре 2021 г. с жалобами на распространенные высыпания, сопровождающиеся зудом, очаговое выпадение волос.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с февраля 2020 г., когда на коже верхней части спины впервые появились зудящие высыпания. Весной 2020 г. появились множественные свежие элементы, усилился кожный зуд. Пациентка обратилась к дерматологу по месту жительства, была назначена наружная терапия комбинированным препаратом — мазь бетаметазона дипропионат + салициловой кислоты с незначительным положительным эффектом. В сентябре 2020 г. амбулаторно была выполнена биопсия кожи, по результатам исследования установлен диагноз красный плоский лишай, назначена системная терапия: метилпреднизолон 4 мг, гидроксихлорохин 200 мг в сутки с положительным эффектом. В феврале

2021 г. пациентка самостоятельно приостановила прием препаратов, после чего появились новые высыпания на коже груди, спины и плеч, а также впервые возник очаг рубцовой алопеции на коже теменной области. В июле 2021 г. была госпитализирована в стационарное отделение клиники дерматовенерологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова.

Status specialis

Поражение кожи носит распространенный характер. Локализовано на коже груди, спины, плеч. Представлено множественными слабо инфильтрированными папулами и бляшками неправильной формы, розовато-красного цвета, с незначительным шелушением, четкими границами (рис. 7). На коже волосистой части головы очаг рубцовой алопеции с относительно четкими границами, розового цвета, с поверхностным шелушением, легкой атрофией кожи. Диаметр очага около 3 см (рис. 8). При осмотре слизистой оболочки полости рта по линии смыкания зубов обнаружены белесоватые папулы, формирующие рисунок в виде «листа папоротника».

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При выполнении лабораторного обследования выявлены следующие изменения: снижение уровня тромбоцитов до $102 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение титра АНФ на клеточной линии НЕр-2 до 1:1280, мелкогранулярный тип свечения ядра, обнаружены антитела к кардиолипину IgG, антитела к кардиолипину IgM. При выполнении патолого-анатомического исследования биопсийного материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов в неповрежденной коже обнаружены линейные отложения IgG (1+), IgA (1+), C3 компонента комплемента (1+) по ходу базальной мембраны эпидермиса. Так как клинические проявления свежего очага рубцовой алопеции не соответствовали в полной мере проявлениям красного плоского лишая, было принято решение выполнить биопсию участка пораженной кожи волосистой части головы. Результаты патолого-анатомического исследования: в материале с кожи волосистой части головы выявляется гиперкератоз, вакуолизация клеток эпидермиса, участки слабовыраженного межклеточного отека в эпидермисе, неравномерный шиповатый слой с участками акантоза и выраженной атрофии. В дерме лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат, расположенный полосовидно на границе эпидермиса и дермы, очагово периваскулярно и перифолликулярно (рис. 9). Заключение врача-патологоанатома: в представленном материале определяется сочетание изменений, часть из которых более характерна для красного плоского лишая, а часть — для красной волчанки.

Лечение

После выполнения биопсии и получения результатов иммунологического обследования была возобновлена системная терапия: гидроксихлорохин 200 мг в сутки в сочетании с метилпреднизолоном 4 мг, а также топическая терапия — крем бетаметазона дипропионат 0,05% 2 раза в день в течение 7 дней. Пациентка отказалась от продолжения терапии топическими ГКС, в связи с чем препарат заменен на мазь такролимус 0,1% 2 раза в день до месяца. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная ди-



Рис. 7. Пациентка Р. На коже груди — слабо инфильтрированные папулы розового цвета, с четкими границами, отдельные высыпные элементы эксфолированы

Fig. 7. Patient R. On the skin of the breast there are weakly infiltrated pink papules, with clear boundaries, some eruptions are excoriated



Рис. 8. Пациентка Р. Очаг рубцовой алопеции на коже волосистой части головы. В месте выполнения биопсии наложен шов

Fig. 8. Patient R. A lesion of cicatricial alopecia on the scalp. A suture was placed at the biopsy site

намика кожного процесса в виде уменьшения яркости и инфильтрации высыпаний, через 2 недели отдельные очаги разрешились с формированием вторичной гиперпигментации.

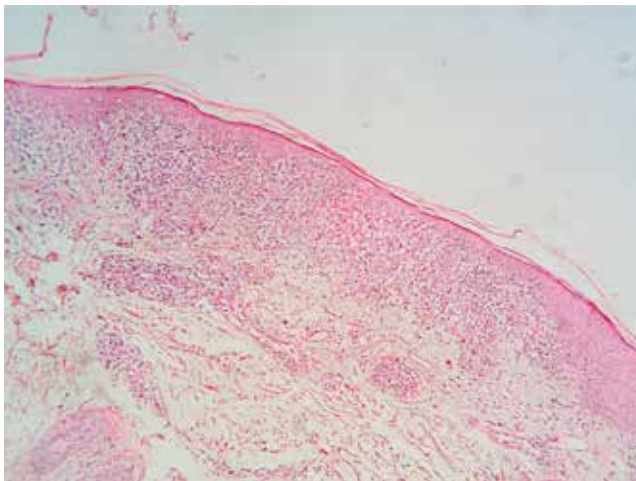


Рис. 9. Пациентка Р. Гистологическое исследование биоптата из очага на коже волосистой части головы. Гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 10$. Ортокератоз. Вакуолизация клеток эпидермиса, участки слабовыраженного межклеточного отека в эпидермисе. Зернистый слой состоит из одного-двух рядов клеток. Шиповатый слой неравномерный, с участками акантоза и выраженной атрофии. Лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат в дерме, располагающийся полосовидно на границе эпидермиса и дермы и очагово периваскулярно

Fig. 9. Patient R. Histological study of skin sample from lesion, located on scalp. Hematoxylin-eosin. Magnification 10x. Orthokeratosis. Vacuolization of epidermal cells, areas of mild intercellular edema in the epidermis. The granular layer consists of one or two layers of cells. The stratum spinosum is uneven: with areas of acanthosis and severe atrophy. There is band-like lymphocytic-histiocytic infiltrate, located on the border of the epidermis and dermis and focal perivascular lymphocytic-histiocytic infiltrate

Исход и результаты последующего наблюдения

После получения результатов обследования пациентка была направлена на консультацию к ревматологу по месту жительства для исключения системной красной волчанки, коррекции назначенной терапии.

Обсуждение

Overlap-синдром красный плоский лишай/красная волчанка представляет собой особое сочетание проявлений двух дерматозов и в настоящее время не рассматривается как отдельная нозологическая единица [6].

Эпидемиологические исследования распространенности overlap-синдрома не проводились. По литературным данным, к началу XXI в. было описано около 50 случаев сочетания красного плоского лишая и красной волчанки [1]. В единичных случаях у пациентов встречались умеренные проявления системной красной волчанки: слабость, лихорадка, феномен Рейно, фоточувствительность, артралгии [7].

Диагностические критерии перекрестного синдрома неоднократно предлагались различными авторами, однако оценить их чувствительность и специфичность не представлялось возможным ввиду малого количества наблюдений. Так, V. Mahler и соавт. в 1998 г. предложили балльный алгоритм диагностики overlap-синдрома, а K. I. Jicha и соавт., основываясь на совокупности клинических, гистологических и иммунологических данных, в 2021 г. выделили «классический» и «вероятный» варианты перекрестного синдрома [5, 11].

Особенностью описанных нами клинических случаев является сочетание клинических, гистологических и иммунологических проявлений красного плоского лишая и красной волчанки. У пациентки К. обнаружены проявления красного плоского лишая в виде умеренно инфильтрированных бляшек красного цвета с выраженным гиперкератозом на коже боковой поверхности кистей, гистологическое строение очагов включало очаговый гипергранулез, полосовидный инфильтрат в верхнем отделе дермы, «размывающий» границу между эпидермисом и дермой. К проявлениям, свидетельствующим в пользу красной волчанки, можно отнести появление высыпаний на коже лица после инсоляции, очаги рубцовой алопеции розового цвета с относительно четкими границами, центральной атрофией и шелушением, бляшки красного цвета с четкими границами, центральной атрофией, незначительным шелушением на коже спины. Были обнаружены гистологические признаки, свидетельствующие в пользу красной волчанки: вакуольная дегенерация кератиноцитов, очаговые лимфо-гистиоцитарные инфильтраты вокруг сосудов и придатков кожи, атрофия эпидермиса, базофильная дегенерация коллагена. Также при проведении иммунологического обследования обнаружены: повышение титра АНФ на клеточной линии HEp-2 до 1:2560, антитела к двухцепочечной ДНК, антитела классов IgM, IgG к кардиолипину. При выполнении ПИФ биоптата с непораженной кожи (плечо) обнаружены мелкогранулярные отложения IgG (1+), IgM (1+), IgA (1+) по ходу базальной мембраны эпидермиса и единичным межклеточным контактам эпидермиса. К возможным проявлениям волчаночного нефрита стоит отнести снижение расчетной СКФ и протеинурию в общем анализе мочи.

