

CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №7, 2020

VOL. 22, No. 7, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ДЕРМАТОЛОГИЯ DERMATOLOGY

Главная тема:

**СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ
В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГА.
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД**

Читайте в номере:

Кожные проявления у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

Генно-инженерная терапия псориаза и псориатического артрита

Атопический дерматит и микробиом: есть ли связь?

Дерматоскопический алгоритм BRAAFF в диагностике акральной меланомы

Биологическая терапия меланомы

Хронический зуд – многоликая проблема современности

Микозы в практике дерматолога

Поражения кожи при заболеваниях щитовидной железы и синдромах, включающих тиреоидную патологию

Поражения кожи при сахарном диабете: взгляд эндокринолога

Комбинированные гормональные контрацептивы в терапии акне: взгляд гинеколога

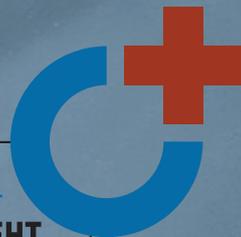
Коморбидность акне и нарушений кишечного микробиоценоза: взгляд гастроэнтеролога

Панникулиты в практике интерниста и дерматолога

CONSILIUM
MEDICUM

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru



17

периодических изданий
для врачей и фармацевтов

КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ
в свободном доступе
для специалистов во всех
областях клинической медицины

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины
151 академик и член-корреспондент РАН
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

ГИНЕКОЛОГИЯ

DENTAL TRIBUNE

СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:
систематические обзоры и метаанализы
оригинальные статьи и клинические случаи
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций
международные и национальные рекомендации
схемы, алгоритмы, инфографика



ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:
печатные издания, электронная библиотека,
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

ПЕРВОСТОЛЬНИК

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

ПЕДИАТРИЯ

CONSILIUM MEDICUM

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.
Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2020, том 22, №7

Адаскевич Владимир Петрович,

д.м.н., профессор, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Корсунская Ирина Марковна,

д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии, Москва, Россия

Олисова Ольга Юрьевна,

д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Тамразова Ольга Борисовна,

д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

u.zholudeva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:

podpiska@conmed.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Эвелина Батова

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum 2020, Volume 22, No. 7

Uladzimir P. Adaskevich,

M.D., Ph.D., Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Irina M. Korsunskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

Olga Iu. Olisova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Olga B. Tamrazova,

M.D., Ph.D., Professor, People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Subscription:
podpiska@conmed.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31c4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary Editor-Proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva

Design and layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н.
 (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н.
 (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н.
 (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Забиоров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН,
 профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Uladzimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigiroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsyypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PTHYSIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР	
Кожные проявления у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и особенности работы дерматовенеролога в период пандемии В.П. Адаскевич		9
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	
Эффективность нетакимаба у пациентов с псориазическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α: субанализ результатов исследования PATERA Т.В. Коротаева, А.В. Самцов, В.Р. Хайрутдинов, А.Л. Бакулев, В.В. Младов, А.В. Еремеева, А.В. Зинкина-Орихан		14
	МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ	
Атопический дерматит и микробиом: есть ли связь? Обзор выступления О.Б. Тамразовой		20
	МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ	
На какой результат рассчитывают врач и пациент при терапии псориаза Обзор выступления Л.П. Котреховой		25
	ОБЗОР	
Биологическая терапия меланомы А.С. Кравченко		29
	МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ	
Клинические аспекты ведения пациентов с псориазом: можем лучше? Обзор выступления Н.С. Рудневой		33
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ	
Дерматоскопический алгоритм BRAAFF в диагностике акральной меланомы М.В. Жучков, Н.М. Шарова, Е.Е. Большакова, Д.Б. Сонин		38
	ОБЗОР	
Хронический зуд – многоликая проблема современности А.Л. Пирузян, Э.А. Невозинская, И.М. Корсунская		42
	ОБЗОР	
Себорейный дерматит: как помочь пациенту С.В. Панюкова, А.Л. Пирузян, И.М. Корсунская		46
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ	
Онихомикоз и ониходистрофии: дифференциальная диагностика и рациональная терапия И.Е. Торшина		49
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ	
Редкие дерматологические нозологии: болезнь Девержи К.Т. Плиева, Е.В. Денисова, М.А. Бобров, Д.Р. Мильдзихова, И.М. Корсунская		54
	ОБЗОР	
Современные возможности топической терапии микоза стоп И.С. Максимов		57
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ	
Поражения кожи при заболеваниях щитовидной железы и синдромах, включающих тиреоидную патологию Е.А. Трошина		60
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ	
Поражения кожи при сахарном диабете: клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика, особенности лечения А.Ю. Токмакова, Д.А. Семенова, Е.Л. Зайцева		64
	ОБЗОР	
Место комбинированных гормональных контрацептивов в терапии акне у женщин Ю.Б. Успенская		69
	ОБЗОР	
Коморбидность акне и нарушений кишечного микробиоценоза: теоретическая и реальная Д.И. Трухан		73
	ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ	
Панникулиты в практике интерниста и дерматолога (лекция) О.Н. Егорова, Б.С. Белов		78
	ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	
Тема сифилиса в художественной литературе XVI–XX вв. И.Ю. Голоусенко, К.И. Медведев		84

Content

	REVIEW	
Skin manifestations of COVID-19 infection and peculiarities of dermatologic care of patients in the pandemic period Uladzimir P. Adaskevich		9
	ORIGINAL ARTICLE	
Netakimab in anti-TNF-naïve patients with psoriatic arthritis: subanalysis of PATERA clinical trial Tatiana V. Korotaeva, Aleksei V. Samtsov, Vladislav R. Khairutdinov, Andrei L. Bakulev, Vladimir V. Mladov, Anna V. Ereemeeva, Arina V. Zinkina-Orikhan		14
	CONFERENCE PROCEEDINGS	
Atopic dermatitis and the microbiome: is there a link? Review of O.B. Tamrazova speech		20
	CONFERENCE PROCEEDINGS	
What result does the doctor and patient expect when treating psoriasis Review of L.P. Kotrehova speech		25
	REVIEW	
Biological therapy of melanoma Anzhela S. Kravchenko		29
	CONFERENCE PROCEEDINGS	
Clinical aspects of the management of patients with psoriasis: can we do better? Review of N.S. Rudneva speech		33
	BEST PRACTICE	
Dermatoscopic BRAAFF algorithm for diagnosis of acral melanoma Mikhail V. Zhuchkov, Natalia M. Sharova, Elena E. Bol'shakova, Dmitrii B. Sonin		38
	REVIEW	
Chronic pruritus is a multifaceted issue of our time Anastas L. Piruzyan, Zofia A. Nevozinskaia, Irina M. Korsunskaya		42
	REVIEW	
Seborrheic dermatitis: how to help the patient Svetlana V. Paniukova, Anastas L. Piruzyan, Irina M. Korsunskaya		46
	BEST PRACTICE	
Onychomycosis and onychodystrophy: differential diagnostics and rational therapy Irina E. Torshina		49
	BEST PRACTICE	
Rare dermatological diseases: Devergie disease Kristina T. Plieva, Elena V. Denisova, Maksim A. Bobrov, Dzerassa R. Mildzikhova, Irina M. Korsunskaya		54
	REVIEW	
Modern possibilities of topical therapy for foot mycosis Ivan S. Maximov		57
	BEST PRACTICE	
Skin lesions in thyroid diseases and syndromes associated with thyroid pathology Ekaterina A. Troshina		60
	BEST PRACTICE	
Skin lesions in diabetes mellitus: clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, features of treatment Alla Yu. Tokmakova, Daria A. Semenova, Ekaterina L. Zaitseva		64
	REVIEW	
The place of combined hormonal contraceptives in the therapy for acne in women Yulia B. Uspenskaya		69
	REVIEW	
Comorbidity of acne and disorders of intestinal microbiocenosis: theoretical and real Dmitry I. Trukhan		73
	BEST PRACTICE	
Panniculitis in the practice of an internist and a dermatologist (a lecture) Olga N. Egorova, Boris S. Belov		78
	HISTORY OF MEDICINE	
The theme of syphilis in fiction XVI–XX centuries Igor Yu. Golousenko, Kirill I. Medvedev		84

Кожные проявления у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и особенности работы дерматовенеролога в период пандемии

В.П. Адашкевич[✉]УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь
[✉]vitebsk.derma@mail.ru**Аннотация**

Текущая пандемия SARS-CoV-2 оказывает огромное влияние на дерматологическую практику: отсутствует определенность относительно исхода инфекции COVID-19 у пациентов с распространенными дерматозами, такими как псориаз, атопический дерматит, аутоиммунные буллезные заболевания; возрастает необходимость прямого участия дерматологов как в помощи пациентам с COVID-19, так и в поиске новых научных подходов к терапии дерматологических проявлений заболевания. Дерматологи во всем мире собирают данные о поражениях кожи, которые могут быть незамеченными симптомами COVID-19, включая кожные проявления в форме различных высыпаний. В статье представлены данные испанских врачей с описанием пяти разновидностей кожных манифестаций COVID-19, а также результаты российских исследователей о семи группах кожных высыпаний у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от их этиологии и механизмов развития. SARS-CoV-2 – новый высокозаразный патоген для человека, который может быстро распространяться и способен оказать огромное влияние как на состояние здоровья, так и на экономические и социальные факторы. Последствия COVID-19 могут сказываться еще долго после разрешения пандемии и привести к возникновению новых методов ведения дерматологических пациентов.

Ключевые слова: воспалительные дерматозы, псориаз, атопический дерматит, аутоиммунные буллезные дерматозы, коронавирусная инфекция COVID-19.

Для цитирования: Адашкевич В.П. Кожные проявления у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и особенности работы дерматовенеролога в период пандемии. Consilium Medicum. 2020 (22); 7: 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200262

Review

Skin manifestations of COVID-19 infection and peculiarities of dermatologic care of patients in the pandemic period

Uladzimir P. Adaskevich[✉]Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus
[✉]vitebsk.derma@mail.ru**Abstract**

The ongoing SARS-CoV-2 pandemic is having a huge impact on dermatological practice including the uncertainties concerning the outcome of COVID-19 infection in patients with common inflammatory disorders such as psoriasis, atopic dermatitis, autoimmune bullous diseases, the increasing need of dermatologists' involvement in care for COVID-19 patients as well as in search for new scientific approaches to therapy of dermatological manifestations of the infection. Dermatologists all over the world are accumulating data about skin lesions which can be unnoticed symptoms of COVID-19 including various skin rashes. The article presents data by Spanish doctors who describe five various types of skin manifestations of COVID-19 as well as the results of Russian researchers about seven groups of skin eruptions in patients with COVID-19 infection depending on their etiology and mechanisms of development. SARS-CoV-2 is a new pathogen for humans that is highly contagious, can spread quickly, and is capable of causing enormous health, economic and societal impacts in setting. The consequences may continue long after the pandemic resolves, and new management modalities for dermatology may originate from the COVID-19 disaster.

Key words: inflammatory dermatoses, psoriasis, atopic dermatitis, autoimmune bullous diseases, COVID-19 infection.

For citation: Adaskevich U.P. Skin manifestations of COVID-19 infection and peculiarities of dermatologic care of patients in the pandemic period. Consilium Medicum. 2020 (22); 7: 9–13. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200262

С того момента, когда первый случай «пневмонии неизвестной этиологии» был диагностирован 30 декабря 2019 г. в Китае, в уханьском госпитале Jinyintan, и позднее распознан как «тяжелый острый респираторный синдром коронавируса-2» (SARS-CoV-2), это заболевание распространилось на четыре континента, вызвав респираторные проявления коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и удовлетворяя эпидемиологическим критериям пандемии. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила эпидемию нового тяжелого респираторного коронавируса (SARS-CoV-2) пандемией [1]. Число заболевших в мире растет по экспоненте, инфекция представляет собой серьезную угрозу здоровью, особенно в случаях пожилого возраста, иммунодефицитного состояния или наличия сопутствующих заболеваний.

Текущая пандемия SARS-CoV-2 оказывает огромное влияние на дерматологическую практику: значительно уменьшается количество консультаций «лицом к лицу» в пользу теледерматологии, отсутствует определенность относительно исхода инфекции COVID-19 у пациентов с распространенными воспалительными дерматозами, такими как псориаз и атопический дерматит (АтД), получающими иммуносупрессивную/иммуномодулирующую системную

терапию, возрастает необходимость прямого участия дерматологов как в помощи пациентам с COVID-19, так и в поиске новых научных подходов к терапии дерматологических проявлений заболевания [1].

Дерматологи во всем мире собирают данные о поражениях кожи, которые могут быть незамеченными симптомами COVID-19, включая кожные проявления в форме различных сыпей и картины псевдообморожений. Здесь следует отметить, что многие вирусные заболевания, в том числе ветряная оспа, корь и мононуклеоз, сопровождаются сигнальными кожными высыпаниями, которые часто бывают результатом повышенной воспалительной реакции организма в ходе борьбы с инфекцией. В настоящее время постоянно возрастает количество сообщений и результатов предварительных наблюдений, указывающих, что SARS-CoV-2, вирус, вызывающий COVID-19, может также поражать кожу. Поражения кожи, начиная от «ковидных пальцев» до крапивницы, могут быть потенциальными признаками коронавируса.

В конце марта 2020 г. итальянский врач прислал письмо редактору журнала Европейской академии дерматологии и венерологии с описанием состояний кожи, которые наблюдались у 20% из 88 пациентов с COVID-19 в Ломбардии,

Рис. 1. Крапивница у пациента с COVID-19.



Рис. 2. «Ковидные пальцы».



Рис. 3. Проявление синдрома Кавасаки у ребенка с COVID-19.



наиболее пострадавшем от заболевания регионе Италии [2]. У большинства наблюдавшихся пациентов развивалась красная сыпь на туловище, у некоторых появлялись высыпания по типу крапивницы или пузырьки, напоминающие ветряную оспу.

В начале апреля дерматологическое общество, включающее более 400 французских дерматологов, опубликовало заявление, что среди пациентов с вероятным COVID-19 они наблюдали такие кожные симптомы, как крапивница, красная сыпь и очаги на конечностях, напоминающие картину обморожений. И, наконец, в середине апреля поступило письмо редактору журнала Американской академии дерматологии от группы итальянских врачей с описанием высыпаний по типу ветряной оспы как редкого, но специфически ассоциированного с COVID-19 проявления на коже.

У пациентов, которых в итоге приходится госпитализировать, часто появляется розового цвета зудящая сыпь на туловище и конечностях. У некоторых развивается крапивница или, реже, сыпь по типу ветряной оспы (рис. 1). Затруднительно определить, действительно ли эти кожные проявления вызваны вирусом SARS-CoV-2 или это побочный эффект применяемых для лечения вируса лекарственных средств. Высыпания довольно часто возникают внезапно и предположительно являются проявлением самого вируса.

В США состояние псевдообморожения, описанное французскими дерматологами, получило название «ковидные пальцы». В реестре Американской академии дерматологии было зарегистрировано более 100 случаев такого состояния, для которого характерны лиловые, напоминающие синяки припухлости и отечность. «Ковидные пальцы» в период болезни наблюдаются достаточно часто, и нередко среди лиц с несколькими другими симптомами COVID-19 (рис. 2). Несмотря на название этих высыпаний, еще окончательно не ясно, что эта картина вызвана COVID-19. Многие лица с такими проявлениями не проходили тестирование на COVID-19, поскольку их состояние было недостаточно

серьезным для интенсивного медицинского контроля, и поэтому невозможно с уверенностью утверждать, что кожные проявления у таких лиц связаны с вирусом. У некоторых пациентов с этим признаком тест на вирус был отрицательным, но другого объяснения аномального состояния кожи не было. В этой связи предполагается, что у отдельных пациентов, бессимптомных или с легким течением COVID-19, «ковидные пальцы» развивались довольно поздно в течение заболевания, так что тесты приходили с отрицательным результатом, но все-таки многое на данный момент остается пока неизвестным.

Понятно, что у пациентов с подтвержденным COVID-19 проявления на коже не являются главной проблемой, но дерматологическая терапия необходима для облегчения дискомфорта. В таких случаях дерматологи применяют типичную местную терапию. В то же время предварительные исследования указывают, что у пациентов с COVID-19 кожные высыпания могут развиваться в результате нарушения кровотока, что уже более серьезно. Небольшие сгустки крови в коже могут означать наличие сгустков крови в других участках, а тромбы в почках, печени и других органах могут вызвать более тяжелые последствия.

Китайские исследователи, исходя из данных о 140 пациентах, инфицированных новым коронавирусом, идентифицировали в качестве кожных проявлений лекарственную гиперчувствительность у 11,4% и крапивницу у 1,4% больных [3].

Британские врачи описали первый случай нового воспалительного состояния по типу болезни Кавасаки, связанного с COVID-19, у 6-месячного ребенка с симптомами, которые включали лихорадку, стойкую красную сыпь на руках и ногах; сухие потрескавшиеся губы, бугорки на языке, отеки кисти, конъюнктивит. С учетом симптомов девочку протестировали на COVID-19, и тест оказался положительным. Синдром, похожий на болезнь Кавасаки, предположительно вызванный коронавирусом, стал причиной смерти 12 детей в Великобритании. Это загадочное состоя-

ние сравнивают с болезнью Кавасаки и синдромом токсического шока (рис. 3). Однако некоторые исследователи не уверены в связи летальных исходов данных случаев с коронавирусной инфекцией [4].

Пока еще неизвестно, могут ли очаги на коже и нарушение кожного барьера способствовать передаче SARS-CoV-2 при непрямом контакте. Предстоит определить, ассоциируются ли с инфекцией SARS-CoV-2 специфические очаги на слизистых и коже, хотя некоторые неопубликованные наблюдения указывают на случаи транзиторной оспенноподобной экзантемы в ранней фазе инфекции [1].

Наиболее частые кожные манифестации COVID-19

Экспертная оценка данных приведенного ниже исследования опубликована в конце апреля в «Британском журнале дерматологии». Испанские дерматологи описали кожные высыпания, которые они наблюдали у 375 больных коронавирусной инфекцией в течение 2 нед [5]. Выявлено пять разновидностей сыпи: акральные участки эритемы-отека с везикулами или пустулами – псевдообморожение (19% случаев); другие везикулезные высыпания (9%); уртикарные очаги (19%); другие макулопапулы (47%); ливедо или некроз (6%).

Акральные участки эритемы-отека с везикулами или пустулами (псевдообморожение). Эти очаги, поражающие кисти и стопы, могут напоминать обморожения (небольшие зудящие отечности на коже) с маленькими красными или лиловыми пятнышками, вызванными подкожными кровоизлияниями. Высыпания обычно асимметричны. Они ассоциируются с молодыми пациентами, длятся в среднем 12,7 дня, развиваются в позднем течении болезни COVID-19 и наблюдаются при менее тяжелом заболевании (при оценке тяжести учитывались: помещение в стационар, пневмония, поступление в реанимацию и смертность). Высыпания иногда вызывают боль (32%) или зуд (30%).

Другие везикулезные высыпания. Везикулезные высыпания проявлялись внезапным развитием пузырьков на туловище, которые могли также поражать конечности. Пузырьки иногда были наполнены кровью и могли становиться более крупными или распространенными. Они ассоциируются с пациентами среднего возраста, длятся в среднем 10,4 дня, чаще появляются (15%) до возникновения других симптомов и наблюдаются при средней тяжести заболевания. Зуд был частым (68%).

Уртикарные очаги. Очаги представляли собой розовые или белые припухлости кожи, напоминающие обычно зудящие волдыри при крапивнице. Высыпания в основном развивались на туловище или распространялись по всему телу. В нескольких случаях наблюдались на ладонях.

Другие макулопапулы. Макулопапулы – маленькие, плоские и приподнятые красные выпуклости. В некоторых случаях располагались вокруг волосных фолликулов, отмечалась также разная степень шелушения. Некоторые из элементов описывались похожими на розовый лишай. Пятнышки крови под кожей также могут присутствовать либо в форме крапинок/точек, либо более крупных участков. Такие высыпания ассоциируются с меньшей продолжительностью (6,8 дня в среднем для уртикарных очагов и 8,6 – для макулопапулезных), обычно появляются вместе с другими симптомами и наблюдаются при более тяжелом течении болезни COVID-19 (2% смертность в выборке). Зуд был очень частым при уртикарных очагах (92%) и в 57% случаев – при макулопапулезных.

Ливедо или некроз. Ливедо является результатом нарушения циркуляции в кровеносных сосудах кожи. В результате на коже появляется сосудистый рисунок в форме красной или синей сетки. Некроз означает преждевременную гибель кожной ткани. Эти два симптома отражают разную степень окклюзии сосудов с сужением или блокировкой ар-

терий, ограничивающих кровотоки в отдельных участках тела (в данном случае на туловище или конечностях). Такие высыпания ассоциируются с пожилыми пациентами и более тяжелым течением болезни (смертность 10%). Однако такие проявления COVID-19 более вариабельны, включая транзиторное ливедо у пациентов с COVID-19, которым не требовалась госпитализация.

Тяжесть ассоциированных симптомов градируется от менее тяжелых в случае псевдообморожений до наиболее тяжелых – у пациентов с картиной ливедо, у которых был более высокий процент пневмоний, госпитализаций и помечений в отделения интенсивной терапии [5].

Исследователи обратили внимание, что некоторые из кожных проявлений, ассоциированных с COVID-19, являются распространенными и могут иметь много причин, это касается, в частности, макулопапул и уртикарных очагов. Сами по себе они не помогают в установлении диагноза. Ливедо и некроз, с другой стороны, достаточно редкие очаги, и чаще всего они появлялись у пожилых и тяжелых пациентов. Однако трудно сказать, вызваны ли такие очаги непосредственно COVID-19 или они лишь являются индикатором осложнений [5].

По этой причине следует быть очень осторожными при попытке самостоятельно установить диагноз COVID-19 на основании кожных симптомов; ведь кожные сыпи и другие кожные очаги являются довольно распространенным явлением и, не будучи специалистом, их трудно дифференцировать.

Коллектив исследователей под руководством профессора Н.Н. Потеева выделил семь групп кожных высыпаний у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от их этиологии и механизмов развития [6]:

- 1. Ангииты кожи.** Обусловлены непосредственно коронавирусной инфекцией, на фоне которой происходит поражение стенок мелких сосудов дермы циркулирующими иммунными комплексами в виде депозитов с инфекционными (вирусными) антигенами. К особым формам, ассоциированным с инфекцией COVID-19, можно отнести акроваскулиты.
- 2. Папуло-везикулезные высыпания.** Папуло-везикулезные высыпания (по типу милиарии или эккринной потницы) возникают на фоне субфебрилитета с многодневным повышенным потоотделением у пациентов. В отличие от классического течения милиарии характеризуются обширностью поражений кожных покровов.
- 3. Папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай.** Представляют собой инфекционно-аллергические поражения кожи, ассоциированные с инфекцией COVID-19. Клинической особенностью розового лишая при коронавирусной инфекции является отсутствие «материнской бляшки».
- 4. Кореподобные сыпи.** При инфекции COVID-19 эти сыпи напоминают по своим клиническим характеристикам высыпания, возникающие при кори, и тем самым указывают на патогенетическую близость к остальным вирусным экзантемам.
- 5. Токсидермии.** Напрямую не связаны с коронавирусной инфекцией и являются следствием индивидуальной непереносимости пациентами определенных лекарственных препаратов.
- 6. Крапивница.** В зависимости от своего происхождения заболевание может иметь двоякий характер. С одной стороны, уртикарные высыпания могут быть предвестником начала инфекции COVID-19 или возникают вместе с ее первыми симптомами. С другой – крапивница нередко развивается вследствие лекарственной непереносимости и в таком случае относится к одним из клинических проявлений токсидермий. Акральное расположение волдырей на фоне инфекции COVID-19 также можно отнести к специфическим особенностям уртикарного поражения кожи при этом вирусном заболевании.
- 7. Артифициальные поражения.** Артифициальные поражения (трофические изменения тканей лица) являются след-

ствием вынужденного длительного пребывания больных в прон-позиции с целью улучшения дыхательной функции.

Предложен новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани – вариантом ангиогенного отека легкого. Авторы выделяют три этапа в развитии COVID-19:

- 1) этап инкубации, во время которого вирус находится в носоглотке, клинические проявления минимальны или отсутствуют;
- 2) этап генерализации, во время которого вирус распространяется по сосудистому руслу, инфицирует экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент-2 клетки и индуцирует иммунный ответ; клинические проявления заключаются в развитии лихорадки;
- 3) этап полиорганной недостаточности, клинические проявления которого заключаются в нарушении функционирования органов с наиболее выраженными повреждениями микрососудистого русла [7].

Воспалительные кожные заболевания и COVID-19

Быстрое распространение нового коронавируса – серьезная проблема для общественного здравоохранения. Остается неизвестным, в какой степени коронавирус влияет на псориаз и его лечение. Международный консультативный совет по псориазу рекомендует врачам быть настороже относительно потенциально вредного воздействия инфекции COVID-19 на пациентов с псориазом и консультировать своих пациентов по поводу соблюдения мер, предупреждающих передачу вируса [8]. В случае пациентов с псориазом и диагнозом COVID-19 Международный консультативный совет по псориазу рекомендует врачам прекратить или отложить применение иммуносупрессантов. Эта мера принимается в соответствии с утвержденными стандартами лечения псориаза (принятыми, в частности, Европейским дерматологическим форумом и Американской академией дерматологии), в которых указывается, что иммуносупрессивные методы лечения псориаза противопоказаны пациентам с активной инфекцией. У лиц старше 60 лет и/или пациентов с сопутствующими заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистыми болезнями, диабетом, гепатитом В, хронической обструктивной болезнью легких, хроническими болезнями почек и онкологическими заболеваниями повышен риск развития более тяжелого течения инфекции. Обзор имеющейся литературы, зарегистрированных данных и сведений фармаконадзора показывает отсутствие дополнительного риска вирусных инфекций у лиц с псориазом, получающих в настоящее время, согласно инструкции, следующие лекарства/классы лекарств: блокаторы интерлейкина (ИЛ)-17, ИЛ-23 и ИЛ-12/23, эфиры фумаровой кислоты, апремиласт, метотрексат. Незначительно повышенный риск возможен для блокаторов фактора некроза опухоли (ФНО), в частности инфликсимаба. Для лечения циклоспорином окончательные данные пока отсутствуют. В предшествующих эпизодах вирусной эпидемии не отмечено значительного повышения риска для пациентов с трансплантатами с учетом дополнительных защитных мер для этой группы пациентов. Осторожность необходима в случае пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно диабетом 2-го типа и хронической обструктивной болезнью легких, а также пациентов с известной восприимчивостью к инфекциям во время текущей терапии. Рекомендуется продолжать лечение упомянутыми препаратами у пациентов с псориазом, нуждающихся в системной терапии. Можно начинать новую системную терапию упомянутыми лекарствами, которая должна опираться на информированное согласие, баланс риска и пользы и подробное информирование пациента [8]. При начале лечения блокаторами ФНО или циклоспорином сле-

дует учитывать индивидуальные факторы риска инфекции, необходим также тщательный контроль.

Однако в настоящее время недостаточно данных для определения степени влияния COVID-19 на инфицированных вирусом пациентов с псориазом, получающих системное лечение. Соотношение риска и пользы в случае любого иммуносупрессивного терапевтического вмешательства следует тщательно взвешивать при наличии сопутствующих болезней в каждом индивидуальном случае.

Важным является заявление Европейской целевой группы по atopическому дерматиту (ETFAD) относительно SARS-CoV-2 и АтД [9]. Пациенты с тяжелым течением АтД часто получают иммуномодулирующие системные препараты, которые влияют также на тяжесть коморбидных заболеваний (астма, хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофильный эзофагит, болезнь почек и тяжелые аллергии). Резкое прекращение режима стабильной системной терапии может привести к обострению АтД и коморбидных заболеваний. Если системную терапию АтД нужно приостановить, пациентам необходимо обеспечить достаточную местную терапию вкупе с рекомендациями по ее необходимому объему для предотвращения обострений до тех пор, пока можно будет возобновить системное лечение [9]. В данных ситуациях необходимы мониторинг и лечение таких коморбидностей, как астма. Пациентов с тяжелым и осложненным АтД следует поместить в специализированный лечебный центр. Тяжелый и нелеченый АтД известен как фактор риска диссеминированного вирусного кожного заболевания. С другой стороны, многие традиционные системные иммуномодулирующие препараты, такие как циклоспорин, могут взаимодействовать с защитными механизмами организма против вирусной инфекции. Пока мы еще не знаем, как SARS-CoV-2 влияет на пациентов с АтД, в частности, получающих иммуномодулирующую терапию. Системные кортикостероиды как иммуносупрессоры применяются для терапии обострений АтД, однако они не рекомендуются ввиду риска обострения при SARS-CoV-2 и восприимчивости к COVID-19. Необходимо постепенно снижать дозу препарата в связи с негативным эффектом на респираторные симптомы. Хотя метотрексат и циклоспорин ассоциируются с пониженным риском инфекции и предпочитают системным кортикостероидам, их влияние на заболеваемость и тяжесть COVID-19 неизвестна. Интересно, что *in vitro* циклоспорин обладает активностью против коронавируса, но у человека этот эффект неизвестен. Азатиоприн может повысить восприимчивость к инфекциям, в том числе к COVID-19. Биологические препараты с анти-ФНО- α рекомендуется продолжать при активной инфекции; у бессимптомных и здоровых лиц рекомендуются альтернативные препараты. Предполагается, что ингибиторы ФНО- α воздействуют на вызываемый SARS-CoV-2 «цитокинный шторм».

Диссеминированная кожная вирусная инфекция, такая как герпетическая экзема, опоясывающий лишай или сезонный назофарингит, наблюдаемая у пациентов с АтД, может служить потенциальной моделью для оценки лечения инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с АтД, получающих системную терапию, но полученные в этом случае выводы очень ограничены. Считается, что целевая терапия, селективно воздействующая на воспаление 2-го типа, такая как применение дупилумаба, не повышает риск вирусных инфекций, и поэтому в условиях пандемии COVID-19 может быть предпочтительнее применение традиционных иммуносупрессивных препаратов, таких как циклоспорин [9].

Ведение пациентов с аутоиммунными буллезными заболеваниями во время пандемии COVID-19

Аутоиммунные буллезные заболевания (АИБЗ) – потенциально угрожающие жизни состояния, включающие

интраэпидермальные/эпителиальные (пузырчатка) и субэпидермальные/эпителиальные пузырьные патологии (пемфигоид и герпетический дерматит). Основная терапия – кортикостероиды и иммуномодуляторы. Поскольку иммуносупрессивная терапия может блокировать противовирусный иммунитет, у пациентов с АИБЗ, получающих иммуномодулирующую терапию, особенно у пожилых пациентов с коморбидностями, может повышаться риск худшего исхода в случае заболевания COVID-19. С другой стороны, постулируется, что гиперактивация иммунной системы ответственна за повреждение легких, вызванное SARS-CoV-2, и что определенной группе пациентов иммуносупрессивные препараты фактически могут принести пользу [10–12].

У пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 следует вначале оценить степень риска. Прием азатиоприна, микофенолата мофетила/натрия, циклофосфамида, метотрексата и циклоспорина можно прекратить на время продолжительности симптомов COVID-19, а применение местных кортикостероидов, преднизолона ≤10 мг в день, дапсона/сульфапиридина, доксициклина/тетрациклина, колхицина и внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) можно продолжать. Применение преднизолона более 10 мг в день можно уменьшить в зависимости от активности/тяжести АИБЗ, возраста, сопутствующих заболеваний и тяжести COVID-19 в сотрудничестве дерматолога и врача, лечащего COVID-19. Следует избегать резкого прекращения приема или значительного уменьшения дозы системных кортикостероидов, особенно у пациентов с тяжелыми формами АИБЗ [12]. Следует отметить, что имеются свидетельства, что преднизолон может потенциально оказывать благоприятное воздействие на COVID-19.

Пациенты с АИБЗ, получающие иммуносупрессивную терапию, склонны к развитию оппортунистических инфекций, включая вирусные, а микробные патогены, в свою очередь, могут спровоцировать буллезное заболевание. Пузырчатка и пемфигоид ассоциируются с повышенным риском смерти вследствие пневмонии, а в случае паранеопластической пузырьчатки – облитерирующего бронхолита. Однако пока мало информации относительно SARS-CoV-2 и АИБЗ [10, 11, 13].

Обычно считается, что дапсон/сульфапиридон, доксицилин/тетрацилин или ВВИГ не повышают риск инфекций, а для некоторых инфекций могут даже понизить такой риск, поэтому их применение при пандемии COVID-19 предпочтительнее [10, 11, 13]. При назначении ритуксимаба или иммуноадсорбции/плазмафереза при АИБЗ следует взвесить риски по сравнению с традиционной иммуномодулирующей терапией. Однако, поскольку долго живущие специфические плазматические клетки SARS-CoV-2 у большинства индивидуумов отсутствуют, пациенты с АИБЗ, получавшие ритуксимаб в течение последнего года, могут иметь более тяжелую и длительную инфекцию COVID-19 [13].

Заключение

SARS-CoV-2 – новый, высокозаразный патоген для человека, который может быстро распространяться и в любой обстановке способен оказать огромное влияние как на состояние здоровья, так и на экономические и социальные факторы. Последствия COVID-19 могут сказываться еще долго после разрешения пандемии и привести к возникновению новых методов ведения дерматологических пациентов. Уроки полученного опыта помогут справиться с возможными значительными социальными изменениями в будущем.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Gisoni P, Piaserico S, Conti A, Naldi L. Dermatologists and SARS-CoV-2: the impact of the pandemic on daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (6): 1196–201. DOI: 10.1111/jdv.16515
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (5): e212–e213. DOI: 10.1111/jdv.16387
- Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 00: 1–12. DOI: 10.1111/all.14238
- Jones VG, Mills M, Suarez D et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
- Galván Casas C et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020. DOI: 10.1111/bjd.19163
- Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Проценко Д.Н. и др. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. *Клин. дерматология и венерология*. 2020; 21 (3). [Potekaev N.N., Zhukova O.V., Protsenko D.N. et al. Klinicheskaja kharakteristika kozhnykh проявлений pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19, vyzvannoi SARS-CoV-2. *Klin. dermatologija i venerologija*. 2020; 21 (3) (in Russian).]
- Kubanov AA, Deryabin DG. A New Look at the COVID-19 Pathogenesis: the Disease is a Generalized Viral Vasculitis, and the Lung Tissue Damage is a Variant of Angiogenic Pulmonary Edema. *Ann Russian Academy Med Sci* 2020; 75 (2): XXX. DOI: 10.15690/vramm1347
- Wollenberg A, Flohr C, Simon D et al. European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis. *J EADV* 2020; 34: e241–290.
- <https://www.psoriasis-council.org/blog/Statement-on-COVID-19-and-Psoriasis.htm>
- Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet* 2019; 394: 882–94.
- Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320–32.
- Russell B, Moss C, George G et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 – a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience* 2020; 14: 102.
- Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 389: 2031–40.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Адашкевич Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии УО ВГМУ. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2680-8599

Uladzimir P. Adaskevich – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2680-8599

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Эффективность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α : субанализ результатов исследования PATERA

Т.В. Коротаева¹, А.В. Самцов², В.Р. Хайрутдинов², А.Л. Бакулев³, В.В. Младов⁴, А.В. Еремеева⁴, А.В. Зинкина-Орихан⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁴ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

✉ tatianakorotaeva@gmail.com

Аннотация

Нетакимаб (НТК) – гуманизированное моноклональное антитело против интерлейкина-17А. Препарат зарегистрирован для лечения псориатического артрита (ПсА), анкилозирующего спондилита и бляшечного псориаза. В статье представлены результаты субанализа 24-недельного периода клинического исследования III фазы PATERA у пациентов с активным ПсА.

Цель. Оценка эффективности и безопасности НТК у пациентов с активным ПсА, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Материалы и методы. В исследование PATERA рандомизированы 194 пациента с активным ПсА и недостаточным ответом на предшествующую терапию, включающую нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические базисные противовоспалительные препараты или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Участники распределены в соотношении 1:1 в группы терапии НТК 120 мг и плацебо; 155 рандомизированных участников (75 в группе НТК и 80 в группе плацебо) не получали ГИБП ранее и соответствовали условиям включения в субанализ.

Результаты. Результаты субанализа соответствуют данным, полученным в основной популяции исследования PATERA. 82,7% пациентов в группе НТК и 11,3% в группе плацебо достигли ACR20 на 24-й неделе ($p < 0,0001$). В группе НТК наблюдалось значимое снижение активности заболевания, выраженности аксиальных проявлений ПсА, улучшение состояния кожного покрова и ногтевых пластин. Нежелательные явления, связанные с терапией, зарегистрированы у 14,7 и 8,8% в группах НТК и плацебо соответственно. В основном они представлены лабораторными отклонениями (повышение уровня аланинаминотрансферазы, гиперхолестеринемия) и нарушениями со стороны крови (лимфопения). Большинство нежелательных явлений имели легкую и среднюю тяжесть.

Выводы. Терапия НТК в качестве первого ГИБП у пациентов с активным ПсА характеризуется значимым уменьшением выраженности симптомов заболевания и приемлемым профилем безопасности.

Ключевые слова: нетакимаб, псориатический артрит, ингибиторы интерлейкина-17, ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Для цитирования: Коротаева Т.В., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р. и др. Эффективность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α : субанализ результатов исследования PATERA. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 14–19. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200319

Original Article

Netakimab in anti-TNF-naïve patients with psoriatic arthritis: subanalysis of PATERA clinical trial

Tatiana V. Korotaeva¹, Aleksei V. Samtsov², Vladislav R. Khairutdinov², Andrei L. Bakulev³, Vladimir V. Mladov⁴, Anna V. Eremeeva⁴, Arina V. Zinkina-Orikan⁴

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁴CJSC BIOCAD, Saint Petersburg, Russia

✉ tatianakorotaeva@gmail.com

Abstract

Netakimab (NTK) is a humanized anti-interleukin-17A monoclonal antibody approved for the treatment of psoriatic arthritis (PsA), ankylosing spondylitis, moderate to severe plaque psoriasis.

Aim. We aimed to evaluate the safety and efficacy of NTK in anti-TNF-naïve PsA patients, using a subanalysis of 24-week results of the phase III PATERA study.

Materials and methods. The core population of PATERA study included 194 patients with active PsA and an inadequate response to previous therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs, conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs, randomized in a 1:1 ratio to receive subcutaneous 120 mg NTK or placebo. Among them 155 patients, 75 in the NTK arm and 80 in the placebo arm, were anti-TNF-naïve and complied with subanalysis inclusion criterion.

Results. Subanalysis results are consistent with core population data. 82.7% of patients in the NTK arm and 11.3% of patients in the placebo arm achieved ACR20 at week 24 ($p < 0.0001$). NTK led to significant decline in PsA activity, axial disease, skin manifestations. Treatment-related adverse events (AE) were observed in 14.7% of patients in the NTK arm, 8.8% in the placebo arm and were mainly presented with laboratory abnormalities (hypercholesterolemia, increased alanine aminotransferase), blood and lymphatic disorders (lymphopenia). Most of AEs were mild and moderate.

Conclusions. NTK has a preferable safety profile and significantly declines the severity of PsA symptoms when used as the first bDMARD.

Key words: netakimab, psoriatic arthritis, interleukin-17 inhibitors, TNF inhibitors.

For citation: Korotaeva T.V., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R. et al. Netakimab in anti-TNF-naïve patients with psoriatic arthritis: subanalysis of PATERA clinical trial. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 14–19. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200319

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом. Установлено, что в патогенезе ПсА принимают участие

несколько цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-17А, который в больших количествах обнаруживается в синовиальной жидкости, коже, сыворотке крови [1]. ИЛ-17, воздействуя на кератиноциты, остеокласты, остеобласты, эндотелиальные клетки, стимулирует дальнейшую экспрес-

сию хемокинов и активирует воспаление в органах-мишенях [2].

Нетакимаб (НТК) – гуманизированное моноклональное IgG1-антитело против ИЛ-17А. Эффективность НТК доказана в трех исследованиях III фазы у пациентов с бляшечным псориазом (BCD-085-7/PLANETA, NCT03390101), анкилозирующим спондилитом (BCD-085-5/ASTERA, NCT03447704) и ПсА (BCD-085-8/PATERA, NCT03598751) [3–5].

На сегодняшний день для лечения ПсА зарегистрирован ряд генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), ИЛ-17А, ИЛ-12/23 и ИЛ-23. Согласно действующим рекомендациям в качестве первого ГИБП у большинства пациентов может быть использован любой препарат указанных классов [6]. Популяция клинических исследований НТК представлена как участниками с опытом применения иФНО- α , так и не получавшими ранее ГИБП. В рамках основного анализа результатов 24 нед исследования PATERA подтверждено превосходство НТК в дозе 120 мг над плацебо в смешанной популяции пациентов [5].

Цель – субанализ результатов исследования PATERA направлен на оценку эффективности и безопасности НТК у пациентов, ранее не получавших иФНО- α .

Материалы и методы

PATERA – международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы. Набор пациентов осуществлялся в 24 исследовательских центрах в Российской Федерации и Республике Беларусь. Исследование одобрено центральными регуляторными органами стран-участниц, этическими комитетами каждого центра, зарегистрировано в базе Национальных институтов здравоохранения США (ClinicalTrials.gov; NCT03598751) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, которым не менее чем за 6 мес до включения установлен диагноз ПсА в соответствии с критериями CASPAR [7], с числом болезненных суставов (ЧБС) ≥ 3 из 68 и числом припухших суставов (ЧПС) ≥ 3 из 66, несмотря на предшествующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и базисными противовоспалительными препаратами, имеющие по крайней мере одну псориагическую бляшку диаметром 2 см и более, и/или псориаз ногтей, и/или документальное подтверждение бляшечного псориаза в анамнезе. В исследование включались пациенты с неадекватным ответом на предыдущую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и базисными противовоспалительными препаратами. Допускалось применение не более двух иФНО- α с соответствующим отмывочным периодом перед включением. Основными критериями невключения являлось предшествующее применение моноклональных антител против ИЛ-17, а также против ИЛ-12/23.

После подтверждения соответствия критериям участия в исследовании пациенты рандомизированы в группы НТК и плацебо в соотношении 1:1. Рандомизация проводилась с учетом факторов стратификации: предшествующее применение ГИБП (да/нет) и текущее использование метотрексата (да/нет).

Основной этап исследования представлен ослепленным периодом (0–24 нед) и последующей открытой фазой. НТК применялся в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций (два преднаполненных шприца, содержащих 60 мг НТК в 1,0 мл) на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10-й неделях и далее один раз в 4 нед начиная с 14-й недели. Плацебо использовалось в аналогичные сроки в виде 2 подкожных инъекций по 1,0 мл. Введение НТК и плацебо выполнялось персоналом исследовательского центра. Первичной конечной точкой исследования

являлась доля пациентов, достигших улучшения на 20% по критериям ACR на 24-й неделе. Пациенты группы плацебо, не достигшие ACR20 на 16-й неделе, переведены на терапию НТК с сохранением ослепления. Основной анализ эффективности выполняли на 24-й неделе.

В данной статье представлены результаты субанализа данных 24-недельного двойного слепого периода исследования в подгруппе пациентов, ранее не получавших иФНО- α .

Параметры оценки эффективности:

- ACR20/50/70 – 20/50/70% улучшение по критериям American College of Rheumatology;
- PsARC – ответ в соответствии с критериями Psoriatic Arthritis Response Criteria;
- минимальная активность заболевания, определяемая наличием как минимум 5 из 7 следующих критериев: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , Psoriasis Area Severity Index – PASI ≤ 1 или Body Surface Area (BSA) ≤ 3 , оценка боли по визуальной аналоговой шкале 15 мм и менее, оценка активности заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале 20 мм и менее, HAQ DI $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов – 1 и менее;
- PASI 75/90/100 – 75/90/100% улучшение индекса площади и степени тяжести псориаза у пациентов с исходным значением BSA ≥ 3 ;
- DAS28-CPB(4) – индекс активности ПсА (Disease Activity Score 28-joint count C-reactive protein);
- DAPSA – индекс активности ПсА (Disease Activity in Psoriatic Arthritis);
- BASDAI – Батский индекс активности (Bath AS Disease Activity Index);
- ASDAS-CPB – индекс активности с учетом C-реактивного белка (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score);
- HAQ DI – индекс оценки функционального статуса (Health Assessment Questionnaire Disability Index);
- LEI – Лидский индекс энтезита (Leeds Enthesitis Index) у пациентов с исходным значением LEI > 0 ;
- LDI – Лидский индекс дактилита (Leeds Dactylitis Index) у пациентов с исходным значением LDI > 0 ;
- NAPSI – индекс тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index) у пациентов с исходным значением NAPSI > 0 .

Параметры безопасности

Регистрация нежелательных явлений (НЯ) осуществлялась в соответствии с общими критериями токсичности (NCI-CTCAE, версия 5.0) с последующей систематизацией согласно медицинскому словарю терминов медицинской деятельности (MedDRA, версия 22.0) и группировкой по системно-органным классам и терминам предпочтительного употребления. В соответствии с терминологией, принятой в ICH E2A, НЯ определялось как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. Под нежелательными реакциями (НР) понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии [8]. Обязательной регистрации подлежали все НЯ со 2-й степенью тяжести. НЯ 1-й степени регистрировались в случае клинической значимости, по мнению исследователя.

Статистические методы

Субанализ эффективности терапии проводился в подпопуляции всех рандомизированных пациентов (intent-to-treat – ИТТ), не получавших ранее иФНО- α . Поскольку все рандомизированные пациенты получили хотя бы одно введение НТК или плацебо, субанализ безопасности проводился в той же подпопуляции пациентов.

Показатель	НТК (n= 75)	Плацебо (n=80)
Возраст, лет, М±δ	44,3±11,9	42,8±12,5
Индекс массы тела, кг/м ² , М±δ	28,4±5,6	27,3±5,2
Мужчины, n (%)	40 (53,3)	39 (48,8)
Раса, n (%)		
Европеоидная	74 (98,7)	79 (98,8)
Монголоидная	1 (1,3)	1 (1,2)
Продолжительность заболевания, годы, М±δ	4,5±4,6	5,1±6,3
DAPSA, М±δ	32,7±12,7	34,7±16,5
DAS28-СРБ(4), М±δ	4,6±1,0	4,4±1,1
HAQ DI, М±δ	1,1±0,6	1,2±0,6
ЧБС (66/68), М±δ	13,7±10,5	12,5±10,1
ЧПС (66/68), М±δ	7,1±4,7	7,8±7,7
PASI*, М±δ	15,5±11,3	11,5±9,6
BSA≥3%, n (%)	56 (74,7)	56 (70,0)
LEI>0, n (%)	32 (42,7)	39 (48,8)
LDI>0, n (%)	23 (30,7)	23 (28,8)
NAPSI>0, n (%)	58 (77,3)	62 (77,5)
Воспалительная боль в спине, n (%)	42 (56,0)	36 (45,0)
Терапия ПсА (на момент скрининга)		
Применение метотрексата, n (%)	66 (88,0)	68 (85,0)
Применение системных глюкокортикоидов, n (%)	6 (8,0)	12 (15,0)

*Пациенты с исходным значением BSA≥3.

Показатель	НТК (n=75)	Плацебо (n=80)	p
ACR20, n (%)	62 (82,7)	9 (11,3)	<0,0001
ACR50, n (%)	53 (70,7)	6 (7,5)	<0,0001
ACR70, n (%)	38 (50,7)	3 (3,8)	<0,0001
PsARC, n (%)	64 (85,3)	23 (28,8)	<0,0001
Минимальная активность ПсА, n (%)	36 (48,0)	1 (1,3)	<0,0001
PASI75 ^a	48 (85,7)	7 (12,5)	<0,0001
PASI90 ^a	40 (71,4)	5 (8,9)	<0,0001
PASI100 ^a	28 (50,0)	5 (8,9)	<0,0001
NAPSI 0 ^b	20 (34,5)	4 (6,5)	0,0003
LEI 0 ^c	22 (68,8)	2 (5,1)	<0,0001
LDI 0 ^d	18 (78,3)	3 (13,0)	<0,0001
<i>Изменение относительно исходных значений, М±δ</i>			
BASDAI ^e	-3,2±2,2	-0,5±1,6	<0,0001
ASDAS-СРБ ^e	-1,7±1,0	-0,3±0,7	<0,0001
PASI ^{g*}	-91,9±14,1	-9,0±65,4	<0,0001
DAS28-СРБ(4)	-2,2±1,1	-0,4±0,9	<0,0001
HAQ DI	-0,6±0,5	-0,1±0,5	<0,0001
DAPSA	-23,3±13,0	-4,9±11,7	<0,0001

^aПациенты с исходным значением BSA≥3; ^bпациенты с исходным значением NAPSI>0; ^cпациенты с исходным значением LEI>0; ^dпациенты с исходным значением LDI>0; ^eпациенты с исходным наличием воспалительной боли в спине; *представлен процент изменения относительно исходных значений.

Для пациентов группы плацебо, которые не достигли ACR20 на 16-й неделе, анализ осуществлялся в соответствии со стратегией while on treatment [9]: на 24-й неделе ис-

Показатель	НТК n=75		Плацебо n=80		Плацебо/НТК n=67	
	0–24 нед				18–24 нед	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НЯ	30	40,0	22	27,5	8	11,9
НЯ, связанные с терапией (НР)	11	14,7	7	8,8	0	0
Тяжелые НЯ	4	5,3	3	3,8	2	3,0
Тяжелые НЯ, связанные с терапией (НР)	1	1,3	2	2,5	0	0
СНЯ	0	0	0	0	2	3,0
Серьезные НР	0	0	0	0	0	0
Досрочное выбывание из исследования по причине НЯ	0	0	0	0	0	0
<i>Наиболее частые НЯ≥5%</i>						
Лимфопения	3	4,0	5	6,3	1	1,5
Гиперхолестеринемия*	10	13,3	1	1,3	3	4,5
Повышение уровня АЛТ	5	6,7	3	3,8	0	0
<i>Тяжелые НЯ 3-й степени</i>						
Нейтропения	2	2,7	1	1,3	0	0
Лимфопения	0	0	2	2,5	0	0
Повышение АД	1	1,3	0	0	0	0
Гиперхолестеринемия	1	1,3	0	0	0	0
Ангioneвротический отек	0	0	0	0	1	1,5
Метроррагия	0	0	0	0	1	1,5
<i>НЯ, связанные с терапией (НР)</i>						
Нейтропения	1	1,3	1	1,3	0	0
Лейкопения	1	1,3	1	1,3	0	0
Лимфопения	1	1,3	3	3,8	0	0
Лимфоцитоз	1	1,3	0	0	0	0
Инфекция верхних дыхательных путей	1	1,3	1	1,3	0	0
Латентная туберкулезная инфекция	1	1,3	0	0	0	0
Гипербилирубинемия	3	4,0	0	0	0	0
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	1	1,3	1	1,3	0	0
Повышение уровня АЛТ	3	4,0	2	2,5	0	0
Гиперхолестеринемия	1	1,3	0	0	0	0
Повышение АД	1	1,3	0	0	0	0
Повышение систолического АД	1	1,3	0	0	0	0
Повышение диастолического АД	1	1,3	0	0	0	0

Примечание. АД – артериальное давление.