У пациентки Р. также выявлено сочетание признаков красного плоского лишая и красной волчанки. К проявлениям красного плоского лишая стоит отнести папулы и бляшки неправильной формы, розовато-красного цвета, с незначительным шелушением, четкими границами, расположенные на гладкой коже, высыпания на слизистой оболочке полости рта в виде сгруппированных белесоватых папул, расположенных по линии смыкания зубов. К гистологическим признакам красного плоского лишая относится полосовидный лимфо-гистиоцитарный инфильтрат в верхних отделах дермы. Клинические проявления, характерные для красной волчанки, проявлялись в виде очага рубцовой алопеции розового цвета, с поверхностным шелушением, легкой атрофией кожи. Гистологические признаки красной волчанки включали атрофию, вакуольную дегенерацию клеток эпидермиса, участки слабовыраженного межклеточного отека в эпидермисе; в дерме — очаговые лимфо-гистиоцитарные инфильтраты, расположенные периваскулярно и перифолликулярно.

При выполнении обследования выявлены: повышение титра АНФ на клеточной линии HEp2 до 1:1280, антитела к кардиолипину IgM и IgG, положительный результат ПИФ биоптата с непораженной кожи — линейные отложения IgG (1+), IgA (1+), C3 компонента комплемента (1+) по ходу базальной мембраны эпидермиса. Помимо этого, зафиксировано снижение уровня тромбоцитов в клиническом анализе крови.

Полученные результаты иммунологического обследования, положительный результат ПИФ биопсийного материала непораженного участка кожи, снижение СКФ, протеинурия и тромбоцитопения позволили

заподозрить у пациенток наличие системной красной волчанки. После получения результатов обследования пациентки были направлены к ревматологу по месту жительства для подтверждения диагноза.

Особую роль в диагностике перекрестного синдрома красный плоский лишай/красная волчанка играет иммунологическое обследование. Это подчеркивают в своей работе К. I. Jicha и соавт.: положительный результат АНФ, обнаружение антител к экстрагируемому ядерному антигену, антител к двуспиральной ДНК, антифосфолипидных антител позволяют подтвердить «классический» вариант перекрестного синдрома. Согласно балльному алгоритму V. Mahler и соавт., важным диагностическим критерием является результат ПИФ биоптата пораженной кожи [5, 11].

Согласно классификации, предложенной К. I. Jicha и соавт., проявления, представленные у описанных нами пациенток, стоит отнести к «классическому» варианту перекрестного синдрома: было обнаружено сочетание клинических и иммунологических проявлений перекрестного синдрома. При использовании балльного алгоритма V. Mahler и соавт. клинические и иммунологические проявления, обнаруженные у первой пациентки, соответствовали 6 баллам (2 балла — бледные красные бляшки, уплощенные в центре, с шелушением, 2 балла — сочетание гистологических признаков красного плоского лишая и красной волчанки в биопсийном материале, 2 балла — мелкогранулярные отложения иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны и единичных межклеточных контактов эпидермиса при выполнении ПИФ биопсийного материала); у второй пациентки — 7 баллов (2 балла — папулы и бляшки розоватого цвета, с незначительным шелушением, 1 балл — белесоватые сетчатые высыпания в полости рта, 2 балла — сочетание гистологических признаков красного плоского лишая и красной волчанки в биопсийном материале, 2 балла — линейные отложения иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента вдоль базальной мембраны при выполнении ПИФ биопсийного материала).

По данным литературы, оценка эффективности и безопасности системной и топической терапии перекрестного синдрома производилась на основании отдельных клинических наблюдений, проведение полноценных рандомизированных контролируемых исследований не представляется возможным [11]. К системным препаратам, способным оказывать положительное влияние на течение кожного процесса, стоит отнести системные ретиноиды, антималярийные препараты, системные глюкокортикостероиды, повысить эффективность лечения может дополнительное использование топической противовоспалительной терапии [8–11]. С учетом возможных побочных эффектов топических ГКС топический ингибитор кальциневрина может стать предпочтительным препаратом для использования на коже лица, интертригинозных зон, при необходимости длительного применения в поддерживающем

режиме. Эффективность топического такролимуса в терапии красного плоского лишая и красной волчанки была подтверждена в нескольких исследованиях. В крупном обзоре по эффективности терапии КПЛ топический такролимус наряду с топическими ГКС рассматривается как первая линия терапии заболевания [12]. При сравнении эффективности такролимуса и клобетазола положительная динамика кожного процесса была обнаружена у всех пациентов, при этом в группе топического ингибитора кальциневрина наблюдалось меньшее количество побочных эффектов [13]. В сравнительном исследовании галобетазола и топического такролимуса была выявлена сопоставимая эффективность препаратов в отношении уменьшения яркости и инфильтрации очагов дискоидной красной волчанки, при этом гипертрофические очаги были более устойчивы к терапии топическими ингибиторами кальциневрина, чем к топическим ГКС [14]. В исследовании G. Avgerinou и соавт. у пациентов с кожными формами красной волчанки наблюдалось статистически значимое уменьшение яркости высыпаний на фоне топической терапии ингибиторами кальциневрина [15]. В литературе приведено описание клинического случая перекрестного синдрома красный плоский лишай/красная волчанка с приемлемым, по мнению авторов, ответом кожного процесса на топическую терапию ингибиторами кальциневрина [16].

За время госпитализации первой пациентке была назначена только топическая терапия, вторая пациентка получала сочетанное лечение: комбинацию гидроксихлорохина с преднизолоном и топический бетаметазон с переходом на мазь такролимус 0,1%. Эффективность топической терапии была ниже, чем комбинированного лечения: в первом случае наблюдалось уменьшение яркости и инфильтрации высыпаний, в то время как во втором случае отмечалось частичное разрешение высыпаний с формированием вторичной гиперпигментации.

Заключение

Перекрестный синдром красный плоский лишай/красная волчанка — редкое проявление сочетания двух дерматозов. Трудности диагностики overlap-синдрома заключаются в неспецифичности клинической и патоморфологической картины, необходимости тщательного иммунологического обследования, не всегда доступного в условиях рутинного амбулаторного приема. Единых рекомендаций по диагностике и лечению перекрестного синдрома не разработано, по данным отдельных клинических наблюдений, для лечения перекрестного синдрома могут быть использованы системные ретиноиды, антималярийные препараты, системные глюкокортикостероиды в сочетании с топической противовоспалительной терапией [8–10]. Обнаружение клинических и иммунологических признаков системной красной волчанки требует наблюдения ревматолога. ■

Литература/References

1. Tursen U, Oz O, Ikizoglu G, Kaya TI, Dusmez D. A case of lichen planus-lupus erythematosus overlap syndrome with eyelid involvement. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(3):244–246. doi: 10.1177/112067210201200314
2. Van der Horst JC, Cirkel PK, Nieboer C. Mixed lichen planus-lupus erythematosus disease: a distinct entity? Clinical, histopathological and immunopathological studies in six patients. *Clin Exp Dermatol.* 1983;8(6):631–640. doi: 10.1111/j.1365-2230.1983.tb01833.x
3. Bologna JL, Jorizzo JJ, Schaffer JV, Callen JP, Cerroni L, Heymann WR et al. *Dermatology*, 3rd edition. London: Elsevier, 2012.
4. Молочкова Ю.В. Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. [Molochkova Ju V. Lichen planus and lichenoid dermatoses. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 200. (In Russ.)]
5. Mahler V, Hornstein OP, Meyer S, Albrecht HP, Kiesewetter F. Lupus-erythematoses-/Lichen-ruber-planus-Overlap-Syndrom. 5 Fälle im Patientengut der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen (1984–1995) [Lupus erythematosus/lichen ruber planus overlap syndrome. 5 cases in a patient sample of the Erlangen University Dermatology Clinic (1984–1995)]. *Hautarzt.* 1998;49(4):295–302. (In German). doi: 10.1007/s001050050744
6. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, Rook's Textbook of Dermatology, 9th edn. Publisher: Wiley Blackwell, 2016; p. 4696.
7. Piamphongsant T, Sawannapreecha S, Arangson PG, Sawchome Y, Kullavanijaya P. Mixed lichen planus-lupus erythematosus disease. *J Cutan Pathol.* 1978;5(4):209–215. doi: 10.1111/j.1600-0560.1978.tb00958.x
8. De Jong EM, Van De Kerkhof PC. Coexistence of palmoplantar lichen planus and lupus erythematosus with response to treatment using acitretin. *Br J Dermatol.* 1996;134(3):538–541.
9. Camisa C, Neff JC, Olsen RG. Use of indirect immunofluorescence in the lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome: an additional diagnostic clue. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(6):1050–1059. doi: 10.1016/s0190-9622(84)70258-1
10. Schmitz S, Vatanchi M, Alapati U. Seven-year itch: a perplexing case of lichen planus-lupus erythematosus overlap syndrome. *Dermatol Online J.* 2018;24(9):13030/qt40g268t4
11. Jicha KI, Wang DM, Miedema JR, Diaz LA. Cutaneous lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome. *JAAD Case Rep.* 2021;17:130–151. doi: 10.1016/j.jdcr.2021.09.031
12. Husein-EIAhmed H, Gieler U, Steinhoff M. Lichen planus: a comprehensive evidence-based analysis of medical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):1847–1862. doi: 10.1111/jdv.15771
13. Özkur E, Aksu EK, Gürel MS, Sava S. Comparison of topical clobetasol propionate 0.05% and topical tacrolimus 0.1% in the treatment of cutaneous lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(6):722–726. doi: 10.5114/ada.2019.91423
14. Barua DP, Chowdhury MIH, Mowla MR, Reich A, Murrell D, Ruzicka T. Comparison of effectiveness of topical tacrolimus 0.1% vs topical halobetasol propionate 0.05% as an add-on to oral hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14675. doi: 10.1111/dth.14675
15. Avgerinou G, Papafragkaki DK, Nasiopoulou A, Arapaki A, Katsambas A, Stavropoulos PG. Effectiveness of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or in combination with hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(6):762–767. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04161.x
16. Nagao K, Chen KR. A case of lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome. *J Dermatol.* 2006;33(3):187–190. doi: 10.1111/j.1346-8138.2006.00043.x

Участие авторов: поисково-аналитическая работа, обоснование рукописи, дизайн статьи, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — М.Ю. Николаева; обоснование рукописи, анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — К.Н. Монахов; анализ литературных данных, написание и одобрение рукописи — Е.В. Соколовский.

Authors' participation: search and analytical work, justification of the manuscript, design development, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Marina Yu. Nikolaeva; justification of the manuscript, literature analysis and interpretation, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Konstantin N. Monakhov; literature analysis, writing and approval of the article — Evgeny V. Sokolovskiy.

Информация об авторах

***Николаева Марина Юрьевна** — ассистент; адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>, eLibrary SPIN: 8072-7935, e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Монахов Константин Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>, eLibrary SPIN: 1837-2098, e-mail: knmonakhov@mail.ru

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

Information about the authors

***Marina Yu. Nikolaeva** — assistant lecturer; address: 6-8 Lev Tolstoy street, 197022, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>, eLibrary SPIN: 8072-7935, e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Konstantin N. Monakhov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>, eLibrary SPIN: 1837-2098, e-mail: knmonakhov@mail.ru

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

Статья поступила в редакцию: 16.11.2021

Принята к публикации: 20.01.2022

Дата публикации: 15.04.2022

Submitted: 16.11.2021

Accepted: 20.01.2022

Published: 15.04.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1302>

Склеродермоподобная форма липоидного некробиоза у пациентки с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

© Перламуртов Ю.Н.¹, Свищенко С.И.², Пугнер А.С.^{2*}

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии 107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Пациентка 33 лет с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой обратилась с жалобами на высыпания на коже нижних конечностей, сопровождающиеся умеренным зудом и чувством стянутости кожи, а также гистологически верифицированным диагнозом липоидного некробиоза. Было проведено комбинированное лечение глюкокортикостероидным препаратом Метилпреднизолон в дозе 32 мг в сутки в сочетании с ПУВА-терапией с 0,3% раствором амми большой плодов фурукумарины, с положительным эффектом в виде уменьшения интенсивности окраски и индукции высыпаний, под контролем уровня тромбоцитов. При использовании метода ПУВА-терапии с 0,3% раствором амми большой плодов фурукумарины отмечалось улучшение на 8-й процедуре фототерапии, однако в связи со снижением уровня тромбоцитов в крови курс фототерапии был приостановлен.

Применение метода ПУВА-терапии с 0,3% раствором амми большой плодов фурукумарины оказалось клинически эффективным при лечении липоидного некробиоза, однако наличие сопутствующей патологии у пациентки требует междисциплинарного подхода к выбору тактики лечения.

Ключевые слова: клинический случай липоидного некробиоза, ПУВА-терапия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

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

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

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

Благодарность: авторы выражают признательность врачу-дерматовенерологу консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России Шеклаковой М.Н. за помощь в лечении и дальнейшем наблюдении пациентки.

Для цитирования: Перламуртов Ю.Н., Свищенко С.И., Пугнер А.С. Склеродермоподобная форма липоидного некробиоза у пациентки с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):73–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1302>



Scleroderma-like form of lipoid necrobiosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura

© Yuriy N. Perlamutrov¹, Svetlana I. Svishchenko², Anna S. Pugner^{2*}

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
Delegatskaya str., 20, bldg 1, 127473, Moscow, Russia

² State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

A 33-year-old female patient with idiopathic thrombocytopenic purpura complained of rashes on the skin of the lower extremities, accompanied by moderate itching and a feeling of skin tightness, as well as a histologically verified diagnosis of lipoid necrobiosis. A combined treatment was carried out with the glucocorticosteroid Methylprednisolone at a dose of 32 mg per day in combination with PUVA therapy with 0.3% solution of ammi majus fructuum furocumarines, with a positive effect in the form of a decrease in the color intensity and induction of rashes, under the control of platelet levels. When using the method of PUVA-therapy with 0.3% solution of ammi majus fructuum furocumarines, there was an improvement in the 8th phototherapy procedure, however, due to a decrease in the level of platelets in the blood, the course of phototherapy was suspended.

The method of PUVA therapy with 0.3% solution of ammi majus fructuum furocumarines turned out to be clinically effective in the treatment of lipoid necrobiosis, however, the presence of concomitant pathology in the patient requires an interdisciplinary approach to the choice of treatment tactics.

Keywords: lipoid necrobiosis, PUVA-therapy, idiopathic thrombocytopenic purpura.

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.

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

Acknowledgments: the authors express their gratitude to MN Sheklakova, a dermatovenereologist at State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation for help in the treatment and further observation of the patient.

For citation: Perlamutrov YuN, Svishchenko SI, Pugner AS. Scleroderma-like form of lipoid necrobiosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(2):73–80.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1302>



■ Актуальность

В 1929 г. на дерматологическом конгрессе в Вене австрийский дерматолог М. Орпенгейм впервые сообщил о клиническом случае «диабетического атрофического дерматита», описав его как «своеобразное перерождение соединительной ткани у больного с сахарным диабетом» [1]. В 1932 г. E. Urbach представил аналогичный случай у пациента с гипергликемией, назвав заболевание «липидный диабетический некробиоз» [2]. Липидный некробиоз (ЛН), или болезнь Оппенгейма — Урбаха, является редким, хроническим, идиопатическим гранулематозным заболеванием, характеризующимся дегенерацией коллагена с риском изъязвления [3]. Процесс локализуется преимущественно на коже нижних конечностей, но могут поражаться кожа лица, волосистой части головы, туловища, паховой области, верхних конечностей. ЛН поражает преимущественно женщин в возрасте 30–40 лет и встречается у 0,3–1,2% пациентов с сахарным диабетом [4], однако в настоящее время нет убедительных данных о связи неконтролируемой гликемии с проявлениями ЛН [5–7].

В 1991 г. В.А. Самсоновым и В.А. Авраменко предложено выделить две клинические формы ЛН — часто встречающуюся (классический вариант; склеродермоподобный вариант; типа кольцевидной гранулемы; пятнисто-папулезно-бляшечный вариант) и редко встречающуюся (ксантоматозный вариант; типа возвышающейся стойкой эритемы; типа системной красной волчанки; типа злокачественного атрофического папулеза (болезнь Дегоса); саркоидоподобный вариант; папуло-некротический вариант) [8].

Для склеродермоподобной формы ЛН характерна стадийность процесса. Начальная стадия представлена розовато-красными полусферическими, гладкими узелками с перламутровым блеском. Во второй стадии формируются буровато-красные бляшки с четкими границами. Заболевание переходит в третью стадию через несколько месяцев или спустя 2–3 года, и для нее типично образование округлых, блестящих бляшек неправильных очертаний с западающим, уплотненным, желтовато-бурым центром, а также отсутствием волосяных фолликулов в очаге поражения [9].

По данным литературы, основным патогенетическим фактором поражения кожи при болезни Оппенгейма — Урбаха является диабетическая микроангиопатия, возникающая вследствие отложения гликозилированного белка, что приводит к склерозированию и облитерации кровеносных сосудов, а также гипоксии с последующим отложением липидов и развитием некробиоза в дерме [10–14]. В некоторых литературных источниках отмечена высокая встречаемость HLA-DR4, -B8 и -CW3 и низкая встречаемость HLA-DR5 и -DR7 [11].

Диагноз ЛП устанавливается на основании клинико-анамнестических данных и заключения гистологического исследования биоптата кожи.

Морфологически принято выделять некробиотический и гранулематозный типы изменений. Для некробиотического типа характерен некробиоз коллагеновых волокон в глубоких отделах дермы, окруженный воспалительным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, гистиоцитов, фибробластов, эпителиоидных, гигантских многоядерных клеток, а также скопления плазматических клеток. В результате микроангиопатии в кровеносных сосудах развивается фиброз и гиалиноз с последующей частичной или полной облитерацией их просвета.

При гранулематозном типе некробиоз выражен слабо, однако видны гранулемы, состоящие из эпителиоидных и гигантских клеток, эпидермис обычно интактен. Для атипичного течения ЛН характерны признаки дистрофии коллагеновых волокон с различной степенью выраженности переваскулярной лимфогистоцитарной инфильтрации [8, 12]. Дегенерация эпидермального коллагена приводит к развитию телеангиэктазий.

По данным некоторых зарубежных авторов, в 75% случаев ЛН не сопровождается субъективными ощущениями, но в 25% случаев может отмечаться болезненность, особенно при изъязвлении [13]. S.A. Muller и соавт., наблюдая 171 пациента с липидным некробиозом, сообщили о том, что вероятность образования язвенных дефектов у больных сахарным диабетом незначительно выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гликемии [14].

Несмотря на то что ЛН — доброкачественный дерматоз, рядом авторов сообщается о единичных случаях трансформации очагов поражения в плоскоклеточный рак, однако остается неясным, является ли это результатом изменений давно существующих высыпаний или же само изъязвление способствует малигнизации [15–17].