пользовались оценки 16-й недели. Сравнение долей проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Отсутствие оценки показателя на визите рассматривалось как отсутствие ответа (non-responder imputation). Для сравнения изменений количественных показателей относительно их исходных значений использовался t-критерий Стьюдента. Для восстановления пропущенных значений применялся метод множественной импутации (multiple imputation).

Результаты

Исследуемая популяция

С июля 2018 г. по декабрь 2018 г. в исследование рандомизированы 194 пациента, 155 из которых ранее не полу-

чали ГИБП (75 в группе НТК, 80 в группе плацебо). Все участники получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата или плацебо, 2 пациента группы НТК досрочно прекратили участие в исследовании по причинам отзыва информированного согласия и некомплаентности. Таким образом, анализируемый период завершили 153 пациента из 155, не получавших ранее иФНО- α (73 в группе НТК, 80 в группе плацебо).

Исходные характеристики

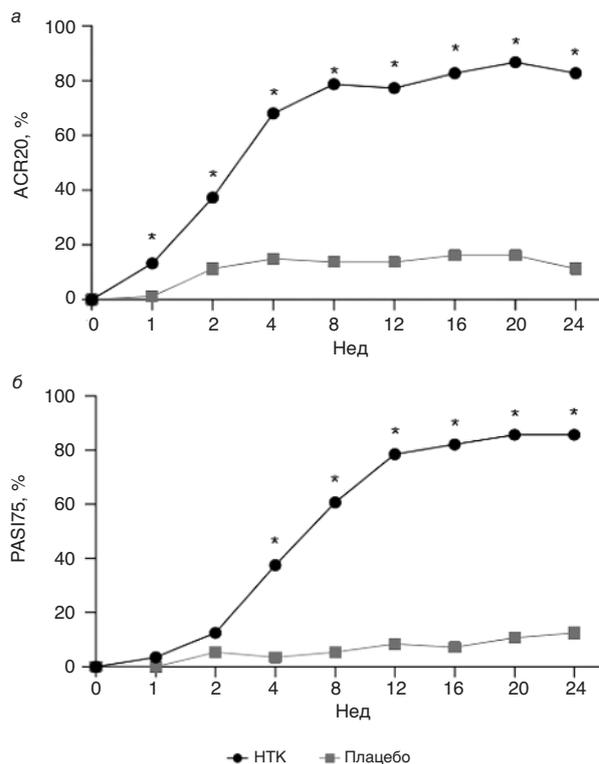
Демографические характеристики пациентов, а также исходные характеристики заболевания сопоставимы в 2 группах (табл. 1). Более 80% участников в каждой группе получали метотрексат на момент включения в исследование; 8,0% участников в группе НТК и 15,0% в группе плацебо получали системные глюкокортикоиды. В группе плацебо 67 (83,8%) пациентов не достигли ответа ACR20 на 16-й неделе, в связи с чем переведены на терапию НТК.

Оценка эффективности

Результаты анализа эффективности представлены в табл. 2. Пациенты в группе НТК статистически значимо чаще достигли улучшения на 24-й неделе по сравнению с группой плацебо. Значимое превосходство НТК над плацебо установлено уже в течение 1-го месяца после начала терапии (см. рисунок): доля пациентов с ответом ACR20 в группе НТК превышала таковую в группе плацебо на 1-й неделе ($p=0,0034$), с ответом PASI75 – на 4-й неделе ($p<0,0001$).

Применение НТК приводило к значимому улучшению состояния кожного покрова (среди пациентов с исходным BSA \geq 3) и снижению общей активности заболевания [оценка по индексам DAS28-CPB(4), DAPSA] по сравнению

Доли пациентов с ACR20 (а) и PASI75 (б) на протяжении 24 нед исследования.



*Здесь и в табл. 3: НТК в сравнении с плацебо ($p<0,05$).



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ ВСЕХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

АРТРИТ

82%

пациентов достигли
ответа по ACR20*

ПСОРИАЗ

83%

пациентов достигли
ответа по PASI75*

ЭНТЕЗИТ

63%

пациентов достигли
разрешения энтезита*

ДАКТИЛИТ

77%

пациентов достигли
разрешения дактилитов*

ВЫРАЖЕНО СНИЗИЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ АКСИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ*

на 24 неделе терапии

*Biocad Data on File, 2019

BCD-085-B PATERA. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-085 у пациентов с псориатическим артритом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®.

Краткое описание препарата Эфлейра®.

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение распространенного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и/или среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у беременных и кормящих грудью женщин, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Режим дозирования:

Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.

Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.

Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

ACR20 — индекс оценки изменений симптомов артрита (20% улучшение).

PASI75 — % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза.

Общие указания:

Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.

При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.

Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Частотой (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарат Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработала связывающие антитела к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующий антител выявлено не было.

Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать!

Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

RU.EFLP.00149.23.07.2020

РЕКЛАМА

BIOCAD
Biotechnology Company

с исходными значениями начиная с 1-й недели. У пациентов, исходно имевших воспалительную боль в спине, изменение индексов ASDAS-CPB и BASDAI относительно исходных значений было более выраженным в группе НТК на протяжении всего анализируемого периода ($p < 0,0001$). Доли пациентов, достигших полного разрешения энтезита, дактилита и поражения кожного покрова на 24-й неделе (LEI=0, LDI=0, NAPSI=0), выше в группе НТК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$).

Оценка безопасности

Результаты анализа безопасности представлены в табл. 3. Не достигли ACR20 на 16-й неделе и начиная с 18-й недели начали получать НТК 67 участников группы плацебо. Данные по НЯ после смены терапии у этих пациентов проанализированы отдельно (группа плацебо/НТК).

У 40,0% пациентов в группе НТК и 27,5% в группе плацебо зарегистрировано как минимум одно НЯ ($p = 0,0995$). Из них связь с терапией имели в 14,7 и 8,8% случаев. В большинстве случаев НЯ имели легкую и среднюю степень тяжести. НЯ 3-й степени по CTCAE 5.0 зафиксированы у 5,3 и 3,8% в группах НТК и плацебо соответственно. Отклонений 4-й степени и летальных исходов не зафиксировано.

Наиболее частыми НЯ, встречавшимися у 5% пациентов и более, стали лимфопения, гиперхолестеринемия и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). Другие НЯ наблюдались реже и в основном представлены отклонениями со стороны крови, инфекциями верхних дыхательных путей. Гиперхолестеринемия, зафиксированная у 13,3% в группе НТК и 1,3% в группе плацебо, стала единственным НЯ, значимо чаще встречавшимся в группе НТК ($p = 0,0038$). Из всех зафиксированных случаев гиперхолестеринемии только один имел связь с терапией, по мнению исследователя. НР регистрировались в единичных случаях. Среди НР также преобладали лабораторные отклонения и отклонения со стороны крови. У одного пациента группы НТК получен положительный тест T-SPOT.TB на 24-й неделе. По результатам консультации фтизиатра установлен латентный туберкулез и назначена терапия изониазидом и пиразинамидом, участие в клиническом исследовании продолжено. Дальнейшее наблюдение не выявило активной туберкулезной инфекции.

У 11,9% пациентов группы плацебо/НТК в период 18–24-я неделя зарегистрировано как минимум одно НЯ, у 3,0% НЯ имели тяжелую степень, НР отсутствовали. У 2 пациентов этой группы сообщалось о серьезных НЯ (СНЯ), не имевших связи с терапией. СНЯ представлены ангионевротическим отеком и метроррагией.

Обсуждение

Целью проведения субанализа результатов исследования PATERA являлась оценка эффективности и безопасности НТК у пациентов с активным ПсА, ранее не применявших иФНО- α .

Полученные результаты соответствуют данным основного анализа общей популяции исследования, а именно: установлено, что применение НТК в качестве первого ГИБП у пациентов с ПсА приводит к выраженному снижению активности заболевания [5]. Отмечались не только уменьшение проявления артрита, но и улучшение состояния кожного покрова: 50% пациентов, исходно имевших площадь пораженной поверхности тела 3% и более, достигли PASI100 к 24-й неделе.

НТК статистически значимо чаще по сравнению с плацебо приводил к полному разрешению дактилита и энтезита на 24-й неделе. Более 1/3 пациентов достигли нулевого значения индекса NAPSI к моменту окончания анализируемого периода. Как в общей популяции исследования PATERA, так и в подгруппе пациентов, ранее не получавших иФНО- α , НТК положительно влиял на аксиальные проявления, при-

водя к значительному снижению индексов BASDAI и ASDAS-CPB, что согласуется с текущими представлениями об ингибиторах ИЛ-17A как о препаратах выбора для лечения ПсА у пациентов с воспалительной болью в спине [5, 6]. Результаты субанализа исследования PATERA соответствуют результатам, ранее полученным для других ингибиторов ИЛ-17A: и секукинумаб, и иксекизумаб эффективны как у пациентов без опыта терапии иФНО- α , так и у пациентов смешанной популяции [10–14].

Данные, полученные при оценке безопасности в рамках субанализа, не отличались от результатов в общей популяции исследования PATERA. Профиль безопасности НТК у пациентов с ПсА не отличался от профилей безопасности при применении у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориазом [3, 4]. НТК хорошо переносился, большинство НЯ имели легкую и среднюю степень тяжести. Профиль безопасности, характеризующийся наиболее частым возникновением лабораторных отклонений, отклонений со стороны крови и инфекций верхних дыхательных путей, согласуется с известными данными по безопасности секукинумаба и иксекизумаба [10–13]. Большая частота гиперхолестеринемии в группе НТК, вероятно, связана с более высоким исходным уровнем холестерина в группе НТК.

Выводы

НТК при применении у пациентов с ПсА, ранее не получавших иФНО- α , демонстрирует благоприятный профиль безопасности и приводит к подавлению активности ПсА, что делает возможным его применение для терапии ПсА в качестве первого ГИБП.

Дополнительная информация

Авторы В.В. Младов, А.В. Еремеева, А.В. Зинкина-Орихан являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

Исследование спонсировалось ЗАО «БИОКАД». Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Информация о конфликте интересов

В.В. Младов, А.В. Еремеева, А.В. Зинкина-Орихан являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

Литература/References

1. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet* 2008; 391 (10136): 2273–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
2. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55 (3): 379–90. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3
3. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (2): 15–28. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28 [Kubanov A.A., Bakulev A.L., Samstov A.V. et al. Netakimab – new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestn. Dermatol. Venerol.* 2019; 95 (2): 15–28. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28 (in Russian).]
4. Gaydukova I, Mazurov V, Erdes S et al. OP0232 Netakimab reduces the disease activity of radiographic axial spondyloarthritis. Results of ASTERA study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (Suppl. 2): 193–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6633
5. Korotaeva T, Gaydukova I, Mazurov V et al. OP0226 Netakimab decreases disease activity in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized double-blind phase 3 clinical trial (PATERA). *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (Suppl. 1): 141–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3469
6. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (6): 700–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (8): 2665–73. DOI: 10.1002/art.21972
8. ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. 1995.
9. ICH E9 (R1) Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. 2019.

10. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open* 2018; 4: e000723. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000723
11. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386 (9999): 1137–46. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)61134-5
12. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 79–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
13. Nash P, Kirkham B, Okada M et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10086): 2317–27. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)31429-0
14. Nash P, Mease PJ, McInnes IB et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by auto-injector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther* 2018; 20 (1): 47. DOI: 10.1186/s13075-018-1551-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Коротаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, зав. лаб. спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». E-mail: tatianakorotaeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0579-1131

Самцов Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. и клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», полковник медицинской службы, президент Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов им. В.М. Тарновского. ORCID: 0000-0002-9458-0872

Хайрутдинов Владислав Ринатович – д-р мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-0387-5481

Бакулев Андрей Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-1450-4942

Младов Владимир Валентинович – менеджер по оценке технологий здравоохранения, ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0001-6835-5578

Еремеева Анна Викторовна – канд. мед. наук, вед. медицинский эксперт ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0002-1267-0074

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна – рук. отд. клинической разработки «Аутоиммунные и орфанные заболевания» ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0002-8499-2232

Tatiana V. Korotaeva – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: tatianakorotaeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0579-1131

Aleksei V. Samtsov – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-9458-0872

Vladislav R. Khairutdinov – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-0387-5481

Andrei L. Bakulev – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. ORCID: 0000-0002-1450-4942

Vladimir V. Mladov – employee of CJSC BIOCAD. ORCID: 0000-0001-6835-5578

Anna V. Eremeeva – Cand. Sci. (Med.), employee of CJSC BIOCAD. ORCID: 0000-0002-1267-0074

Arina V. Zinkina-Orikhan – employee of CJSC BIOCAD. ORCID: 0000-0002-8499-2232

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Атопический дерматит и микробиом: есть ли связь?

Обзор выступления доктора медицинских наук, профессора кафедры дерматовенерологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» **Ольги Борисовны Тамразовой**.

Для цитирования: Атопический дерматит и микробиом: есть ли связь? Обзор выступления О.Б. Тамразовой. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200275

Conference Proceedings

Scientific and Practical Conference of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists

Atopic dermatitis and the microbiome: is there a link?

Review of O.B. Tamrazova speech

For citation: Atopic dermatitis and the microbiome: is there a link? Review of O.B. Tamrazova speech. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200275

Рост аллергических заболеваний за последние 40 лет – важный вопрос, занимающий умы исследователей. Считается, что количество аллергических заболеваний за последние 40–50 лет выросло более чем в 3 раза, и исследователи предлагали разумное объяснение этому явлению. Одним из первых в середине XX в. J. Gerrard отметил, что «атопические заболевания являются платой белого сообщества за свободу от вирусных, бактериальных и глистных инфекций», поскольку развитые страны семимильными шагами идут по пути чистоты, даже стерильности [1]. Британский эпидемиолог D. Strachan в 1989 г. обосновал гигиеническую теорию развития атопических заболеваний. Она основана на наблюдении того, что в многодетных семьях самый младший ребенок в семье реже страдает атопическими заболеваниями (дерматитом, поллинозом, астмой) [2]. В дальнейшем многочисленные исследования подтвердили данную теорию. Так, японскими исследователями отмечено, что факторами защиты от аллергических заболеваний являются сельский образ жизни, предполагающий контакт беременной женщины и ребенка с крупным рогатым скотом, свиньями, а также домашними питомцами, особенно собаками. В других научных публикациях говорится и о протективной роли естественного родоразрешения, грудного вскармливания, отсутствия раннего воздействия антибиотиков на ребенка. Огромное количество наблюдений позволило сделать вывод о существовании обратной связи между количеством микроорганизмов, с которыми взаимодействует человек с рождения, и риском развития аллергических заболеваний.

Профессор Тамразова отметила, что рост заболеваемости атопическим дерматитом (АтД) отчасти объясняют и диетическая теория, и теория загрязнения воздуха, но гигиеническая теория в настоящее время является лидирующей. Основной ее посыл – излишняя «чистота» в раннем детском возрасте нарушает становление нормального биоценоза сапрофитной флоры на коже, слизистых, в легких, кишечнике, мочевыделительной системе, препятствует формированию напряженного иммунитета, способствует дисбалансу иммунных реакций.

Кожа представляет собой сложный полифункциональный орган, в котором происходят как межклеточные взаимодействия, так и сложные кооперации между клетками и микроорганизмами, находящимися на ее поверхности. Кожа – «интерфейс с внешней средой», она, с одной стороны, является физическим, химическим, иммунологическим барьером для патогенных микроорганизмов, а с другой – это место обитания большого количества комменсалов. Эти микроорганизмы помогают коже обеспечивать жизненно важные функции, которые не развил или недоразвил человеческий организм. Комменсалы – помощники, утилизирующие органические остатки на поверхности кожи, вырабатывающие иммуностропные компоненты, защищающие от патогенной флоры.

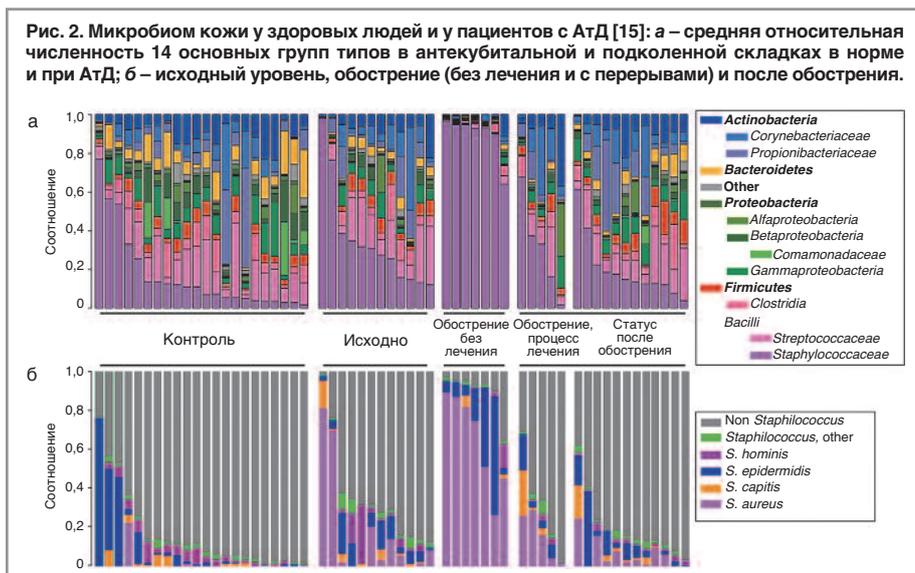
Исследования последних лет позволили сделать ряд важных открытий. Некоторые из них касаются взаимодействия микробиоты и клеток кожи. Так, выяснено, что кератиноциты – поверхностные клетки кожного покрова – постоянно «считывают» состав микробиоты через систему распознавания рецепторов – pattern recognition receptors (PRR), к которым относят и наиболее изученные на сегодняшний день Toll-подобные рецепторы (TLR). Активация этих рецепторов приводит к синтезу компонентов врожденного иммунного ответа – антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов. Влияние на иммунную систему хозяина оказывают как живые микроорганизмы и продукты обмена, так и компоненты погибших микроорганизмов – метаболиты, микробная ДНК, аденозинтрифосфат и полисахарид А. Метаболиты микробиоты вызывают активацию различных субпопуляций Т-лимфоцитов, что может приводить как к поддержанию гомеостаза, так и к развитию патологических процессов при кожном дисбиозе. Взаимодействие микробиоты с организмом до конца не изучено. На сегодняшний день известно, что вопреки установившемуся представлению о том, что в норме микроорганизмы находятся исключительно на поверхности кожи, комменсалы могут проникать под базальную мембрану в дерму и подкожную жировую клетчатку [3]. Перемещение микроорганизмов и метаболитов из поверхностных слоев и структур придатков кожи в более глубокие структуры осуществляется фагоцитами [4–7]. Между кожей и микробиотой происходит постоянное взаимодействие, компоненты комменсального микробного сообщества влияют на развитие иммунных реакций и, что очень важно, на физические характеристики эпидермального барьера – влажность барьерного слоя, pH, трансэпидермальные потери воды и синтез эпидермальных липидов.

Влияние внешних и внутренних факторов на состав микробиома. На микробиом человека, в том числе микробиом кожи, влияют внешние и внутренние факторы. К внешним относятся, например, климат, профессия и особенности личной гигиены; к внутренним – вариант родоразрешения, пол, возраст, тип питания, генотип, предопределяющий дефицит филагрина, особенности иммунной системы, сопутствующие заболевания, использование лекарственных, особенно антибиотиков, антисептиков. Также играет роль статус кишечного микробиома, поскольку на нарушение состава микробиоценоза кишечника так или иначе реагирует весь организм, будут нарушены многие взаимодействия, гомеостаз, и конечно, эти изменения будут сказываться на коже. Все перечисленное, а также глобальные изменения в жизни человечества трансформируют микробиом человека с неизвестными последствиями для здоровья и предрасположенности к болезням. С изменениями состава микробиома исследователи связывают всплеск не только аллергических заболеваний, в том числе бронхиаль-

Рис. 1. Основные звенья патогенеза АтД [8–11].



Рис. 2. Микробиом кожи у здоровых людей и у пациентов с АтД [15]: а – средняя относительная численность 14 основных групп типов в антекубитальной и подколенной складках в норме и при АтД; б – исходный уровень, обострение (без лечения и с перерывами) и после обострения.



ной астмы, АтД, а также высокую распространенность в популяции метаболического синдрома, ожирения, различных дегенеративных заболеваний и других патологических состояний.

АтД – одно из самых часто встречаемых аллергических заболеваний и лидер в категории аллергодерматозов. АтД – хронический аллергодерматоз, характеризующийся рецидивирующим течением, в основе которого лежат повреждение эпителиального барьера, иммунная дисрегуляция, воспаление кожи на фоне дисбиоза с колонизацией *Staphylococcus aureus* [8, 9]. В последние годы в патогенезе АтД особую роль отводят дефектам эпидермального барьера, иммунному дисбалансу и изменению микробиома кожи. Ольга Борисовна продемонстрировала схему (рис. 1), которая показывает замкнутый круг этих проблем, обуславливающих хроническое течение АтД. Дефектный эпидермальный барьер приводит к иммунному дисбалансу с акцентом на Th2-ответ. Иммунный дисбаланс, в свою очередь, нарушает синтез барьерных белков, что усиливает ксероз кожи. Все это создает условия для изменения микрофлоры, которая также влияет на все эти основные звенья.

Характеристика микробиома у пациентов с АтД

Микробиом пациентов с АтД существенно отличается от микробиома лиц со здоровой кожей количественной и видовой обедненностью. При нарушении микробиома (микробиологического равновесия) активизируются условно-патогенные и патогенные микроорганизмы (рис. 2). Прежде всего речь идет о *S. aureus* [12, 13], который наиболее часто выявляется у пациентов с АтД. В последнее время исследователи отмечают, что *Corynebacterium* spp. (*Corynebacterium bovis*) у пациентов с АтД также выявляется чаще, чем в норме, но роль этого микроорганизма в течение дерматоза пока понятна не в полной мере [14].

Корнеотерапия при АтД

Ольга Борисовна обратилась к важному направлению в терапии кожных заболеваний, в том числе АтД, предложенному и разработанному американским дерматологом Альбертом Клигманом, – корнеотерапии. Клигман определил корнеотерапию как терапевтический метод, направленный на защиту и восстановление рогового слоя, повреждение которого приводит к развитию дерматитов и аллергодерматозов, инфицированию, обезвоживанию и сухости. Такой подход актуален для лечения различных дерматозов как воспалительного, так и аллергического генеза.

Клигман своими работами доказал, что увлажнение и обогащение поверхностных слоев эпидермиса липидами не только поддерживают целостность рогового слоя, но и спо-

собствуют регенерации более глубоких слоев кожи. Одним из первых доказательств, подтверждающих его теорию, явилось исследование, заключающееся в терапии псориаза эмолентами. Продемонстрировано, что нанесение вазелина на кожу способствует регрессу псориатических бляшек, несмотря на то, что данное средство лишено каких-либо активных ингредиентов, а по сути является только эмоментом, оказывающим окклюзионное действие.

Исследователи продолжили свои поиски, и D. Bibel в своих работах выявил, что эпидермальные липиды, вырабатываемые кожей, обладают собственной антимикробной активностью. Таким образом, сделан вывод о том, что увлажненная, смягченная кожа в значительной степени уже защищена от патогенных микроорганизмов. В выступлении приведены исследования разных лет, результаты которых говорят о способности эпидермальных липидов препятствовать размножению патогенных грибов и бактерий, в частности *S. aureus* и *Candida albicans*. В работах также выявлен синергизм защитного действия антимикробных пептидов (факторов врожденного иммунитета) и эпидермальных липидов.

Роль эмоментов в формировании нормального микробиома при АтД

Освещены работы филиппинских и японских исследователей, в ходе которых определялись изменения бактериального состава микробиома после нанесения питательных средств. Несмотря на то, что пациенты с АтД, участвующие в исследованиях, применяли самые разные средства – от простых мазей, кокосового масла до современных увлажняющих средств, во всех группах (и младенцев, и взрослых с АтД) отмечалось снижение уровня контаминации *S. aureus* на пораженной коже на 50–78% после применения смягчающих средств 2 раза в день в течение 1–4 мес [16, 17]. Эти результаты подтвердили предположение о том, что само по себе регулярное увлажнение кожи эмолентами помогает справиться с инфицированием кожи при АтД, играет роль антимикробной защиты. Конечно, такая защита неабсолютна, но это шаг в правильном направлении.

Также представлены результаты недавней работы немецких исследователей, опубликованной в 2018 г. [18]. Проводилось секвенирование гена 16S рРНК, характерного для патогенных бактерий, в образцах атопичной кожи. Работа подтвердила исходно высокий уровень присутствия *S. aureus* и снижение количества комменсалов – *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium* spp., *Acinetobacter* spp., *Gemella* spp. на коже больных АтД. На фоне ежедневного применения эмолента отмечены снижение уровня рН кожного покрова, увеличение индекса Шеннона (данный индекс отражает видовое разнообразие

Рис. 3. Стафилодермии.



сообществ микроорганизмов) и повышение оценки покрытия, рассчитанной по формуле Чао (экологическая мера общего числа различных бактериальных таксонов).

Типы увлажняющих средств

Приведена современная классификация увлажняющих средств, выделяющая 3 группы в зависимости от преобладания тех или иных активных и базовых ингредиентов: окклюзианты, собственно эмоленты и хумиктанты.

Окклюзианты – гидрофобные средства (вазелин, диметикон, минеральное масло) – покрывают роговой слой кожного покрова слоем масла, препятствующим испарению влаги, тем самым достигается насыщение кожи собственной влагой. У таких средств есть преимущества и недостатки.

Собственно эмоленты содержат физиологические липиды (керамиды, линолевую кислоту, жирные кислоты и т.д.). Они абсолютно физиологичны, встраиваются в состав липидов эпидермального барьера, повышают эластичность кожи, заполняют мелкие дефекты и укрепляют структурную целостность кожи.

Хумиктанты содержат физиологические компоненты натуральных увлажняющих факторов (мочевину, глицерин, молочную кислоту), своего рода «магнитов» для молекул воды, их основная задача – фиксировать воду в кожном покрове.

Безусловно, современные эмоленты имеют в своем составе компоненты каждой из групп – окклюзианты, и физиологические липиды, и хумиктанты. Таким образом, эмоленты разнообразны по своему составу и клиническим эффектам. В соответствии с современными тенденциями, отраженными в том числе в консенсусном документе по лечению АТД у взрослых и детей, опубликованном в журнале European Academy of Dermatology and Venereology в 2018 г. [19], необходимо стремиться использовать эмоленты plus, т.е. увлажняющие средства, обладающие определенными дополнительными свойствами. Для достижения максимального эффекта эмоленты plus должны не только увлажнять и смягчать кожу, но и обладать противовоспалительным, регенерирующими свойствами, а также способностью восстанавливать микробиом.

Проблема *S. aureus*

Этой теме посвящена значительная часть доклада.

S. aureus в настоящее время рассматривается как патобионт, потенциально болезнетворный микроорганизм, который при нормальных обстоятельствах находится в симбиозе с хозяином. При нарушении эпидермального барьера и иммунном дисбалансе *S. aureus* проявляет свои патогенные свойства:

- продуцирует токсины (энтеротоксины А, В, токсин синдрома токсического шока), которые являются суперанти-

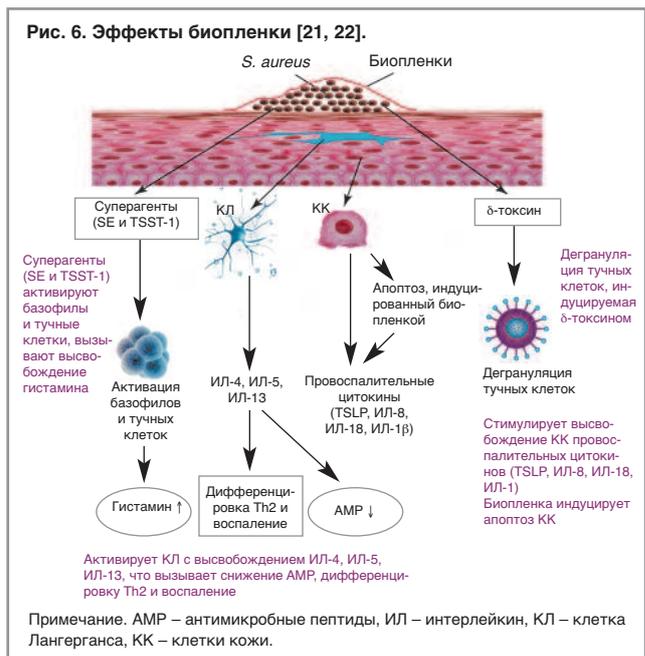
Рис. 4. Pityriasis alba.



Рис. 5. Вторичная инфекция, Pityriasis alba.



Рис. 6. Эффекты био пленки [21, 22].



генами: при прохождении через кожный барьер они стимулируют Т-клетки и способствуют сохранению и обострению аллергического процесса;

- вырабатывает δ-токсин, который воздействует на рецепторы тучных клеток, вызывает дегрануляцию и высвобождение биологически активных веществ, за счет этого усиливается зуд;
- играет роль аллергенов (на антигены *S. aureus* образуются специфические иммуноглобулины E), усиливающих сенсибилизацию;
- вырабатывает экзогенные протеазы (ферменты, разрушающие корнеодесмосомы), которые усиливают десквамативные процессы в поверхностных слоях эпидермиса, ксероз кожи и нарушение ее барьерных свойств.

Все перечисленное поддерживает порочный круг патогенеза АТД и утяжеляет течение заболевания.

В 2020 г. опубликован большой мета-анализ 95 исследований [20], результаты которого доказывают, что у пациентов с АТД в 70% случаев отмечается колонизация *S. aureus* на пораженной коже, в 39% на неповрежденной коже в отличие от здоровых людей, у которых данный патоген выявляется редко – менее чем в 3% случаев. По мнению Ольги Борисовны, трудно переоценить негативное влияние *S. aureus* на течение АТД.

Клинические проявления вторичного инфицирования при АТД

Наиболее часто у пациентов с АТД отмечаются стафилодермии (рис. 3). При их развитии резко утяжеляется течение АТД, усиливается зуд, появляются экскориации. Результатом стафилодермий и других поверхностных инфекций кожи часто бывает белый педириаз (*Pityriasis alba*).

Pityriasis alba – один из признаков АТД (рис. 4), он отнесен к малым критериям, учитываемым при постановке диагноза АТД. *Pityriasis alba* характеризует шелушащийся процесс с остаточной поствоспалительной гипопигментацией. Встречается главным образом у детей и подростков и является отражением субклинического, подострого течения АТД. При гистологическом обследовании выявляется снижение выработки меланина в пораженных участках. Белый педириаз практически всегда ассоциирован с вторичной инфекцией, и, с точки зрения выступающей, вид кожи в приведенном клиническом примере (рис. 5) очень типичен для пациентов с АТД, он демонстрирует не только подостро протекающий воспалительный процесс и ксероз кожи, но и нарушение микробиома у пациентов с данным заболеванием.

Биопленка, продуцируемая *S. aureus*

Золотистый стафилококк на поверхности кожи может существовать как в планктонном состоянии (в виде единичных бактерий), так и в виде биопленки. Открытие роли биопленки, продуцируемой *S. aureus*, на течение АТД имеет большое клиническое значение. Биопленка – это сложный бактериальный комплекс, прикрепленный к поверхности кожи и заключенный во внеклеточный полимерный матрикс (полисахариды, внеклеточная ДНК, белки). Биопленка помогает *S. aureus* уклоняться от иммунных факторов, увеличивает патогенность самой бактерии, что приводит к рецидивам инфицирования при АТД, способствует поддержанию тяжести заболевания. Биопленка, которую формирует *S. aureus*, способствует суперэкспрессии и других бактерий.

Отдельного внимания заслуживает тема взаимодействия антимикробных пептидов и биопленок. Антимикробные пеп-

тиды – это факторы врожденного иммунитета. Активность кателицидина LL-37, одного из наиболее важных представителей группы антимикробных пептидов, в присутствии биопленки нивелируется: так, для активного воздействия на биопленку требуется в 10 раз большая концентрация LL-37, чем для инактивации планктонных клеток. Таким образом, синтез биопленки защищает *S. aureus* от повреждения. Кроме того, распад кателицидинов под воздействием стафопаинов (факторов патогенности стафилококков) приводит к провоспалительным эффектам, которые дополнительно усиливают воспалительный процесс и патогенную «порочную петлю», типичную для АТД.

Продукты метаболизма *S. aureus* и биопленки активируют апоптоз кератиноцитов, при этом подавляют процессы регенерации кожи, что очень важно, например, при наличии типичных для АТД трещин и экскориаций. Еще один из негативных эффектов биопленки – активация и поддержание воспалительного процесса в коже (рис. 6).

Таким образом, биопленки работают в разных неблагоприятных для хозяина направлениях, способствуют активизации воспаления и ухудшению течения кожного заболевания.

Линейка средств Lipikar

В заключительной части своего выступления профессор Тамразова рассказала о средствах Lipikar, оказывающих восстанавливающее и защитное действие при атопичной коже.

Новое средство, которое не имеет аналогов, – Lipikar baume AP+M (Липикар бальзам AP+M). Липикар бальзам AP+M относится к эмолентам plus, оказывает комплексное воздействие на кожу, в том числе эффективно нормализует ее микробиом.

Липикар бальзам AP+M содержит 2 важных активных компонента: лизат непатогенной нитчатой бактерии *Vitreoscilla filiformis* и экстракт натурального происхождения microresyl.

Aqua Posae Filiformis («AP» в названии бальзама) – это лизат непатогенной нитчатой бактерии *V. filiformis*, выращенной в питательной среде, обогащенной термальной водой La Roche-Posay. Дерматологическая Лаборатория La Roche-Posay на протяжении 25 лет искала, разрабатывала данный активный компонент, в результате получены 34 патента, сделано 13 публикаций. В одном из исследований подтверждено, что биомасса *V. filiformis*, культивированная в термальной воде La Roche-Posay, увеличивает экспрессию антимикробных пептидов и уменьшает воспалительный потенциал кожного покрова при АТД [23] (см. таблицу).

В качестве доказательства эффективности нового эмоленга в выступлении рассказано о двойном слепом проспективном

№1 ЛИПИКАР В РОССИИ ПО РЕКОМЕНДАЦИИ ДЕРМАТОЛОГОВ при атопии

ЛИПИКАР БАУМЕ AP+M БАЛЬЗАМ ДЛЯ СУХОЙ И СКЛОННОЙ К АТОПИЧЕСКОМУ ДЕРМАТИТУ КОЖИ



Моментально увлажняет и успокаивает сухую кожу, способствуя уменьшению зуда и раздражения

Для лица и тела

Для младенцев, детей и взрослых

ОБНОВЛЕННАЯ ФОРМУЛА:
AQUA POSAE FILIFORMIS + MICRORÉSYL

- СОЗДАНА С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ КОЖИ, СКЛОННОЙ К АТОПИЧЕСКОМУ ДЕРМАТИТУ
- СПОСОБСТВУЕТ РЕГУЛИРОВАНИЮ МИКРОБИОМА КОЖИ

LA ROCHE-POSAY
ЭКСПЕРТ в области исследований
МИКРОБИОМА КОЖИ

Микробиом – это совокупность живущих на поверхности кожи миллиардов микроорганизмов, которые способствуют регулированию физиологических процессов кожи, в том числе барьерной и защитной функций.

Знания, полученные на протяжении восьми лет изучения микробиома кожи, вдохновляют La Roche-Posay на создание **инновационных косметических средств с доказанной эффективностью.**

AQUA POSAE FILIFORMIS запатентованный активный ингредиент



Лизат непатогенной нитчатой бактерии *Vitreoscilla Filiformis*, выращенной в питательной среде, обогащенной термальной водой La Roche-Posay

Восстанавливая баланс микробиома и укрепляя естественные защитные функции кожи, **Aqua Posae Filiformis** помогает предотвратить сухость чувствительной и склонной к атопическому дерматиту кожи.

Реклама

* Согласно данным проведенного АО «Астон Консалтинг» опроса дерматологов в период с 17 февраля по 20 марта 2020 г. в городах Москве, Санкт-Петербурге, Воронеже, Самаре, Нижнем Новгороде, Краснодаре, Ростове-на-Дону, Екатеринбурге, Челябинске, Уфе, Казани, Новосибирске, Иркутске, Красноярске. Размер выборки – 304 дерматолога. Относится к бренду La Roche-Posay при атопии.

Lipikar Baume AP+M – Липикар Бальзам AP+M, Aqua Posae Filiformis – Аква Позе ФилIFORMIS, Microresyl – Микрорезил.

плацебо-контролируемом клиническом исследовании с использованием средства, содержащего 5% лизат *V. filiformis* [23]. В работу включены 75 пациентов с АтД 6–70 лет. Участники разделены на 2 группы: в 1-й ежедневно в течение 30 дней применялся крем с 5% лизатом *V. filiformis*, во 2-й – эмомент. Результаты: в группе пациентов, применявших крем с *V. filiformis* 5%, снижались SCORAD ($p=0,0044$) и зуд ($p=0,0171$), значительно улучшился сон ($p=0,0074$); при качественной и количественной оценке микробной колонизации выявлено снижение колонизации кожи *S. aureus*, что связано с прямым иммуномодулирующим действием лизата *V. filiformis*. Сделан вывод о том, что местное применение лизата *V. filiformis* в составе увлажняющего средства значительно улучшает течение АтД.

Таким образом, лизат непатогенной нитчатой бактерии *V. filiformis* способствует уменьшению колонизации кожи *S. aureus* и нормализует микробиом.

Второй компонент, входящий в состав Липикар бальзам AP+M («М» в названии), – **microresyl**, экстракт натурального происхождения, полученный из корня *Ophiopogon japonicus* (японский ландыш). Основной эффект **microresyl** заключается в ингибировании формирования биопленки *S. aureus*. Как результат – *S. aureus* становится более доступным для факторов естественного иммунитета и элиминируется с поверхности кожи (рис. 7).

Таким образом, Липикар бальзам AP+M предотвращает пролиферацию *S. aureus*, ингибирует развитие биопленки, нормализует микробиом. В то же время в состав этого средства входят физиологические липиды, за которые средства Липикар ценятся пациентами и дерматологами, они успешно восстанавливают гидролипидный барьер. Липикар бальзам AP+M обладает хорошими противовоспалительными свойствами, обеспеченными присутствием термальной воды La Roche-Posay, богатой селеном и имеющей нейтральное значение pH.

Результатом регулярного использования бальзама Липикар AP+M становится снижение выраженности зуда, уменьшение болезненных ощущений и удлинение периода ремиссии. Благодаря выверенному многокомпонентному составу Липикар бальзам AP+M позволяет снизить длительность лечения и частоту применения лекарственных средств у пациентов с АтД [24]. В исследовании у 83% пациентов отмечено уменьшение использования топических глюкокортикостероидов, у 71% – снижение приема антигистаминных препаратов, +39 дней без обострений в год.

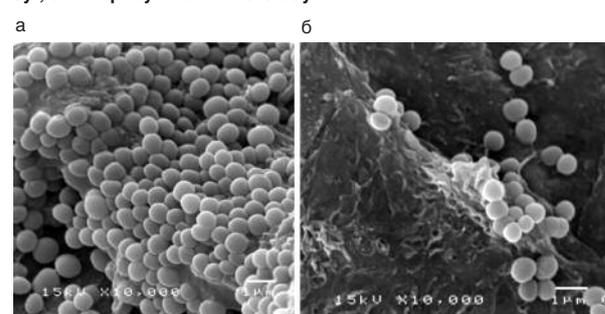
Липикар бальзам AP+M может использоваться как средство основного ухода для профилактики обострения и в качестве средства дополнительной терапии при хронических формах АтД с инфицированием, поскольку помогает контролировать колонизацию кожи *S. aureus* и формирование биопленки. Регулярное применение этого средства может стать фактором, предупреждающим хронизацию инфекции. По мнению профессора Тамразовой, в настоящее время Липикар бальзам AP+M является безусловным лидером среди эмоментов plus, поскольку обладает наибольшим спектром эффектов.

Ольга Борисовна рассказала и о других средствах, дополняющих линейку Lipikar: Lipikar Syndet AP+, Lipikar Cleansing Oil AP+ и Lipikar Stick AP+.

Для очищения кожи рекомендуются Lipikar Syndet AP+ и/или Lipikar Cleansing Oil AP+. Это противозудные средства, регулирующие баланс микробиома кожи.

Следующее средство, которое очень помогает пациентам с АтД, – это Lipikar Stick AP+. Оно богато маслами и рекомендуется как «средство для чесания» в тех случаях, когда беспокоит зуд, когда есть раздражение кожи. Оно разработано для экстренного снятия зуда, которое благодаря его

Рис. 7. Воздействие **microresyl** на биопленку *S. aureus*. Визуализация в электронном микроскопе: а – в отсутствие **microresyl**; б – в присутствии **microresyl**.



Воздействие *V. filiformis* и Aqua Posae Filiformis на кожу больных АтД.

Маркеры	<i>V. filiformis</i>	Aqua Posae Filiformis La Roche-Posay
Super Oxide Dismutase 2	10,02	11,67
Beta Defensin 4	2,64	18,77
S100 Calcium-Binding Protein A7	4,65	16,77

форме очень удобно носить с собой. Средство следует наносить слегка продавливающими движениями. В отличие от расчесывания ногтями, при использовании стика на кожу наносится хорошее питательное средство, не нарушается ее целостность, успокаиваются нервные рецепторы.

В заключение Ольга Борисовна подчеркнула, что линейка средств Липикар является гармоничной и законченной; с учетом возможностей основного ухода за атопичной кожей и антибактериального эффекта Липикар бальзам AP+M можно назвать лидером среди эмоментов plus.

Литература/References

- Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL et al. Serum IgE levels in white and Métis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy* 1976; 37: 91–100.
- Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 235–6.
- Nakatsuji T et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun* 2013; 4: 1431.
- Yuki T et al. Activation of TLR2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2011; 187: 3230–7.
- Lai Y et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med* 2009; 15: 1377–82.
- Lai Y et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2211–21.
- Wanke I et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 382–90.
- Sala-Cunill A, Lazaro M, Herraez L et al. Basic skin care and topical therapies for atopic dermatitis: essential approaches and beyond. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018; 28: 379–91.
- Bjerrer RD, Bandier J, Skov L et al. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1272–8.
- Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, Hide M. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: strain-specific cell wall proteins and skin immunity. *Allergol Int* 2019; 68: 309–15. DOI: 10.1016/j.allit.2019.02.006
- Akiyama M. Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis. *J Dermatol Sci* 2017; 88: 3–9.
- Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaa4651. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4651
- Shi B, Bangayan NJ, Curd E et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1233–6.
- Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity* 2015; 42: 756–66.
- Claire E. Powers et al. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. First published: 21 September 2015. DOI: 10.1111/1346-8138.13072
- Inoue Y, Nakagawara R, Kambara T et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese infants treated with moisturizer since birth and its relation to FLG mutations. *Eur J Dermatol*; EJD 2013; 23 (2): 288–9. PMID: 23518593
- Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug* 2008; 19 (6): 308–15. PMID: 19134433.
- Glatz M, Jo JH, Kennedy EA et al. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS ONE* 2018; 13 (2): e0192443. DOI: 10.1371/journal.pone.0192443
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 (5): 657–82. DOI: 10.1111/jdv.14891
- Wan P, Chen J, Calm A. Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10 (1): 53–61.
- Domenico et al. *Microorganisms* 2019; 7 (301).
- Allen et al. *JAMA Dermatol* 2014; 150 (3): 260–5.
- Gueniche A, Knaut B, Schuck E et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008; 159 (6): 1357–63. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x
- Observational study on 2012 children (1 month to 18 years old) having corticosteroids or anti-histamines.

На какой результат рассчитывают врач и пациент при терапии псориаза

Обзор выступления кандидата медицинских наук, доцента кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующей дерматологическим отделением микологической клиники **Любови Павловны Котреховой**.

Для цитирования: На какой результат рассчитывают врач и пациент при терапии псориаза. Обзор выступления Л.П. Котреховой. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 25–28. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200313

Conference Proceedings

Scientific and Practical Conference of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists

What result does the doctor and patient expect when treating psoriasis

Review of L.P. Kotrehova speech

For citation: What result does the doctor and patient expect when treating psoriasis. Review of L. P. Kotrehova speech. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 25–28. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200313

В начале своего выступления Л.П. Котрехова познакомила участников конференции с данными по распространенности псориаза – более 125 млн человек во всем мире, в Российской Федерации – 242,4 случая на 100 тыс. человек [1]. Любовь Павловна подчеркнула, что это одно из немногих заболеваний, при лечении которого интересы пациента могут не соответствовать терапевтической цели. Еще совсем недавно целью являлось 50-процентное разрешение от исходного состояния, однако вряд ли при распространенном характере поражения кожи такие показатели способны удовлетворить больного. Число пациентов с обширным поражением и тяжелым течением заболевания не уменьшается; такие ситуации требуют быстрого и эффективного воздействия.

В настоящее время патогенез псориаза хорошо изучен, однако характер течения процесса у конкретного больного предугадать невозможно, поскольку он зависит от множества факторов, в первую очередь генетических: более 30 генов гистосовместимости отвечают за реализацию генетической программы, наследование. Результаты последних исследований показали, что ключевыми воспалительными цитокинами, приводящими к проявлению иммуноопосредованного воспаления в коже и в дальнейшем к нарушению пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, является семейство интерлейкинов (ИЛ)-17, в частности, ИЛ-17А, а также ИЛ-12/23. Именно на эти группы ИЛ и направлено действие создаваемых молекул.

Прогноз псориаза, как правило, находится в прямой зависимости от характера его течения. При заболевании иммуноопосредованный ответ наблюдается не только собственно в коже, аналогичные процессы могут происходить и в опорно-двигательном аппарате, способствуя развитию псориатического артрита, и других системах организма.

На сегодняшний день можно уверенно говорить о системном воспалении, в котором принимает участие ряд ключевых цитокинов, отвечающих за иммуноопосредованное воспаление. Вот почему у больных с ранним началом и тяжелым течением существует достаточно высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета 2-го типа. Возникает и серьезная социальная проблема, заключающаяся в том, что пациенты с псориазом, как правило, психологически не адаптированы, они не могут в большей мере реализовать профессиональный потенциал, осуществлять свои желания.

Для оценки тяжести течения псориаза у специалистов есть надежный и простой инструмент – определение площади поражения кожи. Несмотря на простоту использования, необходимо отметить его недостатки, поскольку он не учитывает выраженность воспалительной реакции, определение которой необходимо для обоснованного назначения иммуносупрессивных препаратов и контроля эффективности проводимого лечения. Поэтому целесообразнее использование более сложных индексов, в частности PASI, который оценивает не только площадь поражения, но и характер воспалительного процесса.

Любовь Павловна обратила внимание участников конференции на проблему качества жизни пациентов с псориазом, поскольку тяжесть течения заболевания оценивается не только количеством и состоянием высыпаний на коже, но и тем, как себя чувствует больной. К сожалению, в течение длительного времени в нашей стране этому вопросу не уделялось должного внимания. Но в ситуации, когда человек практически с ранних лет страдает тяжелым кожным заболеванием, ограничен во многих жизненных потребностях, в первую очередь в реализации своих профессиональных навыков, недостаточно определить тяжесть течения псориаза по клиническим проявлениям, необходима всесторонняя оценка процесса, в том числе и качества жизни, которое не всегда коррелирует с площадью поражения, тяжестью течения и клиническими проявлениями. Л.П. Котрехова отметила, что в ряду целей терапии, указанных в отечественных клинических рекомендациях (КР), улучше-

Рис. 1. Алгоритм выбора метода терапии.

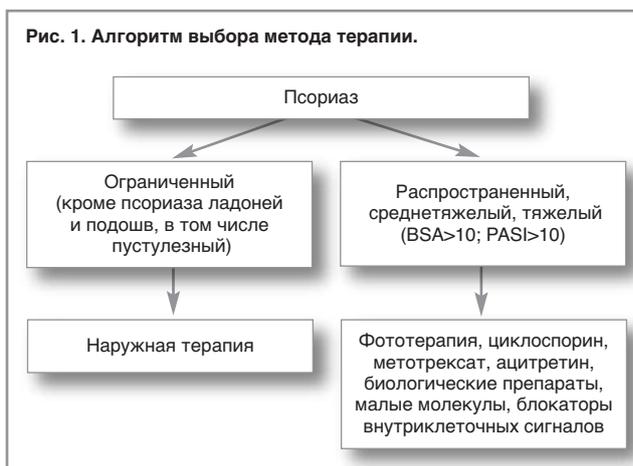


Рис. 2. Козэнтиск блокирует ИЛ-17А вне зависимости от источника его образования, обеспечивая доказанную эффективность при всех клинических формах псориаза и псориатического артрита [3–7].