Липидный некробиоз торпиден к терапии и в настоящее время нет единых установленных схем лечения данной патологии. По данным литературы, применяются окклюзионные аппликации с топическими глюкокортикостероидами, 0,1% мази такролимуса [18], проводится внутриочаговое введение топических глюкокортикостероидных препаратов, фонофорез с топическими глюкокортикостероидами и гепарином, назначают системные глюкокортикостероидные препараты [19], гидроксихлорохин [20], циклоспорин [21, 22]. Описаны единичные клинические случаи лечения блокатором ФНО- α [23, 24], ингибитором янус-киназ [25], применяют различные физиотерапевтические процедуры: лазерная терапия [26], системная кислородно-озоновая терапия [27], ПУВА-терапия [28] и другие. В 2020 г. E. Bernia и соавт. описали 4 клинических случая успешного лечения липидного некробиоза фотодинамической терапией (среднее количество сеансов составило 11,3 процедуры) с положительным эффектом в виде полного регресса высыпаний, сохранялись только участки атрофии на месте ранее существовавших очагов [29].

■ Описание случая

Пациентка 33 лет поступила в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на высыпания на коже нижних конечностей, сопровождающиеся умеренным зудом и чувством стянутости кожи.

Считает себя больной с 2005 г., когда впервые отметила появление «плотных, зудящих пятен фиолетового цвета», около 2 см в диаметре, на коже передней поверхности правой голени, в связи с чем обратилась в КВД по месту жительства, диагноз поставлен не был, лечение не проводилось. С 2005 по 2013 г. неоднократно обращалась к врачам-дерматовенерологам, онкологам, сосудистым хирургам, выставлялись диагнозы «дерматоз», «кольцевидная гранулема», назначалась наружная терапия, без эффекта. В 2013 г. пациентка отметила ухудшение со стороны кожного патологического процесса в виде появления изъязвлений в центре

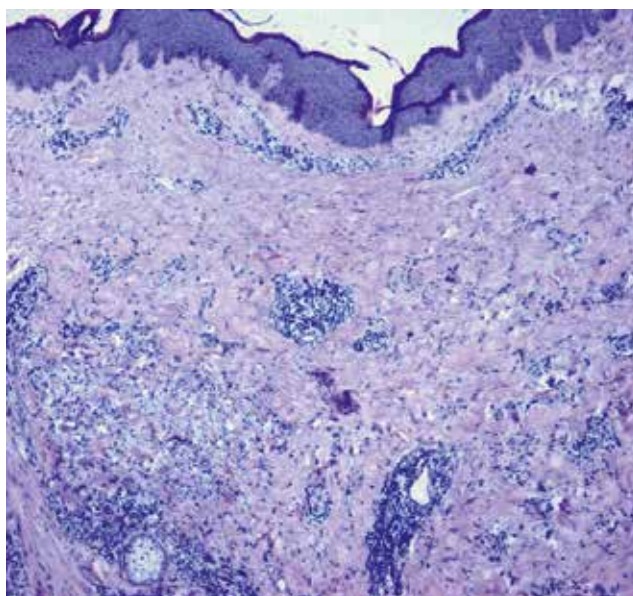
высыпаний, в связи с чем обратилась к врачу-онкологу, была проведена диагностическая биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием, по заключению которого, со слов пациентки, поставлен диагноз «дерматит неуточненный». В связи с сохраняющимися высыпаниями в октябре 2013 г. готовый гистологический материал был пересмотрен в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Описание препарата: «В присланном материале полнослойные биоптаты кожи с участком подкожно-жировой клетчатки. Эпидермис несколько утолщен, слои дифференцированы. Слабый рыхлый кератоз. В сетчатом слое дермы обнаруживаются очаги неполной деструкции коллагена с палисадообразным инфильтратом по периферии из гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, гигантских многоядерных клеток. Гранулемы сливаются между собой, местами по ходу утолщенных фиброзированных пучков коллагена выявляется диффузный гистиоцитарный инфильтрат. Вокруг сосудов дермы и вокруг потовых желез обнаруживаются густые полиморфноклеточные инфильтраты со значительной примесью плазматических клеток». Заключение: «Выявленные изменения наиболее характерны для гранулематозного варианта липоидного некробиоза» (рис. 1а, б), на основании чего был поставлен диагноз «липидный некробиоз», назначены топические глюкокортикостероидные препараты без положительного эффекта. С 2013 по 2020 г. неоднократно получала лечение в виде лазеротерапии, наружной терапии, фонофореза с топическими глюкокортикостероидными препаратами, без эффекта со слов пациентки. В связи с неэффективностью амбулаторно проводимой терапии было рекомендовано лечение в условиях отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Из сопутствующих заболеваний: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, эндометриальные кисты яичников, хронический гастрит вне обострения, субклинический гипотиреоз.

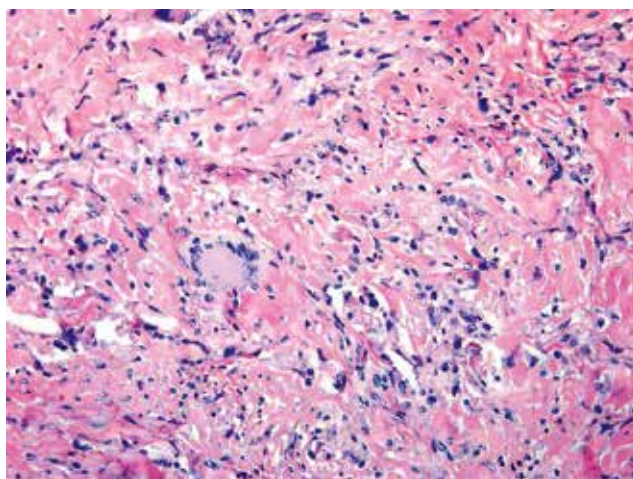
Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Объективно: высыпания локализовались на коже нижних конечностей. На коже средней трети боковой поверхности правого бедра отмечался линейный рубец длиной 10 см, в проекции которого определялся гиперпигментированный очаг поражения с розовато-лиловым оттенком, до 4 см в диаметре, с незначительной индурацией. На коже верхней трети правой голени с переходом на латеральную поверхность отмечались два плотных очага, сливающиеся между собой, округлой формы 9 и 7 см в диаметре, с венчиком до 4 см в диаметре, розовато-лилового цвета с коричневатым оттенком по периферии, центральная часть была представлена очагами атрофии до 3,5 см в диаметре, с западением, в центре которых наблюдались множественные телеангиэктазии. На коже средней трети задней поверхности левой голени отмечался индурированный очаг неправильной формы, до 7 см в диаметре, розово-лилового цвета с коричневатым оттенком, в центре которого отмечалось формирование атрофии и западения. При пальпации кожа в очагах поражения не собиралась в складку (рис. 2а, б, в, г, д).

В клиническом анализе крови: тромбоциты 27 тыс./мкл (норма 150–400 тыс./мкл), остальные показатели в пределах референсных значений; в общем анализе



а



б

Рис. 1. Склеродермоподобная форма липоидного некробиоза. Гистологическое исследование биоптата кожи

Эпидермис несколько утолщен, слои дифференцированы. Слабый рыхлый кератоз. В сетчатом слое дермы обнаруживаются очаги неполной деструкции коллагена с палисадообразным инфильтратом по периферии из гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, гигантских многоядерных клеток (б). Гранулемы (а) сливаются между собой, местами по ходу утолщенных фиброзированных пучков коллагена выявляется диффузный гистиоцитарный инфильтрат. Вокруг сосудов дермы и вокруг потовых желез обнаруживаются густые полиморфноклеточные инфильтраты со значительной примесью плазматических клеток. Заключение: выявленные изменения наиболее характерны для гранулематозного варианта липоидного некробиоза (а — окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$, б — окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 1. Scleroderm-like form of necrobiosis lipoid. Histological examination of skin biopsy

The epidermis is somewhat thickened, the layers are differentiated. Weak loose keratosis. In the reticular layer of the dermis, foci of incomplete destruction of collagen with a palisade-like infiltrate along the periphery of histiocytes, lymphocytes, neutrophilic leukocytes, and giant multinucleated cells are found (b). Granulomas (a) merge with each other, in places along the course of thickened fibrosed collagen bundles, a diffuse histiocytic infiltrate is revealed. Around the vessels of the dermis and around the sweat glands, dense polymorphous cell infiltrates with a significant admixture of plasma cells are found. Conclusion: the revealed changes are most typical for the granulomatous variant of lipoid necrobiosis (a — staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$, b — staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$)



Рис. 2. Очаги поражения неправильной округлой формы с индурацией, диаметром от 4 до 9 см, периферия которых представлена венчиком розовато-лилового цвета с коричневым оттенком, центральная часть — атрофией, телеангиэктазиями (а, б, в, г, д — до лечения)

Fig. 2. Lesions of irregular rounded shape with induration, with a diameter of 4 to 9 cm, the periphery of which is represented by a corolla of mauve color with a brown tint, the central part — atrophy, telangiectasias (a, б, в, г, д — before treatment)

мочи: кристаллы оксалата кальция в большом количестве в поле зрения (в норме отсутствуют), остальные показатели в пределах нормы; в биохимическом анализе крови: все показатели в пределах нормы; коагулограмма: все показатели в пределах нормы; электролитный состав крови (Ca²⁺, K⁺, Na⁺): все показатели в пределах нормы.