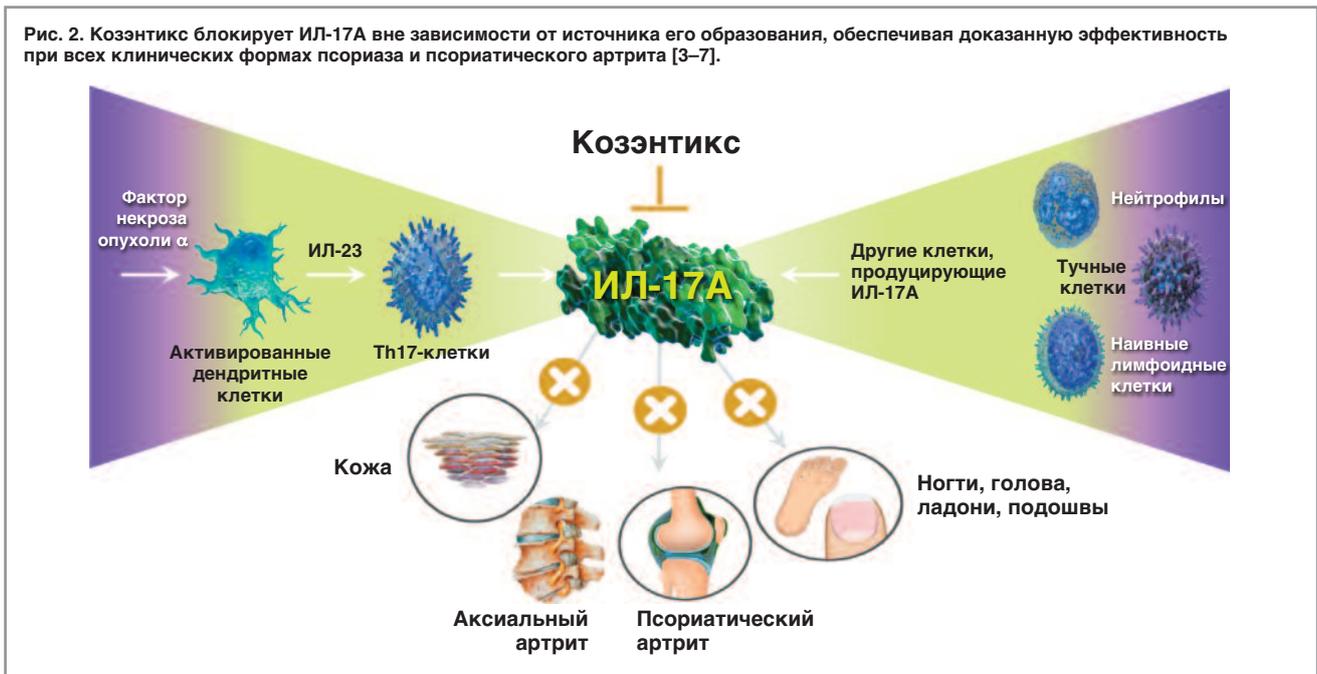
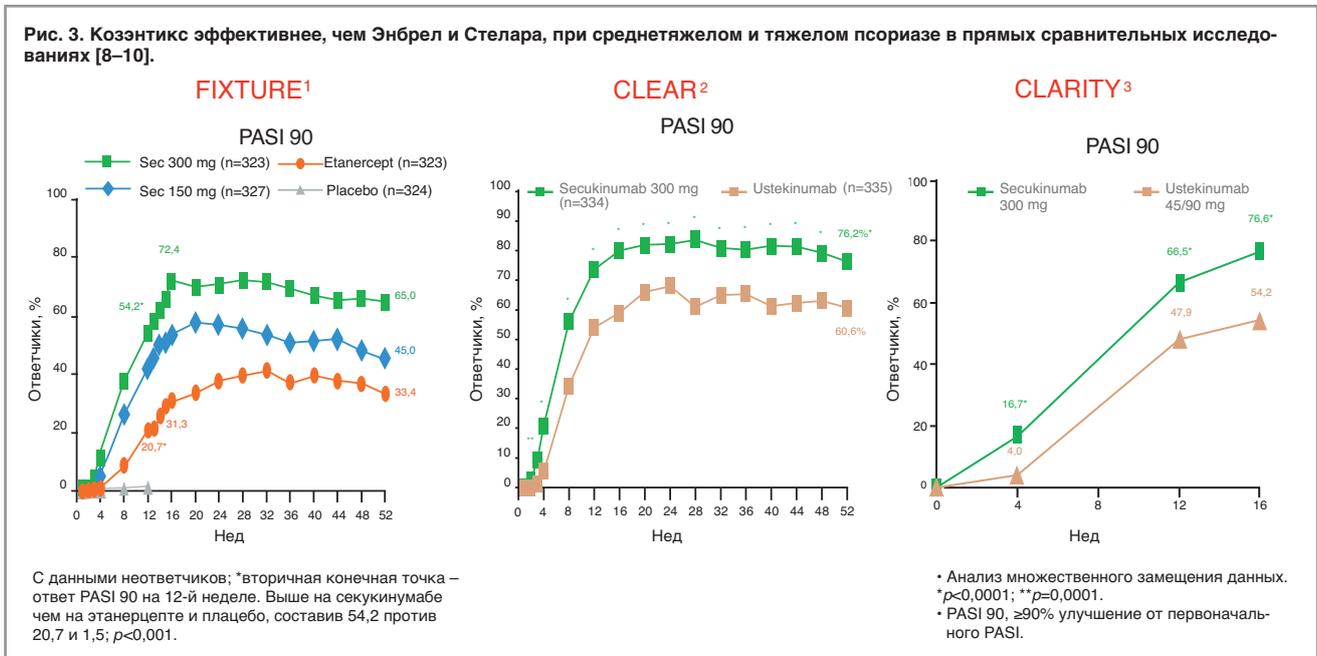


Рис. 3. Козэнтиск эффективнее, чем Энбрел и Стелара, при среднетяжелом и тяжелом псориазе в прямых сравнительных исследованиях [8–10].



ние качества жизни присутствует, но занимает одну из последних позиций, тогда как европейское медицинское сообщество, в частности известный дерматолог профессор Де Бург, ставит его на 1-е место.

КР – законодательно утвержденный план, позволяющий лечить пациентов, выбирая рациональный метод терапии. В настоящее время на сайте Минздрава России размещены недавно утвержденные КР по псориазу. Согласно КР наружную терапию целесообразно применять при ограниченном процессе, а в случаях, когда индексы BSA и PASI больше 10, – рекомендована системная терапия (иммуносупрессивная, фототерапия, биологические препараты); рис. 1.

Традиционно применяемые в течение многих лет различные витаминные комплексы, инфузионная терапия в настоящее время не позволяют реализовать потребности в достижении индекса разрешения от исходного состояния более 50%. Достичь целей терапии псориаза (уменьшение проявлений, частоты рецидивов, устранение патологических субъективных ощущений и улучшение качества жизни, снижение риска развития коморбидных состояний) можно только с помощью современных препаратов. Показаниями для проведения системной (иммуносупрессивной) терапии являются:

- тяжелые клинические формы псориаза: эксудативный, пустулезный, псориатический артрит, эритродермия;

*Минимальная активность псориатического артрита признается при наличии любых 5 из 7 следующих критериев:

- число болезненных суставов 1 и менее;
- число припухших суставов 1 и менее;
- индекс PASI ≤ 1 балла или BSA $\leq 3\%$;
- число воспаленных энтезисов 1 и менее;
- удовлетворительная оценка активности заболевания и боли самим пациентом (оценка боли пациентом по визуальной аналоговой шкале (0–100 мм) ≤ 15 мм;
- оценка активности заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале (0–100 мм) ≤ 20 мм; HAQ $\leq 0,5$).

- распространенность псориазического процесса более 10% площади кожного покрова, PASI>20;
- резистентный к другим вариантам системной терапии псориаз или при невозможности применения иных системных средств;
- псориаз проблемных локализаций: лицо, голова, кисти, половые органы, ногти;
- значительное ухудшение качества жизни.

Таким образом, системная терапия назначается при тяжелом поражении, поскольку только она может позволить добиться результата лечения.

Чего же ждет пациент? Согласно опросу пациентов практически все хотят иметь чистую кожу. И если раньше ключевым считалось достижение 75% разрешения от исходного, то на сегодняшний день речь идет о 90 и 100% улучшения кожного процесса, т.е. целью лечения при проведении системной терапии становятся почти чистая и чистая кожа.

В ходе своего выступления Любовь Павловна на конкретном примере продемонстрировала неэффективность традиционного лечения при тяжелом течении псориаза. Применение метотрексата, глюкокортикоидов (ГКС), циклоспорина, неотигозона у страдающего с детского возраста 21-летнего пациента с субтотальным поражением кожи не только не привели к улучшению состояния, но и вызвали множественные осложнения, в том числе развившийся псориазический артрит. Что можно предпринять в подобной ситуации? Вероятно, следует перейти к следующему этапу терапии – назначению генно-инженерных препаратов.

К критериям «неответа» на проводимую терапию и показанием для назначения этой группы препаратов при псориазе относятся:

- отсутствие результатов терапии через 3–6 мес лечения;
- улучшения кожного процесса на 50% и менее от исходного состояния (т.е. не достигнут PASI 50);
- или улучшение качества жизни (DLQ) менее чем на 5 баллов после проведения нагрузочного периода лечения [2].

При псориазическом артрите при тех же условиях показанием к назначению генно-инженерных препаратов является отсутствие ремиссии или минимальной активности псориаза* [1].

Достижение 75% разрешения от исходного, а для большинства пациентов желаемого 90 и 100% возможно только при применении высокотехнологичных препаратов, в частности препаратов генной инженерии. В наблюдательном исследовании ATLAS выявлено, что в РФ до сих пор в качестве системной терапии очень часто применяются системные ГКС, которые, к сожалению, не только не помогают пациентам, но зачастую приводят к развитию нежелательных явлений, в ряде случаев серьезных, в том

числе развитию генерализованных форм псориаза. При применении ГКС отмечается некоторый сдвиг в улучшение состояния, но дальнейшего разрешения не происходит в силу отсутствия материальной субстанции, на которую бы они воздействовали, поскольку точкой приложения ГКС являются в основном В-лимфоциты, тогда как при псориазе задействованы Т-лимфоциты.

Л.П. Котрехова познакомила участников конференции с отзывами пациентов, прошедших курсы традиционной системной (не патогенетической) терапии. Большинство из них разочарованы. О настоящих проблемах страдающих псориазом можно узнать на форуме «Псориаз. Освободиться от болезни», где участники делятся своим опытом, успехами и неудачами. Пациенты ждут не только помощи, но и надеются, что когда-нибудь станет лучше. Они обращаются к знахарям и врачам, не обладающим достаточной компетенцией, но обещающим сомнительные результаты. Участники форума задают вопросы о лекарственных средствах, в частности о препарате Козэнтикс, новом ингибиторе ИЛ-17А. К сожалению, на подобных сайтах получение достоверной информации невозможно, что демонстрирует отсутствие диалога между пациентами и врачом.

Действительно, на сегодняшний день в арсенале для борьбы с псориазом есть надежное оружие, позволяющее блокировать ключевой ИЛ-17А, отвечающий за реализацию генетической программы и появление высыпаний на коже, изменений со стороны суставов, позвоночника, ногтей. Одним из таких препаратов является Козэнтикс, ингибитор ИЛ-17А. На рис. 2 представлены его механизмы действия и точки приложения. Сегодня существует большой выбор генно-инженерных препаратов, отличающихся механизмами действия, результатами лечения, безопасностью, изученностью, надежностью, проверенной на практике. По данным клинических исследований, Козэнтикс эффективнее, чем Энбрел (ингибитор фактора некроза опухоли α) и Стелара (ингибитор ИЛ-12/23) при среднетяжелом и тяжелом псориазе (рис. 3).

Применение ингибитора ИЛ-17А – препарата Козэнтикс позволило добиться лучшего результата – прийти к желаемым 90 и 100% результату у большинства пациентов. Несмотря на рекомендацию использовать метотрексат в I-ю линию системной терапии псориаза, вероятность достижения чистой и почти чистой кожи очень низкая. Данные метаанализа демонстрируют, что такие низкие результаты достижения PASI 90–100 на терапии метотрексатом коррелируют с аналогично низкими показателями качества жизни, оцененными по DLQI [11]. Такие результаты являются поводом для смены терапии на генно-инженерную.

Псориаз - это больше, чем заболевание кожи

Козэнтикс помогает ВАШЕМУ пациенту



Выглядеть ЛУЧШЕ*

Козэнтикс обладает высоким и стабильным профилем эффективности и безопасности в терапии бляшечного псориаза и локализованных** форм псориаза**



Двигаться СВОБОДНЕЕ

Козэнтикс способствует:

- Уменьшению системного воспаления при псориазе и псориазическом артрите*
- Предотвращению необратимых изменений суставов**
- Облегчению боли в суставах через 1-3 недели терапии*



Чувствовать СЕБЯ УВЕРЕННЕЕ

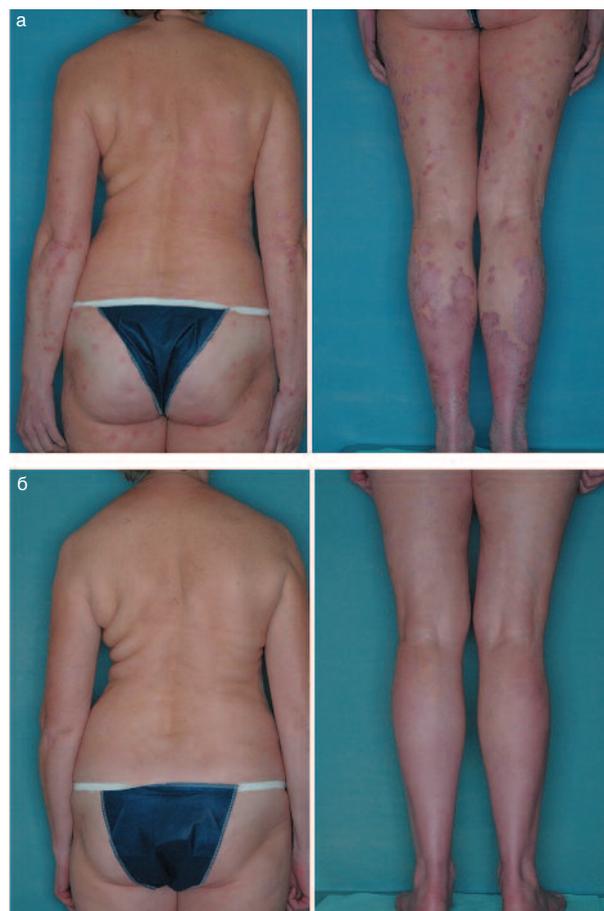
Козэнтикс помогает улучшить качество жизни пациентов с псориазом и псориазическим артритом**

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС.

Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл РУ ЛП-003780. Применение для врача. Перед началом применения ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Показания к применению. - Лечение псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которые нуждаются в систематической терапии или фототерапии. - Лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами. - Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. Способ применения и дозы. Лечение псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата. Клинические значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. Особые указания и меры предосторожности. * Инфекция: следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс, должно быть принято решение о проведении профилактической терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. ** Воспалительные заболевания кишечника: следует тщательно наблюдать пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в активной фазе. Филд Д. et al. J Am Acad Dermatol. 2019; 81(2):400-402. 3. Липунов В. et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(4):665-674. Messer J. et al. American College of Rheumatology 2019 pp 1-8. 4. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(4):665-674. Messer J. et al. American College of Rheumatology 2019 pp 1-8. 5. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(2):282-287. 6. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(2):282-287. 7. Fombella N. C. et al. Front Immunol. 2018; 9:1682. doi: 10.3389/fimmu.2018.01682. 8. Kampylafka et al. Arthritis Research & Therapy (2019) 21:178. 9. Stober B. et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(4):665-661. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в места проведения медицинских и фармацевтических выставок, симпозиумов, конференций и иных подобных мероприятий. Использование изображения не являются изображениями реальных пациентов.

РЕКЛАМА
ООО «Новартис Фарма»
123215, +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68,
www.novartis.ru
1265006/COS/AA/12.19/0

Рис. 4. Больная М. 58 л., псориаз среднетяжелого течения:
 а – до терапии секукинумабом: BSA=10; PASI=18,6; DLQI=22,0;
 б – Через 3 мес терапии секукинумабом – достижение PASI=100%,
 DLQI=2.



К преимуществам Козэнтикса следует отнести возможность лечения ограниченных труднокурабельных форм псориаза, что актуально для многих пациентов. Одну из участниц форума «Псориаз. Освободиться от болезни» пугала перспектива ухудшения состояния ногтей. Данные исследований свидетельствуют, что при такой локализации процесса Козэнтикс позволяет достичь максимального результата, так же как и при поражении волосистой части головы и псориазе ладоней и подошв. При этом важно, что секукинумаб обладает благоприятным профилем безопасности: в течение 5 лет терапии и в реальной клинической практике (более 96 тыс. пациенто-лет). Частота развития нежелательных явлений на секукинумабе не отличалась от числа зарегистрированных в общей популяции населения [12].

Показанием к применению препарата Козэнтикс является лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия и терапия активного псориатического артрита в монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предыдущее лечение базисными препаратами [13].

Л.П. Котрехова представила «портрет» пациента, которому рекомендовано лечение препаратом Козэнтикс:

- пациенты старше 18 лет;
- диагноз «псориаз» (любой локализации, включая псориаз ногтей, волосистой части головы, ладоней, подошв) сред-

нетяжелого или тяжелого течения при PASI>12 баллов, BSA>10 баллов;

- отсутствие/недостаточность эффекта от проводимой наружной и/или системной терапии;
- низкое качество жизни, несмотря на небольшую площадь поражения и/или проводимую терапию;
- непрерывно прогрессирующее течение или резистентность к терапии;
- развитие рецидива псориаза в течение 3 мес после отмены базисных противовоспалительных препаратов или ПУВА-терапии;
- госпитализация 2–3 раза в год в связи с обострением;
- отсутствие противопоказаний к проведению генно-инженерной терапии (туберкулез, тяжелые инфекционные заболевания, беременность).

В качестве наглядного примера, доказывающего эффективное применение препарата Козэнтикс, Любовь Павловна продемонстрировала случай из реальной практики.

Больная, 58 лет, страдающая псориазом с 21 года, PASI – 18,6 балла, BSA – 10 баллов. Проводимая терапия топическими глюкокортикостероидами, фототерапия не оказала эффекта. Несмотря на небольшую площадь поражения, качество жизни данной пациентки было очень низким – 30 баллов по шкале DLQI. После применения препарата Козэнтикс кожа полностью очистилась, существенно вырос индекс качества жизни – до 2 баллов по шкале DLQI. Но самой лучшей оценкой результата проведенного лечения может послужить фраза пациентки: «Если бы я начала лечиться Козэнтиксом раньше, моя жизнь сложилась бы иначе» (рис. 4).

Резюмируя выступление, Л.П. Котрехова отметила, что на сегодняшний день существует возможность максимальной помощи пациентам с псориазом благодаря наличию в арсенале врачей надежного препарата, позволяющего достигать высоких показателей PASI (90–100%), улучшать качество жизни и предупреждать осложнения как следствие развития или прогрессирования коморбидных заболеваний. Козэнтикс решает поставленные задачи, блокируя ИЛ-17A вне зависимости от пути его синтеза.

Литература/References

1. Клинические рекомендации «Псориаз». Одобрено научно-практическим советом Минздрава России. <https://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/866> [Klinicheskie rekomendatsii "Psoriaz". Odobreno nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava Rossii. <https://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/866> (in Russian).]
2. Mirowietz et al. Arch Dermatol Res 2011; 303: 1–10.
3. Girolomoni G et al. Br J Dermatol 2012; 167: 717–24.
4. Lynde CW et al. J Am Acad Dermatol 2014; 71: 141–50.
5. Lee E et al. J Drugs Dermatol 2015; 14: 1133–6.
6. Ventura A et al. Drug Design Devel Therapy 2017; 11: 2525–35.
7. Schett G et al. Nat Rev Rheumatol 2017; 13: 731–41.
8. Langley R et al. NEJM 2014; 371: 326.
9. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 60–69.e69.
10. Bagel J et al. 2018. EADV 2018.
11. Zarif K, Jabbar-Lopez et al Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Invest Dermatol. 2017; 137 (8): 1646–54.
12. Deodhar AA, Gladman DD, McInnes IB et al. Post-Marketing Safety of Secukinumab in Adult Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Cumulative Analysis across >96,000 patient-treatment years exposure. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (Suppl. 10). <https://acrabstracts.org/abstract/post-marketing-safety-of-secukinumab-in-adult-patients-with-psoriasis-psoriatic-arthritis-and-ankylosing-spondylitis-cumulative-analysis-across-96000-patient-treatment-years-exposure>
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс РУ ЛП-003715. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniui preparata Kozentiks RU LP-003715 (in Russian).]

ООО «Новартис Фарма», препарат Козэнтикс (секукинумаб).

Биологическая терапия меланомы

А.С. Кравченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ agrevtseva@mail.ru

Аннотация

Меланома – злокачественная опухоль кожи, характеризующаяся высокой распространенностью как в Российской Федерации, так и во всем мире, быстрым ростом, способностью к локальному и отдаленному метастазированию и высокой летальностью. Открытие и внедрение моноклональных антител позволило достичь определенных успехов в лечении ряда заболеваний, в том числе меланомы. Высокая эффективность использования моноклональных антител достигается за счет их точно направленного действия на определенные молекулы, что позволило увеличить общую выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями. В качестве терапии меланомы высокую эффективность продемонстрировали ингибиторы иммунных контрольных точек (CTLA-4 и PD-1), такие как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб. Эффективность данных моноклональных антител подтверждена в исследованиях, где они назначались в качестве монотерапии и комбинированной терапии, и выразилась в увеличении общей выживаемости пациентов с меланомой кожи. Однако терапия моноклональными антителами может быть связана с риском возникновения побочных реакций. Целью данного обзора является обобщение современных данных о биологической терапии меланомы.

Ключевые слова: биологическая терапия, меланома, моноклональные антитела.

Для цитирования: Кравченко А.С. Биологическая терапия меланомы. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 29–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200297

Review

Biological therapy of melanoma

Anzhela S. Kravchenko

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ agrevtseva@mail.ru

Abstract

Melanoma is a malignant skin tumor characterized by a high prevalence both in the Russian Federation and around the world, rapid growth, the ability to local and distant metastasis, and high mortality. The discovery and introduction of monoclonal antibodies made it possible to achieve certain successes in the treatment of a number of diseases, including melanoma. High efficiency of using monoclonal antibodies is achieved due to their precisely targeted action on certain molecules, which allowed to increase the overall survival of patients with malignant neoplasms. As a treatment for melanoma, immune control checkpoint inhibitors (CTLA-4 and PD-1), such as ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab, have been shown to be highly effective. The effectiveness of these monoclonal antibodies was confirmed in studies where they were prescribed as monotherapy and combination therapy and was expressed in an increase in the overall survival of patients with skin melanoma. However, monoclonal antibody therapy may be associated with a risk of adverse reactions. The purpose of this review is to generalize current data on the biological treatment of melanoma.

Key words: biological therapy, melanoma, monoclonal antibodies.

For citation: Kravchenko A.S. Biological therapy of melanoma. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 29–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200297

Меланома – злокачественная опухоль кожи, происходящая из меланоцитов [1]. Хотя меланома в первую очередь заболевание кожи, она также может возникать в области ногтей; глаз, поражая конъюнктиву, ресничное тело и увеальный тракт; мозговых оболочек и слизистых оболочек тела – в области рта и половых органов [2]. Агрессивное течение, а также способность к регионарному и отдаленному метастазированию в лимфоузлы и другие органы тела, соответственно, делают меланому крайне опасной и увеличивают риск летального исхода [3].

Среди всех онкологических заболеваний по распространенности кожа занимает одну из лидирующих позиций, а встречаемость меланомы составляет 14,2%. По разным данным, на 2006–2016 гг. распространенность меланомы в Российской Федерации выросла на 36–49,4% и составляла 39,7–59,3 случая на 100 тыс. населения [3–5]. В 2017 г. выявлено 11 057 новых случаев меланомы кожи. Всего на 2017 г. зарегистрированы 89 822 больных меланомой кожи, что составляет 61,2 случая на 100 тыс. населения [1]. По состоянию на 2016 г. в структуре больных меланомой, 61,01% составляют женщины и 38,99% – мужчины. За 2015–2016 гг. средний возраст больных меланомой составил 61 год (60,4 года – для мужчин и 61,5 года – для женщин). По статистическим данным, средний возраст больных меланомой на 7 лет ниже среднего возраста больных другими злокачественными новообразованиями кожи [3, 4]. В период 2006–2016 гг. смертность от меланомы составляла 2,13–2,52 на 100 тыс. населения. В 2016 г. 1710 мужчин и 1991 женщина умерли от меланомы [1, 4].

Как в РФ, так и во всем мире отмечается высокий уровень заболеваемости и распространенности меланомы. В Европе уровень заболеваемости меланомой кожи состав-

ляет 10–25 случаев на 100 тыс. населения, в Соединенных Штатах Америки – 20–30 случаев на 100 тыс. населения. В Австралии уровень заболеваемости достигает 50–60 случаев на 100 тыс. населения. На долю меланомы приходится порядка 90% смертей, связанных со злокачественными новообразованиями кожи [2].

Примерно в 90% случаев диагноз меланомы устанавливается на первичных стадиях, когда меланома представлена локализованной опухолью. Выживаемость пациентов в таких случаях в течение 10 лет составляет 75–85%. Основные пути метастазирования меланомы кожи – лимфогенный и гематогенный. При наличии метастазов прогноз считается неблагоприятным. Десятилетняя выживаемость пациентов при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы составляет 20–40%, а отдаленные метастазы сокращают выживаемость до 6–9 мес в зависимости от степени вовлеченности внутренних органов и агрессивности опухоли [2].

Терапевтический эффект антител зафиксирован еще в XIX в. при использовании дифтерийного и столбнячного токсинов [6]. Однако только в 1960-х годах описаны структурные характеристики антител, а затем и открыт метод получения моноклональных антител [7]. Муромнаб был первым моноклональным антителом, одобренным в 1986 г. для использования в трансплантологии [8]. В 2012 г. одобрено полностью человеческое моноклональное антитело, адалимумаб, для лечения ревматоидного артрита. На сегодняшний день более 30 моноклональных антител активно и успешно используются в медицине [9].

Моноклональные антитела

Антитела имеют высокий терапевтический потенциал при лечении многих болезней благодаря высокому уровню

специфичности и аффинности к целевой молекуле или антигену, что выражается в их высокой эффективности с незначительным уровнем побочных эффектов; различные механизмы действия антител позволяют применять их для лечения таких заболеваний, как рак, воспалительные и аутоиммунные заболевания [10].

Антитела – это иммуноглобулины (Ig), вырабатываемые В-лимфоцитами, имеющие Y-форму и состоящие из четырех полипептидных цепей – двух тяжелых и двух легких. Каждая цепь состоит из двух областей – константной и вариабельной, которые также содержат домены легкой и тяжелой цепей. Существует пять изотипов антител – IgG, IgM, IgE, IgA, IgD, каждый из них выполняет свою определенную функцию [11–15]. Первичный иммунный ответ опосредуется благодаря синтезу антител класса IgM. Данный класс способствует фагоцитозу антигена за счет активации системы комплемента. IgA по структуре представляет собой димер и экспрессируется на слизистых оболочках. Кроме того, IgA является компонентом биологических жидкостей, таких как слюна и грудное молоко. IgE функционирует преимущественно в легких и коже и играет роль в реакциях гиперчувствительности и аллергических реакциях, обладая сродством к тучным клеткам и базофилам. IgD экспрессируются преимущественно на поверхности наивных В-лимфоцитов. IgG, в свою очередь, является основным классом антител и компонентом второй фазы иммунного ответа. Существует четыре подкласса IgG-антител (IgG1–4). Основное отличие подклассов IgG заключается в аффинности к рецепторам Fc фрагмента иммунных клеток [14, 16].

Молекула антитела имеет два Fab-домена – антигенсвязывающая часть и Fc – кристаллизуемый фрагмент. Fab-фрагмент состоит из пары вариабельных доменов легкой и тяжелой цепей – VH и VL, тогда как функция Fc-фрагмента заключается в связывании с различными молекулами на поверхности рецепторов, что позволяет антителу выполнять эффекторные функции. Fc-фрагмент взаимодействует с Fcγ-рецепторами (FcγR) и первым субкомпонентом комплекса комплемента C1 (C1q), что позволяет осуществить основные функции антител – антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), комплементзависимую цитотоксичность (CDC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP), тропоцитоз, индукцию секреции медиаторов и эндоцитоз опсонизированных частиц, а также определяет продолжительность действия антитела посредством взаимодействия с FcRn-рецептором [13, 14].

Открытие в 1970-х годах мышинных моноклональных антител путем гибридомной технологии, которая заключается в слиянии мышинных миеломных клеток, являющихся бессмертными, и В-лимфоцитов иммунизированных животных, открыло новую эру терапевтических возможностей [7]. Термин «моноклональное антитело» означает, что данные антитела идентичны по своей структуре и происходят из одного клона В-лимфоцитов [17]. Однако терапевтическое применение мышинных моноклональных антител было ограничено ввиду их высокой иммуногенности, т.е. формирования в человеческом организме антител в ответ на введение мышинных моноклональных антител. В первую очередь, это способствует более быстрому выведению моноклональных антител из организма, таким образом создавая трудности для достижения терапевтического эффекта. С другой стороны, образование иммунных комплексов ведет к токсическому повреждению ряда органов, например почек [18]. Дальнейшие разработки и усовершенствования в области моноклональных антител привели к созданию химерных моноклональных антител, которые состоят из человеческих константных и вариабельных мышинных областей, также отличавшихся высокой иммуногенностью [17, 18]. Следующим шагом стало создание гуманизированных моноклональных антител, которые содержали только часть вариабельных мышинных областей,

а затем и полностью человеческих моноклональных антител [17].

В целом на сегодняшний момент моноклональные антитела представляют наиболее быстрорастущий класс терапевтических препаратов с широким спектром показаний. За счет высокой специфичности к необходимой цели терапия моноклональными антителами представляет возможность для лечения различных заболеваний. Кроме того, за счет особого процесса их метаболизма в организме (они не подвергаются метаболизму в печени и почках) терапия моноклональными антителами не требует частого приема [11]. С другой стороны, использование моноклональных антител ограничено их стоимостью. Многие исследования продемонстрировали, что для достижения терапевтической эффективности моноклональные антитела должны вводиться в больших количествах, примерно 8–16 доз. Это влечет за собой высокую стоимость производства и, соответственно, конечного продукта [19]. Кроме того, за счет большого размера молекулы моноклональные антитела хуже проникают и распределяются в опухолях, особенно при локализации в костях и головном мозге, создавая дополнительные трудности для проникновения в опухолевые ткани и достижения клеток-мишеней, что снижает эффективность лечения [20, 21]. Также из-за большого размера молекулы моноклональные антитела неспособны проникать внутрь клетки, таким образом, их действие реализуется за счет связывания с внеклеточными молекулами [21]. Резистентность к терапии моноклональными антителами также является проблемой при их использовании [22].

Моноклональные антитела в лечении меланомы

Еще одним важным событием стало открытие ингибиторов иммунных контрольных точек. Терапия моноклональными антителами в данном случае ведет к блокировке и разрушению сигнальных путей, участвующих в подавлении активации иммунных эффекторных клеток, и успешно применяется при многих видах злокачественных новообразований. Таким образом, активация иммунной системы ведет к формированию стойкого и длительного противоопухолевого иммунитета [23, 24]. Моноклональные антитела, используемые для лечения меланомы, направлены на ингибиторы иммунных контрольных точек, в частности белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), и рецептор запрограммированной гибели клеток (PD-1). Первым полностью человеческим препаратом моноклональных антител для лечения меланомы в 2011 г. стал ипилимумаб, направленный на ингибирование CTLA-4. В исследованиях с включением 676 пациентов с меланомой III и IV стадии применение препарата привело к увеличению общей выживаемости (ОВ) пациентов. Затем в 2014 г. разрешение на использование получили анти-PD-1-моноклональные антитела – гуманизированный пембролизумаб и полностью человеческий ниволумаб [25].

Иммуносупрессивные контрольные точки CTLA-4 и PD-1 играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа. При наличии злокачественного новообразования антигены представляются антигенпрезентирующими клетками, в основном дендритными клетками, в лимфатических узлах, что стимулирует активацию Т-лимфоцитов и ведет к последующей выработке и пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к опухолевым антигенам. Такая первоначальная активация иммунного ответа достигается двумя одновременными механизмами. С одной стороны, должна произойти активация Т-клеточного рецептора посредством взаимодействия с компонентами основного комплекса гистосовместимости на поверхности антигенпрезентирующих клеток. С другой стороны, активация иммунной системы поддерживается путем взаимодействия Т-лимфоцитов – CD28 с B7-лигандом (CD80 или CD86) [26]. CTLA-4, локализующийся во внутриклеточных везикулах Т-лимфоцитов,

перемещается в клеточную мембрану. Будучи гомологом CD28, CTLA-4 имеет более высокую аффинность к B7-лиганду (CD80 и CD86), таким образом предотвращая образование связи между CD28 и CD80/CD86 [27]. Вследствие этого происходит подавление активации Т-лимфоцитов, что в целом ведет к снижению эффективности противоопухолевого иммунного ответа. Эффективность анти-CTLA-4-моноклональных антител связана с ADCC или ADCP [28].

Кроме того, важную роль играет взаимодействие PD-1/PD-L1. PD-1 экспрессируется на поверхности множества клеток, таких как Т-, В-лимфоциты, макрофаги, натуральные киллеры и антигенпрезентирующие клетки [29]. Экспрессия PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов стимулируется трансформирующим фактором роста β и рядом цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-7, ИЛ-15, ИЛ-21, в то время как секреция интерферона- γ может стимулировать экспрессию PD-L1 и PD-L2 на поверхности опухолевых клеток. Комплекс PD-1/PD-L1 подавляет Т-клеточный ответ, приводя к иммунному сопротивлению [30]. В исследованиях выявлено, что нацеливание иммунной терапией на компоненты PD-1/PD-L1 является более перспективными в качестве терапии, нежели использование анти-CTLA-4-моноклональных антител. В частности, анти-PD-1-терапия с использованием пембролизумаба у пациентов с диагнозом меланомы III и IV стадии имела лучшую переносимость с меньшим развитием побочных эффектов по сравнению с терапией ипилимумабом (анти-CTLA-4). Кроме того, терапия пембролизумабом (анти-PD-1) позволила увеличить 2-летнюю ОБ пациентов по сравнению с терапией ипилимумабом (анти-CTLA-4), что составило 55 и 43% соответственно [31]. Также увеличение 3-летней ОБ пациентов продемонстрировано в сравнительном исследовании с использованием другого анти-PD-1-моноклонального антитела – ниволумаба и ипилимумаба, что составило 52 и 34% соответственно [32].

Результаты использования моноклональных антител в лечении меланомы

Клинические исследования пациентов с меланомой кожи, получающих различные виды терапии и включающие стандартную терапию с применением дакарбазина, которые проведены до 2010 г., не выявили улучшения ОБ пациентов. Около 1/2 пациентов, имеющих диагноз метастатической меланомы, выживали в течение 1 года, а 3-летняя выживаемость составляла всего 3% [7, 33]. Однако благодаря исследованиям в области иммунологии опухолей и разработкам биологической иммунной терапии с использованием моноклональных антител, направленных на определенные молекулы-мишени в лечении меланомы, в исследованиях выявлено увеличение ОБ пациентов. При полном ответе терапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек 1-летняя ОБ пациентов с диагнозом меланомы IV стадии составила 100% в 1-й год и 95,7 и 87,7% – каждый последующий год соответственно. При частичном ответе иммунотерапии, 1-летняя выживаемость составила 89,5%, тогда как 2- и 3-летняя выживаемость зафиксирована у 84,4% пациентов [34].

В исследованиях с использованием ипилимумаба 1- и 2-летняя выживаемость пациентов увеличена по сравнению с контрольной группой и составила 46 и 24% для ипилимумаба и 25 и 14% – для контрольной группы [35]. Массивное исследование по эффективности и долгосрочной выживаемости пациентов с меланомой проведено D. Schadendorf и соавт. в 2015 г. В исследование вошли порядка 5 тыс. пациентов, получающих ипилимумаб. Трехлетняя выживаемость составила 21% без изменений после. Однако у 18–23% пациентов возник эффект активации аутореактивных лимфоцитов. Наиболее распространенными побочными реакциями были колит, кожные поражения и эндокринопатии [36].

Анти-PD-1-моноклональные антитела имеют большую эффективность по сравнению с анти-CTLA-4. Так, при

сравнении пембролизумаба с режимом инъекций каждые 2 и 3 нед и ипилимумаба, назначенного каждые 3 нед, 1-летняя выживаемость пациентов была выше в группах пембролизумаба и составила 74,1 и 68,4% по сравнению с 58,2% при терапии ипилимумабом [37]. При монотерапии ниволумабом 1-летняя выживаемость составляла 72,9% [38]. Как ниволумаб, так и пембролизумаб в исследованиях продемонстрировали более предпочтительный профиль безопасности по сравнению с ипилимумабом. Нежелательные побочные реакции наблюдались у пациентов в 10,1–13,3% случаев. Все нежелательные реакции купировались приемом глюкокортикостероидов [37, 38].

Более перспективным направлением стала комбинированная иммунотерапия с использованием нескольких моноклональных антител. Например, усиления противоопухолевого иммунного ответа у пациентов с меланомой можно добиться с использованием сочетанной терапии ипилимумаба и ниволумаба. В исследованиях продемонстрировано преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией моноклональными антителами у пациентов с метастатической неоперабельной меланомой. Высокая частота ответа на терапию среди пациентов достигала 57,8% [39]. ОБ также была более высокой при комбинированной терапии и составила 64%, тогда как при монотерапии ниволумабом – 59%, а при терапии ипилимумабом – 45%. Однако комбинированная терапия повлекла за собой повышение риска токсичности. Побочные реакции при комбинированной терапии имели место у 95,5% пациентов. При монотерапии ниволумабом побочные реакции отмечались в 82,1% случаев, а при терапии ипилимумабом – в 86,2%. Наиболее частыми побочными реакциями были диарея (44,1%), общая слабость (35,1%) и зуд кожи (33,2%) [40].

Однако в исследовании, проведенном T. Amaral и соавт. (2020 г.), ОБ пациентов с меланомой IV стадии, получавших комбинированную терапию моноклональными антителами и монотерапией, не отличалась. Это может быть объяснено более коротким периодом последующего наблюдения, который равнялся 3 годам и при увеличении срока наблюдения статистическая разница может быть получена. Одно-, 2- и 3-летняя выживаемость пациентов – около 72, 54 и 42% соответственно. Кроме того, в данном исследовании в целом ОБ пациентов была ниже, чем сообщалось в исследованиях ранее. Авторы объясняют это тем, что 19% пациентов, принявших участие в исследовании, имели метастазы в мозг, а 36% – в печень, что значительно ухудшает ответную реакцию на терапию моноклональными антителами [34].

Напротив, в исследовании G. Long и соавт. (2017 г.) комбинированная терапия рекомендуется для пациентов с меланомой кожи, имеющих метастазы в головном мозге. В исследованиях с использованием комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с ниволумабом и плацебо ответ на комбинированную терапию составил 44%, тогда как при монотерапии – 20%. Шестимесячная выживаемость пациентов составила 50% [41].

Таким образом, биологическая терапия с применением моноклональных антител продемонстрировала высокую эффективность для лечения пациентов с диагнозом меланомы кожи, что выражалось в увеличении ОБ пациентов. Комбинированная терапия моноклональными антителами также эффективна, хотя влечет за собой риск возникновения побочных явлений. Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек, такими как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб – перспективное направление терапии, в области которого в настоящее время активно ведутся исследования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2018. [Melanoma kozhi i slizistykh obolochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2018 (in Russian).]
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer* 2016; 63: 201–17.
3. Малишевская Н.П., Соколова А.В., Демидов Л.В. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи. *Мед. совет.* 2018; 10: 161–5. [Malishevskaja N.P., Sokolova A.V., Demidov L.V. Sovremennoe sostoianie zaboлеваemosti melanomoi kozhi. *Med. sovet.* 2018; 10: 161–5 (in Russian).]
4. Кабанова М.А. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости меланомой в России в 2015 году. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2017; 3: 23–36. [Kabanova M.A. Epidemiologicheskaja situatsia po zaboлеваemosti melanomoi v Rossii v 2015 godu. *Sovremennye problemy zdavoookhraneniia i meditsinskoi statistiki.* 2017; 3: 23–36 (in Russian).]
5. Канева П.Л., Мильчаков Д.Е. Сравнительная характеристика заболеваемости меланомой в некоторых субъектах Приволжского федерального округа. *Международ. научно-исследовательский журн.* 2015; 2 (33): 38–9. [Kaneva P.L., Mil'chakov D.E. Sravnitel'naja kharakteristika zaboлеваemosti melanomoi v nekotorykh sub'ektakh Privolzhskogo federal'nogo okruga. *Mezhdunar. nauchno-issledovatel'skii zhurn.* 2015; 2 (33): 38–9 (in Russian).]
6. Haurum JS. Recombinant polyclonal antibodies: the next generation of antibody therapeutics? *Drug Discov Today* 2006; 11: 655–60.
7. McDermott D, Lebbe C, Hodi FS et al. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. *Cancer Treatment Rev* 2014; 40 (9): 1056–64.
8. Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 345–52.
9. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 767–74.
10. Masami S, Chie K, Atsuhiko Kato. Concise Review Therapeutic antibodies: their mechanisms of action and the pathological findings they induce in toxicity studies. *J Toxicol Pathol* 2015; 28: 133–9.
11. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Circulation* 2013; 127: 2222–30.
12. Daeron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 203–34.
13. Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics. *Antibodies (Basel)* 2019; 8 (4): 55.
14. Kolar GR, Capra DJ. Immunoglobulins: structure and function. In: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
15. Janda A, Bowen A, Greenspan NS, Casadevall A. Ig Constant Region Effects on Variable Region Structure and Function. *Front Microbiol* 2016; 7: 1–10.
16. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 493–507.
17. Brunton L, Chabner BA, Knollman B. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth. McGraw-Hill Education/Medical; 12 edition (16 Feb. 2011).
18. Katzung B, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*, 11th Edition (Lange Basic Science). McGraw-Hill Medical; 11 edition (1 Aug. 2009).
19. Tang P, Liang S, Xu J et al. Screening of Monoclonal Antibodies for Cancer Treatment. *J Clin Exp Oncol* 2018; 7: 4.
20. Beckman RA, Weiner LM, Davis HM. Antibody constructs in cancer therapy: protein engineering strategies to improve exposure in solid tumors. *Cancer* 2007; 109 (2): 170–9.
21. Peters S, Stahel RA (eds): *Successes and Limitations of Targeted Cancer Therapy*. *Prog Tumor Res Basel Karger* 2014; 41.
22. Reslan L, Dalle S, Dumontet C. Understanding and circumventing resistance to anticancer monoclonal antibodies. *MAbs* 2009; 1 (3): 222–9.
23. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271 (5256): 1734–6.
24. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vafllard P et al. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol* 2019; 3: 1–10.
25. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (8): 711–23.
26. Sharpe AH. Mechanisms of costimulation. *Immunol Rev* 2009; 229 (1): 5–11.
27. Egen JG, Allison JP. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. *Immunity* 2002; 16 (1): 23–35.
28. Du X, Tang F, Liu M et al. A reappraisal of CTLA-4 checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Cell Res* 2018; 28 (4): 416–32.
29. Simon S, Labarriere N. PD-1 expression on tumor-specific T cells: friend or foe for immunotherapy? *Oncoimmunology* 2017; 7 (1): e1364828–e1364828.
30. Kil SH, Estephan R, Sanchez J et al. PD-L1 is regulated by interferon gamma and interleukin 6 through STAT1 and STAT3 signaling in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (Suppl. 1): 1458.
31. Przepiorka D, Ko CW, Deisseroth A et al. FDA approval: binatumomab. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (18): 4035–9.
32. Wan MT, Ming ME. Nivolumab versus ipilimumab in the treatment of advanced melanoma: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2018; 179 (2): 296–300.
33. Rogiers A, Boekhout A, Schwarze JK et al. Long-Term Survival, Quality of Life, and Psychosocial Outcomes in Advanced Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Oncol* 2019: 5269062.
34. Amaral T, Seeber O, Mersi E et al. Primary Resistance to PD-1-Based Immunotherapy – A Study in 319 Patients with Stage IV Melanoma. *Cancers* 2020; 12 (4): 1027.
35. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28 (19): 3167–75.
36. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data from Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (17): 1889–94.
37. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372 (26): 2521–32.
38. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372 (4): 320–30.
39. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1480–92.
40. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Abstract CT075: Overall survival (OS) results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). *Cancer Res* 2017; 77 (Suppl. 13): CT075.
41. Long GV, Atkinson V, Menzies AM et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). 2017; Abstract 9508.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кравченко Анжела Сергеевна – канд. мед наук, каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: agrevtseva@mail.ru

Anzhela S. Kravchenko – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: agrevtseva@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Первая научно-практическая онлайн-конференция «Дерматовенерология и косметология: от инновации к практике»

Клинические аспекты ведения пациентов с псориазом: можем лучше?

Обзор выступления кандидата медицинских наук, главного врача ГУЗ «Тулльский областной клинический кожно-венерологический диспансер», главного внештатного специалиста дерматовенеролога, косметолога Министерства здравоохранения Тульской области **Натальи Сергеевны Рудневой**.

Для цитирования: Клинические аспекты ведения пациентов с псориазом: можем лучше? Обзор выступления Н.С. Рудневой. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 33–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200321

Conference Proceedings

Scientific and Practical Conference of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists

Clinical aspects of the management of patients with psoriasis: can we do better?

Review of N.S. Rudneva speech

For citation: Clinical aspects of the management of patients with psoriasis: can we do better? Review of N.S. Rudneva speech. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 33–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200321

Лечение псориаза – одна из актуальных и непростых проблем практической деятельности. Псориаз характеризуется хроническим волнообразным течением и в периоды обострения доставляет больным выраженное беспокойство; до 90% лиц госпитализируются для подбора терапии и с целью улучшения качества жизни. К сожалению, большая часть пациентов обращаются к врачу уже при значительном поражении кожи, сопровождающемся выраженным снижением качества жизни. Главная задача в лечении псориаза – это достичь клинического улучшения и облегчить жизнь пациентов.

Начиная свое выступление, Наталья Сергеевна Руднева сделала краткий экскурс в историю лечебной тактики псориаза, достаточно быстро меняющейся на протяжении последних 20 лет (рис. 1). Отмечено, что в начале 2000-х годов, когда для системной терапии разработаны и применялись лишь традиционные препараты (метотрексат, циклоспорин А, ретиноиды), пациенты могли госпитализироваться на длительный срок, процесс контролировался недостаточно, и оптимальным считалось достижение показателя индекса площади поражения псориазом (PASI) на уровне 50. Разработка и внедрение в клиническую практику с 2004 г. первых генно-инженерных биологических препаратов в виде инги-

биторов факторов некроза опухоли (ФНО) α , в частности инфликсимаба, ознаменовало качественный прорыв в лечении псориаза.

Применение инфликсимаба характеризовалось очень быстрым результатом в виде регресса суставного и кожного процесса. По мере накопления опыта использования данного препарата стало понятно, что он требует постоянного применения, невозможности паузы в лечении, все возрастающих доз для поддержания эффекта. Появившиеся вслед за инфликсимабом другие ингибиторы ФНО- α , к сожалению, уже не демонстрировали такой же высокой клинической эффективности.

Вслед за ингибиторами ФНО в практику последовательно входили представители группы блокаторов интерлейкинов (ИЛ), в частности в 2009 г – блокатор ИЛ-12/23 устекинумаб. Применение этого препарата сопровождалось хорошими результатами, некоторые пациенты находятся в состоянии полной ремиссии до настоящего времени. Но по мере накопления данных и у этого препарата выявлен «эффект отскока» (rebounding effect), его эффективность не была стабильной, и даже первичные пациенты не демонстрировали ожидаемого эффекта. Тем не менее на устекинумабе удавалось достигать PASI 75–90.

Рис. 1. Этапы развития лечения псориаза.