Пациентка была консультирована терапевтом, эндокринологом, гинекологом, по результатам обследований противопоказаний к проведению фототерапии не было выявлено. По заключению врача-гематолога «возможно проведение планируемого курса ПУВА-терапии на область поражения. Учитывая тромбоцитопению, лечение проводить под еженедельным

контролем количества тромбоцитов на фоне глюкокортикостероидной терапии».

Учитывая низкие показатели уровня тромбоцитов (27 тыс./мкл), было принято решение о начале системной глюкокортикостероидной терапии с дальнейшим присоединением фототерапии, с учетом уровня тромбоцитов крови.

Пациентка получала Метилпреднизолон в дозе 32 мг в сутки, ангиопротективные и гастропротективные препараты, препараты кальция, калия, магния и топические глюкокортикостероидные средства. На 5-й день терапии при контроле общего анализа крови наблюдалось повышение уровня тромбоцитов до 54 тыс./мкл, а на 15-й день уровень тромбоцитов

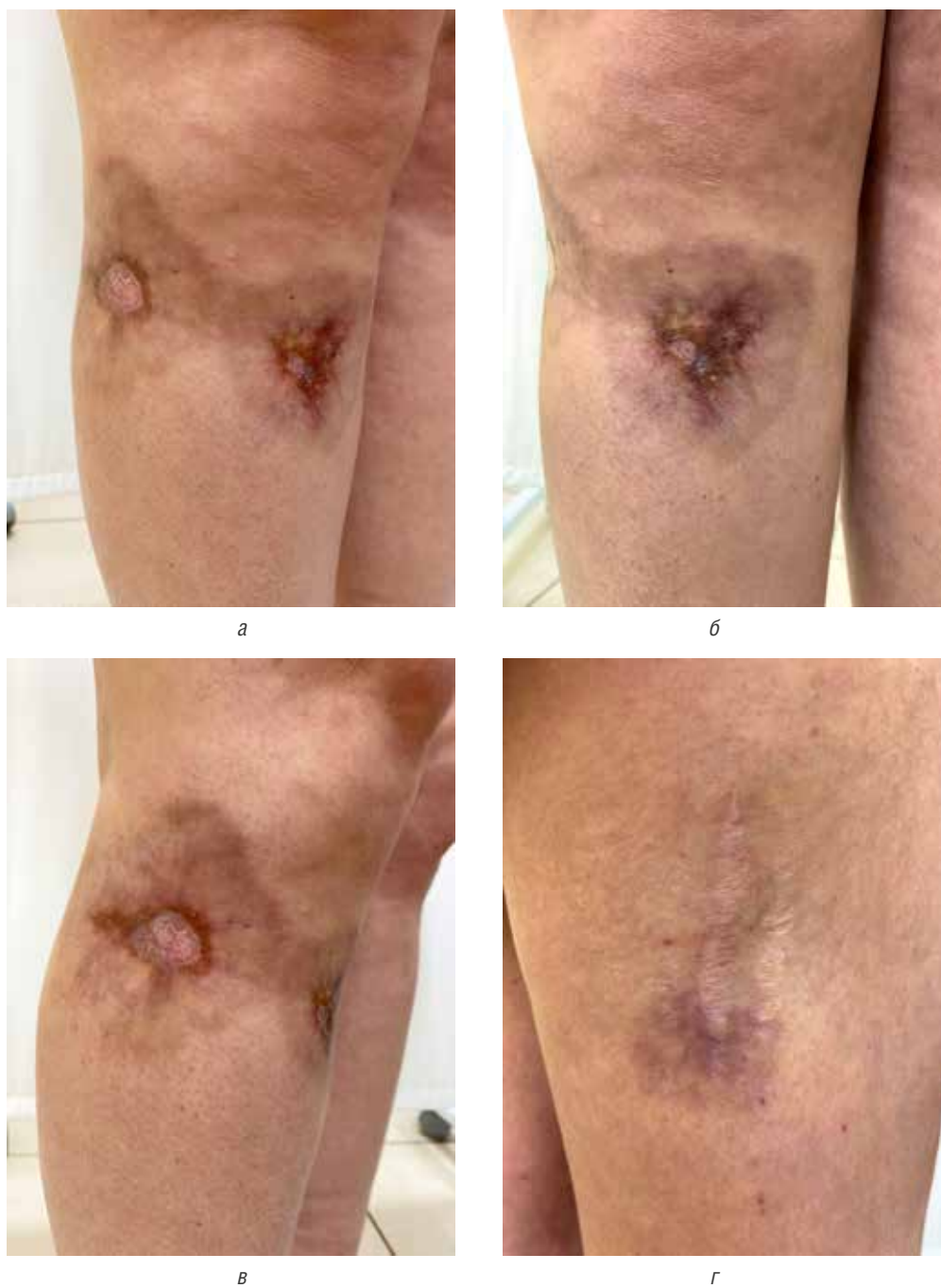


Рис. 3. Уменьшение интенсивности окраски очагов поражения и индурации (а, б, в, г — в процессе лечения)

Fig. 3. Reducing the color intensity of lesions and induration (a, b, v, g — during treatment)

составил 84 тыс./мкл, что позволило присоединить процедуры ПУВА-терапии с наружным нанесением 0,3% раствора амми большой плодов фурукумарины на кожу нижних конечностей с последующим облучением на установке UV 7001K с режимом 4 раза в неделю, с экранированием глаз, проекции щитовидной железы, туловища и половых органов. На фоне проводимой комбинированной терапии наблюдалось выраженное улучшение кожного патологического процесса в виде уменьшения интенсивности окраски и индурации высыпаний, сохранялась атрофия в центральной части очагов, кожа в местах поражений стала собираться

в складку (рис. 3а, б, в, г). На 25-й день госпитализации в контрольном анализе крови отмечалось снижение уровня тромбоцитов до 34,1 тыс./мкл, и с учетом достигнутого положительного эффекта терапии, а также нестабильных показателей уровня тромбоцитов крови курс ПУВА-терапии был завершён на 8-й процедуре.

Исход и результаты последующего наблюдения

Пациентка была выписана с рекомендациями продолжить прием Метилпреднизолонa в дозе 32 мг в сутки, перорально, в течение недели, с постепенным снижением дозы (по 2 мг (0,5 таблетки) каждые 7 дней)

и полной отменой под наблюдением врача-гематолога и дерматовенеролога. Спустя 3 месяца от начала терапии пациентка была осмотрена в ГНЦДК — со стороны кожного процесса сохранялась ранее отмеченная положительная динамика. В настоящее время продолжается наблюдение пациентки в амбулаторных условиях.

Обсуждение и заключение

Липоидный некробиоз является редким дерматозом с длительным, хроническим, рецидивирующим течением и может приводить к развитию выраженной атрофии кожи, в том числе рубцовой. На сегодняшний день остаются актуальными вопросы патогенеза липоидного некробиоза, его связи с сахарным диабетом и заболеванием щитовидной железы, а лечение в ряде случаев

требует мультидисциплинарного подхода, что дает возможность оптимизировать процессы диагностики и терапии [3, 4].

Описанный случай склеродермоподобной формы липоидного некробиоза представляет интерес не только с клинической точки зрения в связи с редкостью заболевания, но и ввиду торпидности патологического процесса к проводимой терапии. Наличие у пациентки сопутствующего диагноза тромбоцитопенической пурпуры ограничивает выбор методов системной терапии у данной пациентки, а лечение, в свою очередь, требует постоянного контроля уровня тромбоцитов в крови. Несмотря на достигнутое улучшение на фоне проведенной терапии, пациентка нуждается в совместном наблюдении дерматолога и гематолога для выработки дальнейшей тактики ведения. ■