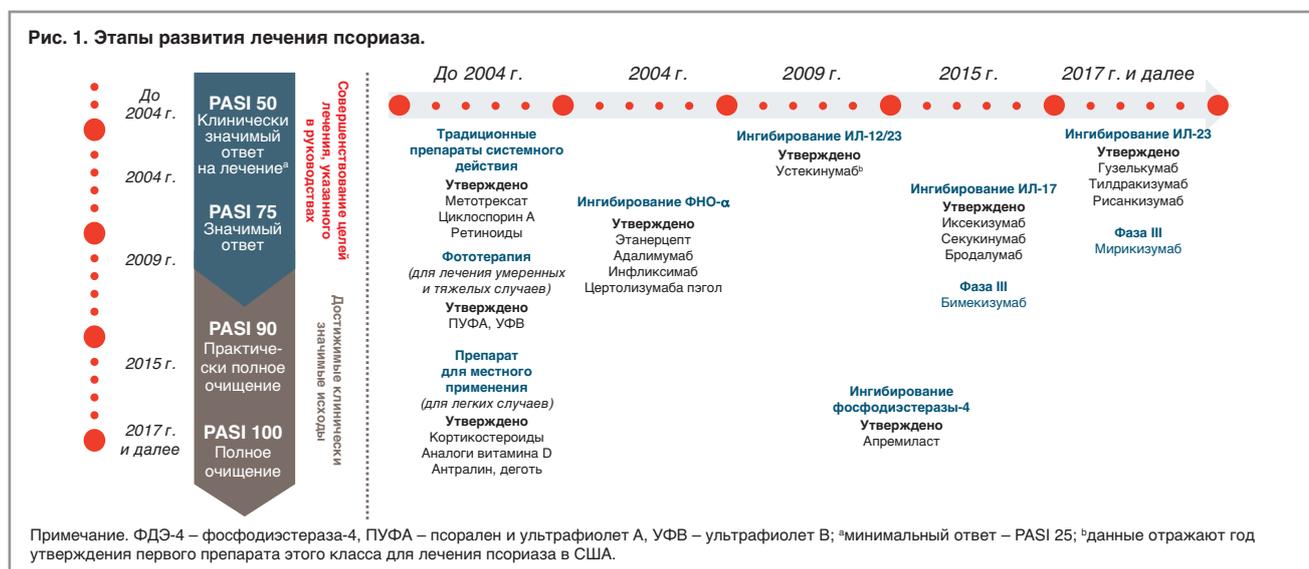
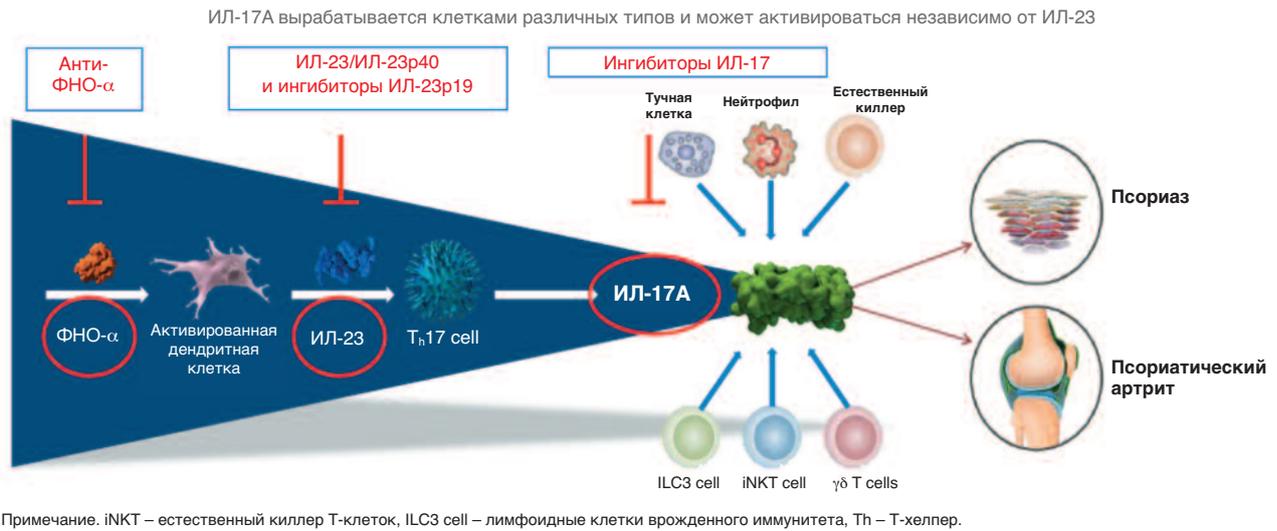


Рис. 2. ИЛ-17А – ключевой цитокин в развитии псориаза и псориатического артрита [1–6].

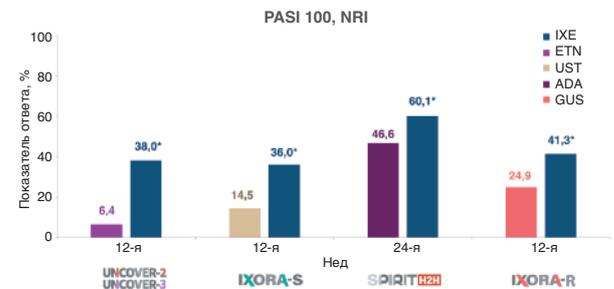


Следующий важный шаг в оптимизации терапии псориаза – появление блокаторов ИЛ-17, применение которых позволяет достичь PASI 90–100. Интересным является тот факт, что именно появление блокаторов ИЛ-17 позволило привести к единому знаменателю ожидания дерматологов и пациентов с псориазом, чего ранее достичь не представлялось возможным: терапия стала не только высоко и стабильно эффективной, но и в достаточной степени безопасной, она позволяет пациентам вести нормальную повседневную жизнь.

Наталья Сергеевна напомнила механизмы действия препаратов, ингибирующих ИЛ-17А (рис. 2). ИЛ-17А – ключевой провоспалительный цитокин, обуславливающий воспалительный процесс, характерный для псориаза. Ингибирование ИЛ-17А ослабляет пролиферацию кератиноцитов, экстремизирует воспалительных белков, инфильтрацию иммунных клеток в дерму и утолщение эпидермиса. В той или иной степени и блокаторы ФНО, и блокаторы ИЛ-12/23 блокируют активность ИЛ-17А, тем не менее в наибольшей степени этого удается достичь применением специализированных ингибиторов активности этого цитокина, что позволяет повысить эффективность лечения.

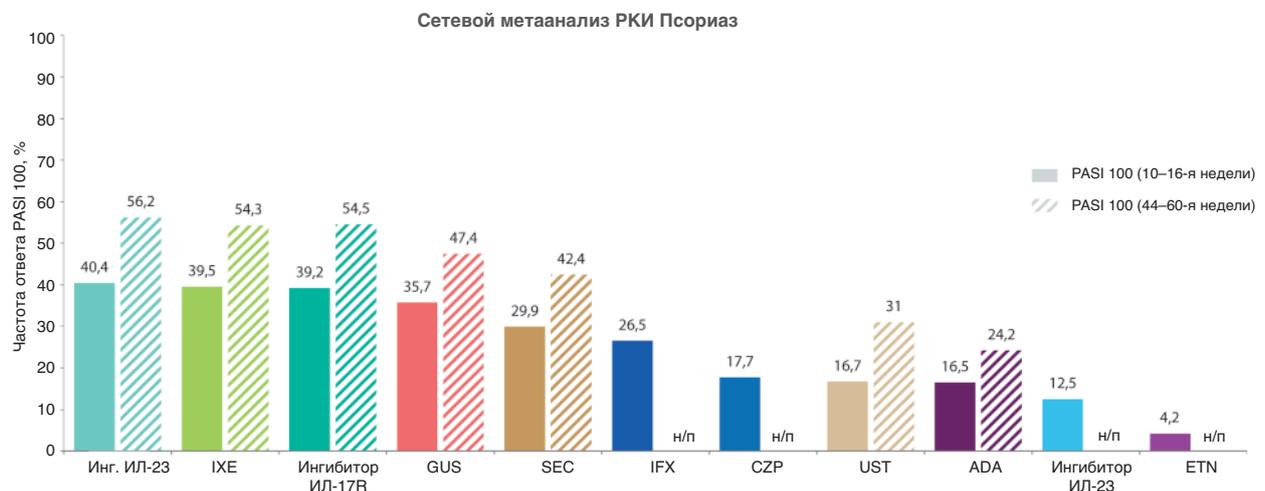
С 2015 г. в клинической практике применяются блокаторы ИЛ-17 – секукинумаб, затем появились нетакимаб и иксекизумаб. Иксекизумаб (Талс®) – моноклональное антитело им-

Рис. 3. Сроки полного очищения кожи при применении иксекизумаба в сравнении с другими биологическими препаратами [10–13].



* $p < 0,001$ относительно препарата сравнения; *участники исследования SPIRIT H2H получили назначенные дозы назначенного лечения. Все пациенты, рандомизированные для получения иксекизумаба (IXE), получили стартовую дозировку 160 мг. Затем пациенты получали к4н по 80 мг с 4-й недели и далее, если они не удовлетворяли критериям среднетяжелого течения псориаза; в этом случае они получали к2н по 80 мг на 2–12-й недели, затем к4н. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба (ADA), получили стартовую дозу 40 мг с последующим применением 40 мг к2н начиная со 2-й недели или, если соответствует критериям среднетяжелого псориаза, стартовую дозу 80 мг, а затем 40 мг к2н начиная с 1-й недели. ETN – 50 мг этанерцепта дважды в неделю; GUS – 100 мг гуселькумаба на 0, 4-й неделях, затем к8н; IXE – стартовая доза 160 мг, затем IXE к2н до 12-й недели включительно и затем IXE к4н (исследования UNCOVER-2 и UNCOVER-3, IXORA-S и IXORA-R); UST – 45 мг устекинумаба для пациентов 100 кг и менее и 90 мг устекинумаба для пациентов более 100 кг в 0 и 4-ю недели, а затем каждые 12 нед согласно маркировке.

Рис. 4. Частота достижения полного очищения кожи на иксекизумабе и других препаратах [15].



Примечание. CZP – цертолизумаб пэгол, ETN – этанерцепт, GUS – гуселькумаб, IFX – инфликсимаб, IXE – иксекизумаб, SEC – секукинумаб, UST – устекинумаб, ADA – адалимумаб, н/п – не применимо, РККИ – рандомизированное клиническое исследование. Ингибиторы ИЛ-23 и ИЛ-17R не зарегистрированы в Российской Федерации.

ОДОБРЕН В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- среднетяжелого и тяжелого псориаза
- активного псориазического артрита
- активного аксиального спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления



талс™
(иксекизумаб)

**ДВИЖЕНИЯ.
ПРИКОСНОВЕНИЯ.
ВАЖНЫЕ МОМЕНТЫ.**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАЛС™

Регистрационный номер: ЛП-005200-270220

Торговое название препарата: ТАЛС™.

МНН: Иксекизумаб.

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты, ингибиторы интерлейкина. Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к цитокину интерлейкин 17А (ИЛ-17А и ИЛ-17А/Е) из подкласса иммуноглобулинов G4 (IgG4). Повышение концентрации ИЛ-17А стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов, и таким образом, играет ключевую роль в патогенезе псориаза. Иксекизумаб селективно связывается с ИЛ-17А и подавляет его действие за счет нейтрализации активности. В результате чего не происходит взаимодействия между ИЛ-17А и его рецепторами.

Показания к применению: Лечение пациентов старше 18 лет со среднетяжелой или тяжелой степенью бляшечного псориаза при необходимости проведения системной терапии. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориазическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предшествующую терапию одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или ее непереносимости. Лечение пациентов старше 18 лет с активным аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления.

Противопоказания: Гиперчувствительность к иксекизумабу или любому из вспомогательных компонентов препарата, клинически выраженные, активные инфекции, беременность и период грудного вскармливания, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения и дозы: Применение препарата Талс™ должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения состояний, при которых показан препарат Талс™. Препарат Талс™ вводится подкожно с использованием автоматизированного инъектора. Каждый автоматизированный предназначен для однократного применения. Нельзя использовать препарат в случае его помутнения, наличия механических включений и (или) изменения окраски на коричневую. Препарат не замораживать и не встряхивать. Бляшечный псориаз: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг каждая). Следующее введение препарата осуществляют через 2 недели; проводится одна инъекция в дозе 80 мг. В последующем препарат вводится 1 раз в 2 недели в дозе 80 мг через 4, 6, 8, 10 и 12 недель с момента первой инъекции. После 12 недель лечения рекомендуется введение 80 мг (одна инъекция) каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии. У пациентов с псориазическим артритом в качестве начальной дозы выполняются две инъекции по 80 мг Талс™, таким образом, совокупная начальная доза составляет 160 мг. В дальнейшем выполняются по одной инъекции (80 мг) каждые 4 недели. У пациентов с сопутствующим псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести рекомендованный режим дозирования соответствует такому для бляшечного псориаза. Анкилозирующий спондилит: рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели. Для пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью как минимум одного фактора некроза опухоли (ФНО) следует рассмотреть следующий режим введения: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг), далее препарат вводят в дозе 80 мг каждые 4 недели. Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели. При аксиальном спондилоартрите наряду с препаратом Талс™ могут применяться традиционные БПВП (например, сульфасалазин), кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или обезболивающие.

Побочное действие: Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются реакции в месте введения и инфекции верхних дыхательных путей (чаще всего назофарингит).

Реакции в месте введения: Наиболее частыми реакциями, наблюдавшимися в месте инъекции, были эритема и боль. Большинство реакций в месте инъекции оценивались как легкие или умеренные и не требовали прекращения приема препарата.

Инфекции: В течение плацебо-контролируемого периода клинических исследований (наблюдение до 12 недель) инфекции были выявлены у 27,2 % пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Талс™, и у 22,9 % пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев инфекции оценивались как не серьезные и легкие или умеренно выраженные и не требовали прекращения приема препарата. Серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,6 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс™ и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо. За весь период лечения инфекции наблюдались у 52,8 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс™. Серьезные инфекции отмечались у 1,6 % пациентов, получавших препарат Талс™.

Передозировка: В клинических исследованиях случаев дозолимитирующей токсичности при подкожном введении препарата в дозах до 180 мг не отмечалось. В клинических исследованиях сообщалось о случаях передозировки без развития серьезных нежелательных явлений при однократном подкожном введении препарата до 240 мг. В случае передозировки рекомендуется мониторировать любые признаки и симптомы побочных реакций и немедленно проводить соответствующее симптоматическое лечение.

С осторожностью: Хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника.

Форма выпуска: Раствор для подкожного введения 80 мг/мл. По 1 мл препарата в шприц из бесцветного стекла типа I с небольшим объемом, укороченный с одной стороны резальным плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 27G с защитным колпачком. Шприц встраивают в автоматизированный. По 1, 2 или 3 автоматизированных вместе с инструкцией по применению препарата и руководством по использованию автоматизированного инъектора в пачке картонной.

Срок годности: 2 года. Отпускается по рецепту. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. on behalf of the SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis. 2017;26(1):79-87.
2. Van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. J Rheumatol. 2018 Mar;45(3):367-377.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Талс™.
4. Gethinns CB, Reich K, Lebowitz M, et al. for the UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2018;392(9995):81-91.
5. Van der Heijde D, et al. Lancet. 2018;392:2441-2451

ООО «ЛИЛЛИ ФАРМА»
123112, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 10 ТЕЛ: (495) 258 50 01 ФАКС (495) 258 50 05

PR-IC-RU-0182 07.04.2020

Информация для специалистов здравоохранения



Молекулярные и фармакологические характеристики ингибиторов ИЛ-17А [7, 8]			
Характеристика	Иксекизумаб	Нетакимаб	Секукинумаб
Изотип	IgG4	н/д	IgG1
Тип антител	Гуманизированное	Гуманизированное	Человеческое
Аффинность связывания	Kd <3 пмоль/л	Kd 1,10–12 пмоль/л	Kd 100–200 пмоль/л
Рекомендованная дозировка, мг	80	120	300
Период полувыведения, дни	13	16	27
Хранение	Хранить в холодильнике. Возможно хранение вне холодильника на протяжении до 5 дней при температуре не более 30°C	Хранить в холодильнике	Хранить в холодильнике. Возможно хранение вне холодильника на протяжении одного периода продолжительностью до 4 дней – в этом случае препарат следует хранить при комнатной температуре, не превышающей 30°C
Количество инъекций во время 1-го года*	17	30	32
Количество инъекций во время 2-го года*	13	24	24

Примечание. н/д – нет данных.

*В рекомендуемой дозе для лечения бляшечного псориаза. Заявления относительно сравнительной безопасности и эффективности не входят в цели данной презентации. Зарегистрированная доза Талс™ составляет 160 мг (2 инъекции по 80 мг) на неделю 0, затем 80 мг каждые 2 нед со 2 по 12-ю недели; поддерживающая доза составляет 80 мг один раз в 4 нед. Рекомендуемая доза секукинумаба – 300 мг, препарат вводится подкожно в начальной дозе на 0, 1, 2 и 3-й неделе, а затем начиная с 4-й недели в поддерживающей дозе один раз в месяц. Каждая доза 300 мг вводится в виде 2 подкожных инъекций по 150 мг. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс™. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Козентикс®. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эфлейра®.

муноглобулин (Ig)G4, которое селективно воздействует на ИЛ-17А: ингибирует взаимодействие между ИЛ-17А и его рецептором, блокируя ИЛ-17А-индуцированное образование цитокинов; кроме того, он связывает гомодимеры ИЛ-17А и гетеродимеры ИЛ-17А/Е. Поскольку происходит ингибирование основного участника воспалительного процесса, характерного для псориаза, снижается пролиферация кератиноцитов, прекращается инфильтрация дермы иммунокомпетентными клетками, купируется воспалительный процесс, отмечается выраженное клиническое улучшение в коже и суставах.

Иксекизумаб – моноклональное антитело с высокой аффинностью связывания, его константа диссоциации (Kd) составляет менее 3 пмоль/л, что свидетельствует о высокой способности связывания. Это свойство определяет период полувыведения препарата (13 дней), что очень важно, например для пациенток, планирующих беременность; доза может быть невысокой и удобным режим введения препарата (после индукции один раз в 4 нед).

Представлена сравнительная таблица характеристик ингибиторов ИЛ-17А. Отмечена низкая Kd у иксекизумаба и нетакимаба по сравнению с секукинумабом. Kd – это возможность максимально привязать ИЛ-17, задействовать все его рецепторы. За счет низкого показателя Kd у иксекизумаба и нетакимаба рекомендуются более низкие дозы

введения и количество инъекций по сравнению с секукинумабом.

В сравнительных исследованиях иксекизумаб действовал активнее устекинумаба и даже активнее нового препарата – блокатора ИЛ-23 гуселькумаба. В сравнительном исследовании достаточно быстро, уже на 4-й неделе терапии иксекизумабом 7% пациентов достигают PASI 100, на 8-й неделе данного показателя достигают 30%, к 12-й неделе – более 40% пациентов. Это очень хороший результат, достоверно превосходящий результат гуселькумаба ($p < 0,001$) [9].

Выступающей отмечено, что собственный опыт применения как иксекизумаба, так и гуселькумаба говорит о хорошей эффективности обоих препаратов, однако более высокой у иксекизумаба.

Благодаря своим свойствам в исследованиях IXORA, SPIRIT, UNCOVER иксекизумаб оказался более эффективным по сравнению с другими препаратами из классов блокаторов ИЛ и ФНО (рис. 3). Результат сравнения всегда демонстрировал преимущество иксекизумаба перед другими биологическими препаратами; при применении этого препарата PASI 100 достигается у большего числа пациентов.

Наталья Сергеевна сделала акцент на том, что в своей практике она очень мало использует ингибиторы ФНО-α, в основном они назначаются детям, имеющим возрастные ограничения на применение блокаторов ИЛ (кроме устекинумаба). Также отмечено, что по

Рис. 5. Клинический пример 1 (из архива ГУЗ ТОККВД).



Рис. 6. Клинический пример 2 (из архива ГУЗ ТОККВД).



собственному опыту у детей эффективность устекинумаба ниже, чем у взрослых пациентов, поэтому в детской практике предпочтительно использовать адалимумаб и этанерцепт. Но и для взрослых пациентов есть более предпочтительные, чем ингибиторы ФНО, эффективные современные препараты.

Приведены данные метаанализа, сопоставляющего эффективность таргетных препаратов в лечении бляшечной формы псориаза умеренной и тяжелой степени тяжести [14]. Иксекизумаб показал наибольшую эффективность по уровню достижения PASI 90. Иксекизумаб и инфликсимаб статистически превзошли по эффективности устекинумаб, адалимумаб, этанерцепт; иксекизумаб также статистически превзошел действие секукинумаба. Эти результаты оказались сходными с теми, что получены в прямых сравнительных исследованиях. На основании PASI 90 в ранжире препараты выстроились следующим образом (результаты/относительные риски): плацебо → апремиласт → этанерцепт → адалимумаб → устекинумаб 45/90 мг → секукинумаб 300 мг → инфликсимаб → иксекизумаб.

Сетевой метаанализ РКИ Псориаз также достоверно демонстрирует быстрое и эффективное действие иксекизумаба с достижением PASI 100 у значительной части пациентов [15] (рис. 4).

На основании проведенных исследований сделан вывод о том, что к 12-й неделе на иксекизумабе 9 из 10 пациентов

достигают PASI 75, 7 из 10 – PASI 90, 4 из 10 пациентов имеют PASI 100, т.е. полностью чистую кожу [16, 17].

Наталья Сергеевна остановилась на клинической ситуации, при которой у пациента, получающего секукинумаб, теряется эффективность данного препарата. Секукинумаб – первый представитель класса блокаторов ИЛ-17А; сначала накопленный практический опыт, затем клинические исследования данного препарата показали, что со временем секукинумаб может терять свою эффективность и зачастую требует дополнительно применения метотрексата для усиления и продления эффекта. Это накладывает дополнительную лекарственную нагрузку на пациентов и подрывает веру пациентов в эффективность лечения. Начат поиск выхода из этой ситуации. Оказалось, что, несмотря на то, что иксекизумаб и секукинумаб относятся к одному классу блокаторов ИЛ-17А, пациента, особенно если у него имеет место суставной синдром, можно переводить не на блокаторы ФНО, а на иксекизумаб и добиться необходимого клинического результата. В работах 2018, 2019 гг. показана достаточно высокая эффективность иксекизумаба после секукинумаба, даже если пациент не относился к впервые получавшим генно-инженерную терапию, независимо от продолжительности лечения секукинумабом и причины прекращения лечения [18–22]. Высказано предположение, что в клинической практике когорта таких пациентов будет нарастать в связи с тем, что генно-инженер-



ные препараты все больше будут входить в повседневную практику.

Режим дозирования препарата иксекизумаб (Талс®). Индукция препарата проводится дозой 160 мг двумя шприцами, далее до 12-й недели каждые 2 нед по 80 мг, затем один раз в 4 нед по 80 мг.

В заключительной части своего выступления Н.С. Руднева привела клинические примеры из собственной практики, иллюстрирующие эффективность иксекизумаба у пациентов с длительным течением псориаза, сопровождающимся распространенным кожным процессом.

Клинический пример 1 (рис. 5). Мужчина, 32 года, болен псориазом 12 лет. Процесс распространенный. Неоднократно госпитализировался, получал разнообразную терапию, несмотря на это, перед началом лечения иксекизумабом PASI 44, очень низкий индекс качества жизни, поражение кожи сопровождалось чувством жжения, саднения. Лектор подчеркнула, что один из эффектов иксекизумаба – купирование чувства жжения и зуда. Выполнено 2 инъекции 160 и 80 мг, и через 4 нед достигнут PASI 100. Отмечено купирование даже застойных пятен, что, как правило, говорит о разрешении кожного процесса.

Клинический пример 2 (рис. 6). Мужчина, 53 года. Давность течения псориаза около 10 лет, получал различную терапию, в том числе цитостатическую, при отсутствии ответа на которую в 2017 г. переведен на секукинумаб. Терапия пациента данным препаратом проходила успешно в течение 2 лет, однако в 2019 г. эффект от лечения значительно снизился, отмечено обострение псориаза. Рекомендован перевод пациента на иксекизумаб. Перед началом терапии иксекизумабом – PASI 21, индекс качества жизни – 15. Спустя 4 нед наблюдался хороший результат. На дан-

ный момент отмечается полная ремиссия, PASI 100. Этот клинический пример иллюстрирует эффективность иксекизумаба после терапии другим ингибитором ИЛ-17 секукинумабом.

Клинический пример 3 (рис. 7). Молодая женщина, 22 года, болен псориазом с 2012 г. До 2020 г. отмечался удовлетворительный ответ на стандартную терапию, до 4 раз в год госпитализировалась с хорошими результатами, периодически наблюдались полные ремиссии. Однако с февраля 2020 г. развилось выраженное обострение кожного процесса, ответ на стандартную терапию отсутствовал. При госпитализации наблюдается острый распространенный процесс (тотальная эритродермия, мучительное ощущение зуда), PASI 48, индекс качества жизни – 26. Врачебная комиссия одобрила перевод пациентки на генно-инженерную терапию без предшествовавшего применения метотрексата. Спустя 2 нед после первой инъекции 160 мг иксекизумаба отмечалось почти полное купирование процесса. Первая инъекция сделана 21 апреля, повторный прием препарата назначен на май, но из-за наступившей эпидемии корона-вирусной инфекции визит не состоялся. Вторую инъекцию смогли сделать только 10 июня. Несмотря на прерывание индукции, эффект от лечения сохранялся. В настоящее время терапия продолжается.

Литература/References

1. Raychaudhuri SP. Clin Rev Allergy Immunol. 2013; 44: 183–93.
2. Miossec P, Kolls JK. Nat Rev Drug Discov 2012; 11: 763–76.
3. Smith JA et al. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 231–41.
4. Palmer MT. Nature 2007; 448: 416–8.
5. Suzuki E et al. Autoimmun Rev 2014; 13: 496–502.
6. Lubberts E et al. Nat Rev Rheumatol 2015; 11: 415–29.
7. Papp et al. J Invest Dermatol 2012; 132: 2466–9.
8. Guettner A et al. Methods for treating psoriasis using IL-17 antagonists. WIPO patent 2012045848 A1. 12 April 2012. <http://www.google.nl/patents/WO2012045848A1?cl=ru>
9. Blauvelt A et al. Br J Dermatol 2019. DOI: 10.1111/bjd.18851
10. Papp KA et al. Br J Dermatol 2018; 178: 674–81.
11. Reich K et al. Br J Dermatol 2017; 177: 1014–23.
12. Mease PJ et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 123–31.
13. Blauvelt A et al. Br J Dermatol 2019. DOI: 10.1111/bjd.18851
14. Loos AM et al. J Am Acad Dermatol 2018; 79: 135–44.e7.
15. Armstrong AW et al. Постер представлен на: AAD 2019.
16. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA et al. N Engl J Med 2016; 375: 345–56.
17. Griffiths CE et al. Lancet 2016; 386: 541–51.
18. Georgakopoulos JR et al. J Am Acad Dermatol 2018; 79: 155–7.
19. Gasslitter I et al. Arch Dermatol Res 2019; 311: 421–4.
20. Sherman S et al. Acta Derm Venereol 2019; 99: 769–73.
21. Bokor-Billmann T et al. J Dermatolog Treat 2019; 30: 216–20.
22. Conti A et al. Br J Dermatol 2019; 180: 1547–8.