Литература/References

- Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):343–360. doi: 10.1016/j.det.2015.03.003
- Ianoși SL, Tutunaru C, Georgescu CV, Ianoși NG, Georgescu DM, Dănoiu S, et al. Specific features of a rare form of disseminated necrobiosis lipoidica granuloma annulare type: a case report. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(4):1455–1461.
- Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. *Dermatol Clin*. 2015;33(3):343–360. doi: 10.1016/j.det.2015.03.003
- Özkur E, Hasçıçek SÖ, Altunay İK. Atypical presentation of necrobiosis lipoidica in a pediatric patient. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):e31–e33. doi: 10.1111/pde.13716
- Hammer E, Lillenthal E, Hofer SE, Schulz S, Bollow E, Holl RW; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017;34(1):86–92. doi: 10.1111/dme.13138
- Mistry BD, Alavi A, Ali S, Mistry N. A systematic review of the relationship between glycemic control and necrobiosis lipoidica diabetorum in patients with diabetes mellitus. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1319–1327. doi: 10.1111/ijd.13610
- Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):300–312. doi: 10.21037/tp.2017.09.08
- Самсонов В.А., Бутов Ю.С. Липоидный некробиоз. Клиническая дерматовенерология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009;2:511–522. [Samsonov VA, Butov YuS. Lipoid necrobiosis. *Clinical dermatovenerology*. Moscow: GEOTAR-Media. 2009;2:511–522 (In Russ.)]
- Бутов Ю.С., Ильина Т.А., Вавилов А.М. Клинико-гистологические признаки липоидного некробиоза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003;6(4):38–42. [Butov YuS, Ilina TA, Vavilov AM. Clinico-histological signs of lipoid necrobiosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykhi Venericheskikh Boleznej)*. 2003;6(4):38–42 (In Russ.)]
- Boateng B, Hiller D, Albrecht HP, Hornstein OP. Kutane Mikrozirkulation bei prätibialer Necrobiosis lipoidica. Vergleichende Laser-Doppler-Fluxmetrie und Sauerstoffpartialdruckmessungen bei Patienten und Hautgesunden [Cutaneous microcirculation in pretibial necrobiosis lipoidica. Comparative laser Doppler flowmetry and oxygen partial pressure determinations in patients and healthy probands]. *Hautarzt*. 1993;44(9):581–586 (In German).
- Sehgal VN, Bhattacharya SN, Verma P. Juvenile, insulin-dependent diabetes mellitus, type 1-related dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(6):625–636. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03912.x
- Ngo B, Wigington G, Hayes K, Huerter C, Hillman B, Adler M, et al. Skin blood flow in necrobiosis lipoidica diabetorum. *Int J Dermatol*. 2008;47(4):354–358. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03549.x
- Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):783–791. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.034
- Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol*. 1966;93(3):272–281. doi: 10.1001/archderm.93.3.272
- Quimby SR, Muller SA, Schroeter AL. The cutaneous immunopathology of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol*. 1988;124(9):1364–1371.
- Lim C, Tschuchnigg M, Lim J. Squamous cell carcinoma arising in an area of long-standing necrobiosis lipoidica. *J Cutan Pathol*. 2006;33(8):581–583. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00487.x
- Santos-Juanes J, Galache C, Curto JR, Carrasco MP, Ribas A, Sánchez del Río J. Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(2):199–200. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00444.x
- Clayton TH, Harrison PV. Successful treatment of chronic ulcerated necrobiosis lipoidica with 0.1% topical tacrolimus ointment. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):581–582. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06388.x
- Гаджимурадов М.Н., Асадулаева З.Г. Клинические особенности липоидного некробиоза. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(4):32–35. [Gadzhimuradov MN, Asadulaeva ZG. Clinical features of lipoid necrobiosis. *Clinical dermatology and venereology*. 2016;15(4):32–35 (In Russ.)]
- Nguyen K, Washenik K, Shupack J. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with chloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2 Suppl Case Reports):S34–6. doi: 10.1067/mjd.2002.104969
- Aslan E, Körber A, Grabbe S, Dissemond J. Erfolgreiche Therapie einer exulzerierten Necrobiosis lipoidica non diabetorum mit Ciclosporin [Successful therapy of ulcerated necrobiosis lipoidica non diabetorum with cyclosporine A]. *Hautarzt*. 2007;58(8):684–688 (In German). doi: 10.1007/s00105-006-1282-9
- Stanway A, Rademaker M, Newman P. Healing of severe ulcerative necrobiosis lipoidica with cyclosporin. *Australas J Dermatol*. 2004;45(2):119–122. doi: 10.1111/j.1440-0960.2004.00059.x
- Zeichner JA, Stern DW, Leibold M. Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3 Suppl 2):S120–1. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1042

24. Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies. *J Cutan Med Surg.* 2005;9(6):296–302. doi: 10.1007/s10227-005-0110-7

25. Damsky W, Singh K, Galan A, King B. Treatment of necrobiosis lipoidica with combination Janus kinase inhibition and intralesional corticosteroid. *JAAD Case Rep.* 2020;6(2):133–135. doi: 10.1016/j.jdc.2019.11.016

26. Moreno-Arias GA, Camps-Fresneda A. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with the pulsed dye laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2001 Sep;3(3):143–146. doi: 10.1080/147641701753414951

27. Теплюк Н.П., Кошелева И.В., Плиева Л.Р., Лепехова А.А. Системная кислородно-озоновая терапия липоидного некробиоза. Рос-

сийский журнал кожных и венерических болезней. 2012;2:35–39. [Teplyuk NP, Kosheleva IV, Plieva LR, Lepekhova AA. Systemic oxygen-ozone therapy of lipoid necrobiosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;2:35–39 (In Russ.)]

28. De Rie MA, Sommer A, Hoekzema R, Neumann HA. Treatment of necrobiosis lipoidica with topical psoralen plus ultraviolet A. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):743–747. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04856.x

29. Bernia E, Llombart B, Bancalari B, Diago A, Serra-Guillén C. Conventional Photodynamic Therapy for Necrobiosis Lipoidica: Successful Treatment in a Series of 4 Cases. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(7):605–608. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.01.022

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — Ю.Н. Перламутров; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — А.С. Пугнер; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — С.И. Свищенко.

Authors' participation: all authors take responsibility for the content and integrity of the entire article. Concept and design, final approving the article — Yuriy N. Perlamutrov, collection and processing of material, writing the text of the article — Anna S. Pugner, concept, design, preparation of article text — Svetlana I. Svischenko.

Информация об авторах

***Пугнер Анна Степановна** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; eLIBRARY SPIN: 2866-9965; e-mail: pugner@cnikvi.ru

Перламутров Юрий Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID iD: [https:// orcid.org/0000-0002-4837-8489](https://orcid.org/0000-0002-4837-8489); eLIBRARY SPIN: 2330-2758; e-mail: y.perlamutrov@mail.ru

Свищенко Светлана Игорьевна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8821-7903>; eLIBRARY SPIN: 5240-0869; e-mail: svishchenko@cnikvi.ru

Information about the authors

***Anna S. Pugner** — dermatovenereologist; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; eLIBRARY SPIN: 2866-9965; e-mail: pugner@cnikvi.ru

Yuriy N. Perlamutrov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: [https:// orcid.org/0000-0002-4837-8489](https://orcid.org/0000-0002-4837-8489); eLIBRARY SPIN: 2330-2758; e-mail: y.perlamutrov@mail.ru

Svetlana I. Svischenko — MD, Cand. (Sci.) Med.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8821-7903>; eLIBRARY SPIN: 5240-0869; e-mail: svishchenko@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 30.12.2021
Принята к публикации: 02.02.2022
Дата публикации: 15.04.2022

Submitted: 30.12.2021
Accepted: 02.02.2022
Published: 15.04.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1309>

Аутоагрессивные дерматозы в практике дерматовенеролога

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

¹ Кировский государственный медицинский университет
610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

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

В статье представлены клинические случаи аутоагрессивных дерматозов из собственной практики авторов. В первом — пациентка обратилась к врачу-косметологу с целью эстетической коррекции рубцов на коже тела и лица. Было установлено, что самоповреждения она наносила неосознанно на фоне длительно протекающей депрессии и психоэмоционального напряжения, связанного с внушением чувства вины за отсутствие детей в семье. На фоне рецидивирующего характера кожного процесса пациентке настоятельно рекомендованы консультация и лечение у психотерапевта. Два следующих случая объединяют общие черты: наличие «паразитов под кожей», с которыми пациенты самостоятельно боролись «радикальными» методами. Первый пациент был выявлен ретроспективно при поступлении в венерологическое отделение, причем со слов пациента «клеща он уже вылечил» самостоятельно. Во втором случае обращает на себя внимание демонстративный тип поведения и бравирование собственным состоянием. Данному пациенту с диагнозом «невротические экскорации» (дерматозный бред?) рекомендовано обследование у невролога и психотерапевта.

Ключевые слова: клинический случай, патомимия, невротические экскорации, аутоагрессивный дерматоз, дерматозный бред.

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

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

Для цитирования: Рябова В.В., Евсеева А.Л., Кошкин С.В. Аутоагрессивные дерматозы в практике дерматовенеролога. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):81–88. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1309>



Autoaggressive dermatoses in the practice of a dermatovenereologist

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

¹ Kirov State Medical University
K. Marx str., bldg 112, 610027, Kirov, Russia

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

The article presents clinical cases of autoaggressive dermatoses from the own practice of authors. In the first case, the patient turned to a cosmetologist for the purpose of aesthetic correction of scars; it was found that she inflicted self-harm unconsciously against the background of long-term depression and psycho-emotional stress associated with instilling a sense of guilt for the absence of children in the family. Against the background of the recurrent nature of the skin process, the patient is strongly recommended consultation and treatment by a psychotherapist.

The following two cases share common features: the presence of “parasites under the skin”, with which patients independently fought with “radical” methods. The first patient was identified retrospectively upon admission to the venereology department, and according to the patient, “he already cured the tick” on his own. In the second case, the demonstrative type of behavior and flaunting his own state attracts attention. This patient with a diagnosis of neurotic excoriations (dermatozoic delusions?), examination by a neurologist and a psychotherapist is recommended.

Keywords: clinical case, pathomimia, neurotic excoriations, autoaggressive dermatosis, dermatozoic delusions.

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

Source of funding: the work was completed and published with funding at the place of work of the authors.

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

For citation: Ryabova VV, Evseeva AL, Koshkin SV. Autoaggressive dermatoses in the practice of a dermatovenereologist. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(2):81–88. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1309>



■ Актуальность

Патомимии — группа искусственных повреждений кожи, вызываемых больным с целью эмоциональной разрядки и ослабления тягостных ощущений, как правило, для преувеличения какого-либо имеющегося симптома дерматоза или имитации известного кожного заболевания. Согласно статистическим данным, самоповреждения той или иной степени выраженности наблюдаются у 5–30% людей [1].

Частота встречаемости невротических эксфолиаций в популяции, по данным разных авторов, варьирует от 3,8 до 22%, на дерматологическом приеме составляет около 2% от всех кожных заболеваний. Чаще страдают женщины в возрасте 20–30 и 40–50 лет [2]. Самоповреждения наносятся в вечернее и ночное время, после ситуаций психоэмоционального напряжения. После аутодеструкции снижается уровень тревоги и внутреннего напряжения, на непродолжительное время появляется ощущение удовлетворения. Пациенты травмируют кожу ногтями, срывают уже образовавшиеся корочки, нередко используют острые предметы, химические вещества раздражающего действия (кислоты, щелочи, уксусную эссенцию, раствор чистотела). Отличительной особенностью самоповреждений является их линейный характер и локализация в доступных, а главное, «удобных» для пациента местах [2, 3].

Первое упоминание о взаимосвязи кожного процесса и психических нарушений относится ко второй половине XVIII в. в работах W. Falconer (1788) и вплоть до конца XIX в. носило эмпирический характер. В XX в. психосоматическая патология изучается уже на основе экспериментальных исследований. F. Alexander в своей монографии «Психосоматическая медицина» (1950) подчеркивал, что кожа обладает свойством специфической органной предрасположенности к реакции на стресс, что включает в себя не только локальный очаг, но и целостный разум больного. В России многие ученые XX в. рассматривали различные заболевания, в том числе и болезни кожи, с точки зрения теории нервизма И.М. Сеченова и психофизиологического учения И.П. Павлова. Активное использование психокорригирующих методик, в том числе медикаментозных препаратов, явное тому подтверждение [4–6].

Кожа — уникальный орган, сочетающий в себе помимо барьерных функций многие другие, в том числе, благодаря своей анатомии и физиологии, является одним из органов чувств и воспринимает все виды раздражений. Иннервация кожи осуществляется посредством взаимодействия центральной и вегетативной нервной системы. Основное нервное сплетение расположено в глубоких отделах гиподермы, отходящие от него ветви формируют поверхностное сплетение на уровне сосочковой дермы, осуществляя иннервацию всех слоев кожи и ее придатков (сальных и потовых желез, волосяных фолликулов). Терминальные свободные нервные окончания достигают зернистого слоя эпидермиса, осуществляя болевую чувствительность, ощущения зуда и жжения. Помимо свободных нервных окончаний в коже присутствуют инкапсулированные образования, отвечающие за осязание (тельца Мейснера) или определенный вид раздражения: холод и тепло (колбы Краузе и тельца Руффини), давление и вибрацию (тельца Фатера — Пачини) [6–8].

Через кожу нервная система осуществляет взаимодействие с окружающей средой, причем эта связь

не является односторонней. Психический статус и эмоциональный фон оказывают значительное влияние на состояние кожи и ее придатков вне зависимости от этиологии дерматоза. В свою очередь различные патологии кожи, особенно вызывающие дискомфорт (зуд, болезненность) либо оказывающие влияние на социализацию человека (с локализацией на открытых участках тела, половых органах и т.д.), накладывают свой отпечаток на психоэмоциональное состояние пациента. Иногда степень тяжести кожного процесса не соответствует силе переживаний. Разомкнуть этот «порочный круг» возможно только при совместной работе дерматолога и психотерапевта.

Артифициальные дерматозы могут быть спровоцированы аутоагрессивным поведением, что в психиатрии рассматривается как одно из средств избавления от внутреннего напряжения и тревожности. Среди самоповреждений выделяют: 1) кожные заболевания или жалобы на таковые, которые возникают на фоне первичных психических расстройств (артифициальный дерматит, невротические эксфолиации, эксфолиированные акне, дерматозный бред, ипохондрия, в том числе ограниченная, обсессивно-компульсивные расстройства с самоповреждением кожи, трихотилломания, онихо- и хейлофагия и др.); 2) кожные заболевания, предикторами развития и/или обострения которых являются психоэмоциональные факторы или сопровождающиеся психическими реакциями на эстетический дефект заболевания, мучительный зуд и др.; 3) неконтролируемые психофизиологические реакции (приливная эритема, гипергидроз и др.) [4, 9, 10].

Зачастую аутоагрессивные дерматозы имитируют реальные кожные болезни (геморрагический васкулит, пузырчатка, язвенная пиодермия, красная волчанка и т.д.), благодаря чему длительное время остаются нераспознанными. По данным проведенного анализа пятилетней обращаемости в клинику кожных болезней ММА имени И.М. Сеченова, распространенность патомимий составила 2,3% от общего числа обратившихся больных [9].

При анализе таких клинических случаев обращает на себя внимание следующее:

- жалобы на болевые ощущения или зуд в местах высыпаний;
- линейное, правильное расположение кожных повреждений на доступных участках тела;
- однотипность повреждений и их спонтанное возникновение;
- низкая эффективность дерматологического лечения;
- неспособность пациента объяснить, в какой ситуации возникло повреждение, отрицательная эмоциональная реакция на предположение о психогенной причине заболевания.

Терапия подобных «трудных» пациентов всегда сопровождается сложностями и диагностическими ошибками, поскольку при наличии сохранной критики к своему состоянию больные стесняются обращаться за психиатрической помощью, а при ее отсутствии себя не считают и не видят необходимости в таковой [11]. При длительном отсутствии лечения патомимии принимает осложненное течение (формирование гнойных и рубцовых осложнений, стойкие изменения ногтей, развитие алопеции и т.д. вплоть до суицидальных попыток).

Описание клинических случаев

Пациентка С., 34 года. Обратилась на консультацию по поводу рубцов на коже, от которых хотела бы избавиться. В течение 3 лет отмечает появление на коже язв, причем обращает внимание на «внезапное их возникновение», ни с чем их не связывает. К врачу по данному поводу ранее не обращалась, самостоятельно смазывала элементы раствором бриллиантовой зелени, перекисью водорода, мазями с содержанием антибиотиков (мази с содержанием левомицетина и тетрациклина). Аллергоанамнез спокоен, наследственность не отягощена, хронические заболевания отрицает. Замужем в течение 5 лет, муж здоров. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, регулярные, беременностей не было, проходит обследование с целью подготовки к ЭКО. Эмоционально лабильна. На вопросы о причине заболевания отвечает уклончиво. Помимо этого во время опроса отметила слабость и нарушение сна.

При осмотре: патологический кожный процесс представлен многочисленными экскорациями, язвами округло-овальной формы диаметром до 2 см с геморрагическими и гнойно-геморрагическими корками на поверхности, множественными атрофическими рубцами и единичными гиперпигментированными пятнами на местах разрешившихся элементов. Высыпания расположены на коже лица, груди, верхней половины спины, наружной поверхности плеч, передней поверхности бедер. Обращает на себя внимание интактность окружающей кожи (рис. 1–3).



Рис. 2. Язвенный дефект, гнойно-геморрагическая корка, атрофические рубцы
Fig. 2. Ulcerative defect, purulent-hemorrhagic crust, atrophic scars



Рис. 1. Экскориации, язвы с геморрагическими и гнойно-геморрагическими корками, атрофические рубцы и гиперпигментированные пятна
Fig. 1. Excoriations, ulcers with hemorrhagic and purulent-hemorrhagic crusts, atrophic scars and hyperpigmented spots



Рис. 3. Экскориации с геморрагическими корками
Fig. 3. Excoriations with hemorrhagic crusts

На предположение об аутодеструктивном характере повреждений была отмечена негативная эмоциональная реакция со стороны пациентки.

Предположительный диагноз: искусственный (артифициальный) дерматит (невротические эксфолиации), L98.1.

Пациентке назначена витаминотерапия, наружно — мазь с метилурацилом и офлоксацином. Рекомендована консультация психотерапевта.

При повторном осмотре через 14 дней отмечено заживление старых и появление нескольких свежих эксфолиаций. В ходе беседы пациентка призналась, что наносит повреждения кожи самостоятельно и неосознанно на фоне постоянного эмоционального стресса (конфликты с мужем из-за ее «бесплодия»). Повторно рекомендована консультация психотерапевта с целью назначения соответствующего лечения, дерматологическая терапия с целью заживления существующих элементов продолжена, пациентке разъяснено, что эстетическая коррекция рубцовых изменений не представляется возможной до полного прекращения появления свежих высыпаний.

Пациент Н., 46 лет. Поступил в венерологическое отделение с диагнозом: скрытый сифилис (МР 4+, ИФА

сумм. 4+). Состояние удовлетворительное, сознание ясное, эмоционально лабилен. Злоупотребляет алкоголем.

При осмотре пациента специфических высыпаний на коже и слизистых оболочках не выявлено, но обратили на себя внимание атрофические рубцы на коже лица, расположенные симметрично преимущественно в области щек, окруженные телеангиэктазиями (рис. 4, 5).

Возникновение данных рубцов пациент объясняет самостоятельным лечением от «подкожных клещей». Около 3 лет назад на коже лица периодически стали появляться высыпания красноватого цвета, появился зуд кожи лица. За медицинской помощью не обращался. Ознакомившись с данными Интернета (преимущественно блогами и советами с использованием народных средств), пациент поставил себе диагноз: демодекоз, решив избавиться от паразитов с помощью прижигающих средств. Поняв совет с прижиганием буквально, в качестве лечения использовал тлеющие сигареты, оставляя ожоги в местах высыпаний. Со слов пациента, «лечение» увенчалось успехом.

По поводу основного заболевания пациенту назначено специфическое противосифилитическое лечение согласно принятым на момент лечения клиническим рекомендациям (бензилпенициллина натриевая соль



Рис. 4. Атрофические рубцы на коже щеки, телеангиэктазии
Fig. 4. Atrophic scars on the skin of the cheek, telangiectasias



Рис. 5. Атрофические рубцы на коже щеки, телеангиэктазии
Fig. 5. Atrophic scars on the skin of the cheek, telangiectasias



Рис. 6. Язвенный дефект кожи, ёмкость с «корнями бородавок»
Fig. 6. Ulcerative defect of the skin, a container with "wart roots"

кристаллическая по 1 млн ЕД 6 раз в сутки в течение 28 дней) [12]. По поводу рубцов на коже лица пациенту рекомендована лазерная коррекция.

Пациент И., 32 года. Обратился к дерматологу с жалобами на рецидивирующие бородавки, которые возникают самопроизвольно на различных участках тела и не поддаются никакому лечению. В качестве доказательства пациент предоставил «корни бородавок», которые извлекает самостоятельно после удаления «бородавки» раствором суперчистотела (рис. 6, 7). Во время беседы пациент контактен, общителен, находился в приподнятом настроении, с гордостью демонстрировал повреждения кожи и емкость с удаленными из кожи «корнями бородавок».

При осмотре: высыпания локализуются исключительно на переднебоковых поверхностях верхних конечностей. Представлены глубокими язвами в диаметре до 2 см (демонстративно пациент мог погрузить в дефект дистальную фалангу указательного пальца целиком). Язвы имеют округлую форму, окружены валиком инфильтрации, дно покрыто грануляционной тканью, скудным серозно-геморрагическим отделяемым, некоторые покрыты корками. Помимо язв на коже обнаруживается множество рубцов (от атрофических до гипертрофических).

Пациенту назначено симптоматическое дерматологическое лечение (местные антибактериальные



Рис. 7. Язвенные дефекты, геморрагические корки, рубцы на коже верхних конечностей
Fig. 7. Ulcerative defects, hemorrhagic crusts, scars on the skin of the upper extremities

и ранозаживляющие препараты: мазь с содержанием метилурацила и офлоксацина), а также рекомендованы консультации невролога и психотерапевта по поводу диагноза: невротические эксориации (дерматозой-ный бред?).

Обсуждение

Во всех трех описанных клинических случаях выявляются определенные закономерности, указывающие на аутодеструктивный характер дерматоза: локализация на легкодоступных участках кожи, однотипность повреждений, спонтанное и беспричинное появление новых высыпаний (появление вторичных элементов при отсутствии первичных), снижение критики к своему состоянию. Кроме того, у всех пациентов присутствовали характерные личностные особенности: эмоциональная лабильность, неустойчивость, тревожность, импульсивность, иногда демонстративность поведения.

Дерматологическое лечение во всех случаях носит симптоматический характер, а причину заболевания нужно искать гораздо глубже. Для полноценной диагностики в таких ситуациях следует применять комплексный подход, включающий проведение гистологического исследования кожи в очагах поражения, ультразвуковое исследование для установления глубины повреждения, а также психологическую беседу с использованием анкетирования для получения полноценной картины влияния психологических факторов на процесс аутодеструкции [13].

Заключение

Травмы, которые пациент наносит себе самостоятельно, зачастую являются способом психоэмоциональной разрядки, переключения своего внимания с внутреннего конфликта на переживание физической боли. Состояние паники, предшествующее самоповреждению, сменяется чувством удовлетворения.

В таких случаях дерматологическое лечение может быть только второстепенным и симптоматическим, тогда как первоочередную роль следует отвести психологической коррекции для того, чтобы пациент осознал свою причастность к поражению кожи и принял свою ответственность в его возникновении. Конечной целью

психотерапии является возвращение пациенту баланса и гармонии, любви к самому себе.

Пациент с аутоагрессивным поведением может встретиться на приеме у любого специалиста. При оказании своевременной и компетентной помощи прогноз лечения патомимии остается благоприятным. ■

Литература/References

1. Руженков В.А., Руженкова В.В. Некоторые аспекты терминологии и классификации аутоагрессивного поведения. Суицидология. 2014;1(14):41–51. [Ruzhenkov VA, Ruzhenkova VV. Some aspects of terminology and classification of self-injurious behavior. Suicidologia. 2014;1(14):41–51 (In Russ.)]
2. Лукашенко А.А., Артемьева М.С., Юровская И.И., Гаврик А.Н., Данилин И.Е. Клинический случай патомимии у пациентки с аутоагрессивным поведением. Вестник РУДН, серия Медицина. 2015;(4):96–101. [Lukashenko AA, Artem'yeva MS, Yurovskaya II, Gavrik AN, Danilin IE. Clinical case of pathomimia in patient with autoaggressive behavior. RUDN Journal of Medicine. 2015;(4):96–101 (In Russ.)]
3. Machado MO, Köhler CA, Stubbs B, Nunes-Neto PR, Koyanagi A, Quevedo J, et al. Skin picking disorder: prevalence, correlates, and associations with quality of life in a large sample. CNS Spectr. 2018;23(5):311. doi: 10.1017/S1092852918000871
4. Цыганкова Е.П., Фроленкова Э.А., Пискунова Е.Ю. Психосоматическая патология в дерматологии. Вестник СГМА. Медико-биологический выпуск. 2007;(3):51–53. [Tsygankova EP, Frolenkova EA, Piskunova EYu. Psychosomatic pathology in dermatology. Bulletin of SGMA. Biomedical Issue. 2007;(3):51–53 (In Russ.)]
5. Смулевич А.Б., Романов Д.В., Львов А.Н. Дерматозойный бред и ассоциированные расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 208 с. [Smulevich AB, Romanov DV, L'vov AN. Dermatозoinyi bred I associirovannyye rasstroistva. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 208 p. (In Russ.)]
6. Караваева Т.А., Королькова Т.Н. Психологические механизмы и психосоматические соотношения при различных дерматозах. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 17(5): 7–16. [Karavaeva TA, Korolkova TN. Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2018;17(5):7–16 (In Russ.). doi: 10.17116/klinderma2018170517]
7. Тамразова О.Б., Гуреева М.А. Патомимии у детей. Вестник дерматологии и венерологии 2017;(3):76–84. [Tamrazova OB, Gureeva MA. Pathomimia in children Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017;(3):76–84 (In Russ.)]
8. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 544 с.: ил. [Skripkin YuK, Kubanova AA, Akimov VG. Skin and venereal diseases: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 544 p.; illustrated (In Russ.)]
9. Львов А.Н. Патомимии в дерматологической практике (часть I). Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010;5(5):71–78. [Lvov AN. Pathomimia in dermatological practice (Part 1). Modern problems of dermatovenerology, immunology and medical cosmetology. 2010;5(5):71–78 (In Russ.)]
10. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Каюмова Л.Н., Смирнова Л.М., Анпилогова Е.М., Никулина А.С. Патомимия: диагностическая проблема на стыке двух специальностей. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021;24(1):61–70. [Olisova OY, Teplyuk NP, Kayumova LN, et al. Self-induced dermatosis: a diagnostic problem at the intersection of two specialties. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2021;24(1):61–70 (In Russ.). doi: 10.17816/dv61909.
11. Спизхарский Е.В., Иванченко Е.Н. Патомимия как вид самоповреждающего поведения. Омский психиатрический журнал. 2015;3(5):13–16. [Spizharsky EV, Ivanchenko EN. How to view pathomimia self-harm behaviors. Omsk Psychiatric Journal. 2015;3(5):13–16 (In Russ.)]
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016: 768 с. [Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed. revised and additional. Moscow: Delovoy express, 2016: 768 p. (In Russ.)]
13. Заславский Д.В., Трещевская А.А., Соболев А.В., Скрек С.В., Сыдииков А.А., Зелянина М.И. и др. Лихеноидная реакция vs психогенный зуд. Дерматовенерология. Косметология. 2020;6(1–2):89–103. [Zaslavsky D, Treshevskaya A, Sobolev A, Skrek S, Sydikov A, Zelyanina M, et al. Reaction vs Psychogenic Pruritus. Dermatovenerology. Cosmetology.; 2020,6(1–2):89–103 (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — С.В. Кошкин; сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — В.В. Рябова, А.Л. Евсеева.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Research concept and design — Sergei V. Koshkin; collection and processing of material, writing and editing text — Vera V. Ryabova, Anna L. Evseeva.

Информация об авторах

***Кошкин Сергей Владимирович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_serгей@mail.ru

Рябова Вера Владимировна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6594-6652>; eLibrary SPIN: 5573-6747; e-mail: ryabova.vv@gmail.com

Евсеева Анна Леонидовна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6680-283X>; eLibrary SPIN: 2409-6034; e-mail: jls0105@icloud.com

Information about the authors

***Sergei V. Koshkin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 112 K. Marx street, 610027, Kirov, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_serгей@mail.ru

Vera V. Ryabova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6594-6652>; eLibrary SPIN: 5573-6747; e-mail: ryabova.vv@gmail.com

Anna L. Evseeva — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6680-283X>; eLibrary SPIN: 2409-6034; e-mail: jls0105@icloud.com

Статья поступила в редакцию: 18.02.2022

Принята к публикации: 25.03.2022

Дата публикации: 15.04.2022

Submitted: 18.02.2022

Accepted: 25.03.2022

Published: 15.04.2022