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Дерматоскопический алгоритм BRAAFF в диагностике акральной меланомы

М.В. Жучков^{✉1,2}, Н.М. Шарова³, Е.Е. Большакова², Д.Б. Сонин²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;

²ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ misha.juchkov@gmail.com

Аннотация

В статье приводятся обзорные данные относительно применения в клинической практике малоизвестного, но полезного в клинической практике алгоритма дерматоскопической диагностики акральной лентигинозной меланомы кожи. Алгоритм BRAAFF является одним из инструментов принятия решений при анализе дерматоскопического изображения, получаемого при меланоме акральных локализаций.

Ключевые слова: дерматоскопия, акральная меланома, алгоритм BRAAFF.

Для цитирования: Жучков М.В., Шарова Н.М., Большакова Е.Е., Сонин Д.Б. Дерматоскопический алгоритм BRAAFF в диагностике акральной меланомы. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200305

Best Practice

Dermatoscopic BRAAFF algorithm for diagnosis of acral melanoma

Mikhail V. Zhuchkov^{✉1,2}, Natalia M. Sharova³, Elena E. Bol'shakova², Dmitrii B. Sonin²

¹Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Ryazan State Regional Dermato-Venerological Clinic, Ryazan, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ misha.juchkov@gmail.com

Abstract

The article provides overview data on the use in clinical practice of a little-known but useful in clinical practice algorithm for dermatoscopic diagnosis of acral lentiginous skin melanoma. The BRAAFF algorithm is one of the decision-making tools in the analysis of dermatoscopic images obtained in melanomas of acral localizations.

Key words: dermatoscopy, acral melanoma, BRAAFF algorithm.

For citation: Zhuchkov M.V., Sharova N.M., Bol'shakova E.E., Sonin D.B. Dermatoscopic BRAAFF algorithm for diagnosis of acral melanoma. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200305

Современная клиническая онкология переживает сегодня период бурного развития. Совершенствуются хирургические подходы к тактике лечения, растёт арсенал таргетных противоопухолевых и иммунобиологических препаратов. Меланома кожи является той нозологией, которая может служить наглядным примером успешного использования инновационных терапевтических и хирургических модальностей у пациентов, страдающих ею. Применение ингибиторов BRAF и KIT, моноклональных антител к CTLA-4, ингибиторов рецепторов PD-1 – это далеко не полный перечень того, что уже сегодня коренным образом меняет прогноз пациентов, которые в сложившейся ранее дерматоонкологической доктрине считались некурабельными [1]. На фоне таких серьезных достижений в терапии меланомы кожи слабым звеном в оказании медицинской помощи данной категории пациентов является максимально ранняя диагностика этого опасного и распространенного злокачественного новообразования кожи. Почти единственным в настоящее время инструментом, позволяющим «у постели больного» диагностировать меланому кожи, остается дерматоскопия. В многочисленных проспективных клинических исследованиях продемонстрированы высокая чувствительность и специфичность дерматоскопии как метода ранней диагностики меланомы кожи [2]. Со времен классических работ W. Stolz и соавт. эпидиоскопия прочно укоренилась как инструмент наиболее ранней диагностики меланомы кожи [3]. В то же время именно с этого момента стало понятно, что данный метод диагностики новообразований кожи является чрезвычайно сложным в интерпретации специалистами [4]. Став для всех клиницистов своего рода связующим звеном между морфологической и клинической картиной того или иного новообразования кожи, дерматоскопия потребовала от использующего ее врача глубоких знаний клинической

дерматоонкологической семиотики, с одной стороны, и хорошей подготовки в области патоморфологии кожи – с другой. По мере получения новых знаний об интерпретации дерматоскопических изображений исследователям становилось понятно, что иногда для потребностей молодых клиницистов, использующих дерматоскопию, необходима стандартизация оценки увиденного ими в дерматоскоп. Молодому специалисту, а также специалисту недерматологу часто бывает трудно с помощью дерматоскопа установить конкретный диагноз того или иного новообразования кожи, учитывая известные сложности данного метода. Но часто у исследующего опухоль специалиста и нет такой задачи. Задачи, которые перед врачом ставит реальная клиническая практика, часто формулируются однозначно или безапелляционно: является ли осматриваемое новообразование меланомой или невусом? Нужна ли в данной ситуации эксцизионная биопсия или нет? Доброкачественное перед нами новообразование или злокачественное?

Для решения такого рода трудностей постоянно создавались и совершенствовались так называемые дерматоскопические алгоритмы. Это четко структурированные клинические или клиничко-математические инструменты, представляющие собой набор дерматоскопических (иногда клинических) признаков, наличие, отсутствие или совокупность которых при анализе дерматоскопического изображения с определенной вероятностью указывает на возможность того или иного диагноза новообразования кожи или подсказывает клиницисту необходимость эксцизионной биопсии для решения такого вопроса. Важнейшим отличием и безусловным преимуществом дерматоскопических алгоритмов является то, что эти инструменты оценки изображений настраивают клинициста на быстрый поиск заданных «диагностических критериев» и их систематическую оценку с целью принятия конкретного решения о предпо-

лагаемом диагнозе новообразования и/или необходимости его хирургической экзцизии.

Акральная лентигозная меланома впервые описана R. Reed в 1976 г. как одна из 4 основных клинических форм меланомы, наиболее распространенная среди лиц афроамериканского происхождения [5]. Показатели распространенности и доли акральной меланомы как в общей структуре онкологических заболеваний, так и в структуре меланом кожи значительно варьирует в зависимости от исследуемой популяции [6].

Меланома представляет собой злокачественную опухоль кожи с широким спектром геномных изменений, которые, как правило, ассоциированы со значительным кумулятивным воздействием ультрафиолетовых лучей, являющихся основной причиной мутагенеза [7]. Характер мутаций в геноме опухолевых клеток крайне вариабельный и зависит от подтипа меланомы и характера воздействия ультрафиолетовых лучей. Мутации BRAF обнаруживаются в 50% меланом кожи и чаще встречаются в меланомах, возникающих на коже туловища. Мутации NRAS обнаруживаются примерно в 20% меланом и чаще встречаются в коже области лица [8–10]. Если же говорить об акральной лентигозной меланоме, то вклад ультрафиолетовых лучей в механизм формирования мутаций генов, отвечающих за ее экспрессию, относительно невелик. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что соматические мутации в BRAF, NRAS и KIT встречаются примерно только у 15% пациентов с акральной меланомой [11].

Акральная лентигозная меланома почти всегда ассоциируется с худшим прогнозом и показателями без рецидивной выживаемости пациентов, чем все остальные клинические подтипы меланомы, что во многом связано с ее более поздней диагностикой по сравнению с другими клиническими вариантами [6].

В целом для общей популяции пациентов с меланомой кожи частота анамнестических указаний на семейные случаи заболевания описываются в 10% случаев [11]. В отношении акральной лентигозной меланомы таких семейных эпизодов не описано [12].

Клиническая картина акральной меланомы зависит от локализации последней. В случаях ее расположения в области гладкой кожи ладонно-подошвенных участков и/или расположения в области тыла кистей и стоп клиническая картина не претерпевает существенных изменений по сравнению с очагами на гладкой коже в иных локализациях. В случае же подногтевого расположения акральной меланомы клиническая картина последней становится совершенно иной. Подногтевая акральная меланома на ранних этапах своего формирования проявляется подногтевым макулезным очагом темного цвета либо продольной(ными) полосой коричневого или темно-коричневого, реже черного (черно-синего) цвета. По ходу полос на ногтевой пластинке могут появляться «трещины» или иные клинические варианты ониходистрофии с ее последующим разрушением вплоть до онихолизиса, быстро растущими нодулярными очагами синевато-черного цвета с инфильтрацией подлежащих и окружающих тканей. При наличии «пигментной полосы» в меланомах подногтевых локализаций часто определяются макулезные и/или блестящие коричневые («пигментные») очаги в прилегающих к «полосе» эпонихиальных и гипонихиальных участках гладкой кожи соответствующего пальца. Таким образом, вариабельность клинических проявлений акральных форм меланомы кожи создает известные предпосылки для дифференциально-диагностических ошибок в ее диагностике, что, в свою очередь, приводит к увеличению времени от момента клинической манифестации акральной меланомы до установления диагноза [13]. Именно поэтому в настоящее время дерматоскопическая диагностика акральной меланомы имеет принципиальное значение для практикующих врачей-дерматологов. В созна-

нии практикующих дерматологов дерматоскопическая картина акральной меланомы прочно ассоциирована с одним весьма чувствительным, но не очень специфичным диагностическим критерием – паттерном параллельных линий на гребешках. Между тем многие исследователи, выявившие относительно низкую специфичность данного признака, сообщают, что примерно у 1/3 пациентов с акральной меланомой параллельные линии на гребешках при проведении дерматоскопического исследования не определяются [14].

В данной работе мы последовательно рассмотрим использование в клинической практике стандартизированного алгоритма дерматоскопической дифференциальной диагностики акральных меланом кожи и акральных невусов. Указанный дерматоскопический алгоритм разработан и обнародован группой исследователей из 18 ведущих специалистов в области дерматоскопии и дерматоонкологии из 10 медицинских центров под руководством профессора A. Lallas [15] и получил акронимическое название BRAAFF. Авторы работы в своем исследовании с весьма интересным дизайном проанализировали дерматоскопическую картину 603 новообразований от идентичного числа пациентов, 131 из которых было гистологически верифицированной акральной меланомой. Примечательно, что одним из критериев исключения из исследования стали пациенты с субингибиальной меланомой. В результате работы продемонстрированы достаточно высокая чувствительность (93,1%) и специфичность (86,7%) алгоритма BRAAFF. Далее в нашей статье мы последовательно разберем особенности клинического применения данного дерматоскопического алгоритма в клинической практике.

Дерматоскопический алгоритм BRAAFF является количественным инструментом оценки полученного дерматоскопического изображения с целью дифференциальной диагностики акральной меланомы кожи и невусов акральных локализаций. Задача исследователя при применении данного алгоритма – последовательно оценивать полученное дерматоскопическое изображение с целью выявления/невыявления 6 дерматоскопических признаков/паттернов, характерных для акральной меланомы гладкой кожи. Каждому из выявленных признаков/паттернов присваивается количественное значение (в баллах), которое соответствует вероятности обнаружения акральной меланомы. Рассмотрим отдельно каждый из этих признаков.

B. Irregular blotch. Начиная описание диагностических признаков дерматоскопического алгоритма BRAAFF, необходимо сразу обмолвиться о том, что большая часть приведенных в алгоритме признаков является дерматоскопическими метафорами, которые требуют расшифровки с позиции опубликованного ранее Консенсуса по дерматоскопической терминологии [16]. Первый признак данного диагностического алгоритма чувствителен и относительно специфичен для диагностики меланомы вообще, а не только акральных локализаций. Под термином blotch на дерматоскопическом языке метафор понимают темную бесструктурную область, т.е. такую область дерматоскопического изображения, на которой не определяется никаких дерматоскопических структур (точки, линии, комки, круги и пр.), либо в этой области их настолько много, что «вычленишь» какую-либо дерматоскопическую структуру не представляется возможным. Кроме того, термин blotch, или «клякса», определяет цвет, точнее характеризует бесструктурную область как «темную», т.е. имеющую либо черный, либо темно-коричневый цвета. Диагностическим признаком алгоритма BRAAFF является признак Irregular blotch. Прилагательное «нерегулярные» указывает либо на наличие в дерматоскопическом изображении более одной «кляксы», либо асимметричное расположение в изображении единственной бесструктурной темной области. На рис. 1 представлена дерматоскопическая картина асимметрично расположенной бесструктурной области в акральной меланоме.

Рис. 1. В. Irregular blotch.

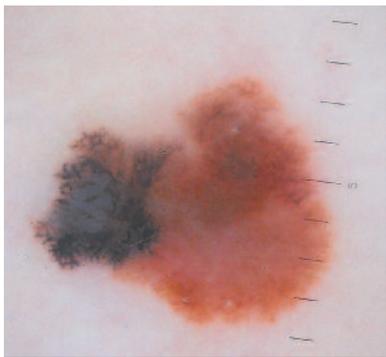


Рис. 2. R. Parallel ridge pattern.



Рис. 6. F. Parallel furrow pattern.



При обнаружении такого дерматоскопического признака исследователь должен присвоить изображению +1 балл.

R. Parallel ridge pattern. Вторым диагностическим элементом алгоритма BRAAFF является паттерн параллельных линий на гребешках. Во-первых, необходимо отметить, что такой паттерн можно, по понятным причинам, увидеть в дерматоскопическом изображении меланом только пальмарно-плантарных локализаций. Но если говорить именно о таких акральных меланомах, то расположение пигмента в гребешках, а не в бороздах смело можно назвать одним из наиболее специфичных дерматоскопических признаков. Во-вторых, несмотря на то, что в данном алгоритме речь идет о паттерне параллельных линий на гребешках дерматоглифического рисунка в области ладоней и подошв, наличие аналогичного признака, а не паттерна практически не уменьшает значения этого дерматоскопического симптома. Нужно отметить, что на практике чем более «тонкая» акральная меланома перед нами, тем выше вероятность обнаружить паттерн параллельных линий на гребешках дерматоглифического рисунка в области ладоней и подошв, и чем более «толще» она становится, тем быстрее в изображении появляются иные признаки и паттерны. И, наконец, важным моментом для практикующих врачей-дерматологов считается понимание того, что при наличии в дерматоскопическом изображении одного паттерна параллельных линий в бороздах вероятность меланомы в таком образовании почти равна нулю, но при наличии иных признаков и/или паттернов полностью исключить акральную меланому при такой дерматоскопической картине невозможно [17]. На рис. 2, 3 представлены примеры расположения пигмента на гребешках.

Учитывая особое значение описанного паттерна, при его обнаружении новообразованию присваивается +3 балла.

Рис. 3. R. Parallel ridge pattern.



Рис. 7. F. Parallel furrow pattern.



Рис. 4. A. Asymmetry of structures.



Рис. 8. F. Fibrillar pattern.



Рис. 5. A. Asymmetry of colours.

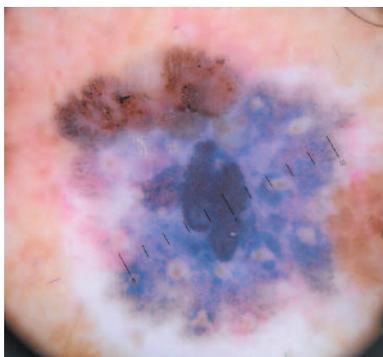


Рис. 9. Внутридермальное кровоизлияние (клиническая картина).



A. Asymmetry of structures. Асимметрия структур дерматоскопического изображения всегда была и остается для практикующего врача сигналом о «неблагополучии» осматриваемого изображения не только в акральной локализации, но и на гладкой коже (рис. 4).

Именно поэтому при выявлении указанного дерматоскопического признака обследуемому новообразованию присваивается +1 балл.

A. Asymmetry of colours. Асимметрия цвета различных структур дерматоскопического изображения также

Рис. 10. Внутридермальное кровоизлияние (дерматоскопическая картина).



является одним из признаков меланомы акральной локализации. Стоит отметить, что в совокупности 2 предшествующих признака «асимметрия структуры» и «асимметрия цвета» выявленных структур в другом не менее известном дерматоскопическом алгоритме именуется «хаусом» дерматоскопического изображения (рис. 5).

При обнаружении указанного признака в оцениваемом дерматоскопическом изображении опухоли присваивается еще 1 балл.

F. Parallel furrow pattern. Как уже указывалось нами ранее, вероятность акральной меланомы кожи пальмарно-плантарной локализации при обнаружении только одного паттерна параллельных линий на бороздах дерматоглифического рисунка в области ладоней и подошв практически приближается к нулю (рис. 6, 7). Именно поэтому при обнаружении этого паттерна (и отсутствии иных) из общей суммы баллов оцениваемого новообразования вычитается 1 балл.

F. Fibrillar pattern. Так называемый фибриллярный паттерн в клинической дерматоскопии является одним из наиболее узнаваемых, но весьма трудно вербализируемых. В переводе с языка дерматоскопических метафор на описательный язык дерматоскопии это паттерн параллельных тонких линий коричневого или почти черного цвета, пересекающих при условии их параллельного расположения гребни и борозды, как правило, под острым углом.

Еще одним признаком фибриллярного паттерна, который описывают не все исследователи, является тот факт, что один из концов таких параллельных линий должен располагаться у борозд. Фибриллярный паттерн – один из признаков доброкачественного невуса, именно поэтому при обнаружении его из общей суммы баллов опухоли, как и в предшествующем случае, вычитается 1 балл (рис. 8).

Суммирование и вычитание соответствующих количественных параметров оценки опухоли. В случае набора более 1 балла у пациента можно заподозрить меланому и проводить эксцизионную биопсию очага.

В завершение необходимо отметить, что одной из наиболее частых дифференциально-диагностических сложностей при диагностике акральной меланомы является внутридермальное кровоизлияние с формированием паттерна параллельных линий на гребешках (рис. 9, 10). Но анамнез, четкие границы очага, монохромия и отсутствие иных дерматоскопических паттернов и признаков меланомы всегда станут надежными дифференциально-диагностическими критериями.

Таким образом, последовательное использование данного алгоритма в реальной клинической практике позволяет существенно облегчить и в какой-то степени стандартизировать диагностику акральной лентицинозной меланомы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Lallas A, Sgouros D, Zalaudek I et al. Palmar and plantar melanomas differ for sex prevalence and tumor thickness but not for dermoscopic patterns. *Melanoma Res* 2014; 24: 83–7.
- Conti EM, Cercato MC, Gatta G et al. Childhood melanoma in Europe since 1978: a population-based survival study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 780–4.
- Stolz W, Bilek P, Merkle T et al. Improving clinical diagnosis of pigmented skin changes in childhood with the dermatoscope. *Monatsschr Kinderheilkd* 1991; 139 (2): 110–3.

- Jones MS, Torisu-Itakura H, Flaherty DC et al. Second primary melanoma: risk factors, histopathologic features, survival, and implications for follow-up. *Am Surg* 2016; 82: 1009–13.
- Reed RJ. *New concepts in surgical pathology of the skin*. New York: John Wiley & Sons, 1976; p. 89–90.
- Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986–2005. *Arch Dermatol* 2009; 145 (4): 427–34.
- Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1178–82.
- Desai A, Ugorji R, Khachemoune A. Acral melanoma foot lesions. Part 1: epidemiology, aetiology, and molecular pathology. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42: 845–8. DOI: 10.1111/ced.13243
- Malvey H, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol* 2002; 20: 297–304. DOI: 10.1016/S0738-081X(02)00220-1
- Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 776–84. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10185.x
- Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 239–71. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104658
- Phan A, Touzet S, Dalle S et al. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol* 2006; 155: 561–9.
- Селюжицкий И.В., Анфилов С.В., Мурзо А.В. Ошибки в диагностике и лечении подошвенной меланомы. *Рос. онкологич. журн.* 2004; 4: 33–5. [Seluzhitskii I.V., Anfilov S.V., Murzo A.V. Oshibki v diagnostike i lechenii podnogeteivoi melanomy. *Ros. onkologich. zhurn.* 2004; 4: 33–5 (in Russian).]
- Ishihara K, Saïda T, Otsuka F, Yamazaki N. The Prognosis and Statistical Investigation Committee of the Japanese Skin Cancer Society: statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 33–41.
- Lallas A, Kyrgidis A, Koga H et al. The BRAFF checklist: a new dermoscopic algorithm for diagnosing acral melanoma. *Br J Dermatol* 2015; 173 (4): 1041–9.
- Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (6): 1093–106. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.038
- Ishihara Y, Saïda T, Miyazaki A et al. Early acral melanoma in situ: correlation between the parallel ridge pattern on dermoscopy and microscopic features. *Am J Dermatopathol* 2006; 28 (1): 21–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жучков Михаил Валерьевич – канд. мед. наук, доц. каф. ФГБОУ ВО РязГМУ, зам. глав. врача ГБУ РО ОККВД, гл. внештат. детский дерматовенеролог Минздрава Рязанской области. E-mail: misha.juchkov@gmail.com

Шарова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. дерматовенерологии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Большакова Елена Евгеньевна – глав. врач ГБУ РО ОККВД

Сонин Дмитрий Борисович – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУ РО ОККВД, гл. внештат. специалист дерматовенеролог и косметолог Минздрава Рязанской области

Mikhail V. Zhuchkov – Cand. Sci. (Med.), Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan State Regional Dermato-Venerological Clinic. E-mail: misha.juchkov@gmail.com

Natalia M. Sharova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Elena E. Bol'shakova – Chief doctor, Ryazan State Regional Dermato-Venerological Clinic

Dmitrii B. Sonin – Cand. Sci. (Med.), Ryazan State Regional Dermato-Venerological Clinic

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Хронический зуд – многоликая проблема современности

А.Л. Пирюзян¹, З.А. Невозинская², И.М. Корсунская^{✉1}

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
✉marykor@bk.ru

Аннотация

Хронический зуд до сих пор вызывает сложности не только у пациентов, но и у врачей. Основной причиной зуда считаются дерматологические заболевания, однако список триггеров, вызывающих зуд, намного больше. Так, многие хронические заболевания могут сопровождаться зудом, имеющим свои особенности. При некоторых нарушениях печени (холангитах, вирусных гепатитах) часто развивается генерализованный зуд. Уремический зуд при хронической болезни почек встречается у 50% пациентов, находящихся на диализе. У пациентов с сахарным диабетом также в некоторых случаях может наблюдаться хронический зуд, усиливающийся ночью. Нейропатический зуд часто сопровождается и другими неприятными ощущениями, такими как онемение или легкая боль. Также не стоит исключать и то, что причиной зуда может стать лекарственное средство. Реакция на него может возникнуть сразу или носить отложенный характер. Ввиду такого обширного списка первопричин зуда, его диагностика и терапия становятся сложной задачей и требуют участия нескольких специалистов для подбора оптимальной терапии.

Ключевые слова: хронический зуд, печеночный зуд, уремический зуд, лекарственный зуд, нейропатический зуд, эндокринный зуд.

Для цитирования: Пирюзян А.Л., Невозинская З.А., Корсунская И.М. Хронический зуд – многоликая проблема современности. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 42–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200298

Review

Chronic pruritus is a multifaceted issue of our time

Anastas L. Piruzyan¹, Zofia A. Nevozinskaia², Irina M. Korsunskaya^{✉1}

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia;

²Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia
✉marykor@bk.ru

Abstract

Chronic pruritus still causes difficulties not only for patients, but also for physicians. Dermatological diseases are the major cause of itching, however the list of triggers causing pruritus is much longer. Thus, many chronic diseases can be accompanied by itching, which has its own features. In some liver disorders (cholangitis, viral hepatitis), generalized pruritus often develops. Uremic pruritus in chronic kidney disease occurs in 50% of dialysis patients. Patients with diabetes mellitus also sometimes experience chronic pruritus that gets worse at night. Neuropathic pruritus is often accompanied by other discomforts, such as numbness or mild pain. Also, it should not be ruled out that a drug can become the cause of itching. The reaction to the drug can occur immediately or be delayed. With such a wide list of underlying causes of pruritus, its diagnosis and therapy becomes a complex task and requires the participation of several specialists to select the optimal therapy.

Key words: chronic pruritus, hepatic pruritus, uremic pruritus, drug pruritus, neuropathic pruritus, endocrine pruritus.

For citation: Piruzyan A.L., Nevozinskaia Z.A., Korsunskaya I.M. Chronic pruritus is a multifaceted issue of our time. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 42–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200298

Хронический зуд (ХЗ) является сложной проблемой как для пациентов, так и для врачей. Его определение остается неизменным на протяжении более 350 лет: неприятное ощущение, которое приводит к необходимости царапин [1]. На сегодняшний день определены специфические пути зуда от кожи (вокруг дермоэпидермального соединения) до мозга. Многие медиаторы вовлечены в зуд, но как минимум существует гистаминергический и негистаминергический пути (PAR-2-зависимый) развития зуда. В мозге восприятие зуда не ограничивается сенсорными зонами и требует взаимодействия сенсорных, моторных и аффективных зон.

Международный форум по изучению зуда (IFSI), который является международным сообществом, посвященным зуду, выделяет шесть этиологических категорий зуда: дерматологический, системный, неврологический, психоген-

ный, смешанный и другое [2]. Кожные заболевания являются основной причиной зуда, но возможны и другие причины: ряд хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов или психологические расстройства.

Зуд является распространенным симптомом: 1/3 населения испытывают зуд каждую неделю, а 10% населения нуждаются в лечении зуда. Зуд сильно влияет на качество жизни и часто сопровождается сопутствующей психиатрической патологией, в том числе суицидальными идеями [3].

Выявление основного заболевания или вызывающего зуд лекарственного средства часто представляет собой клиническую проблему для лечащего врача, но является основной потребностью пациента. Исследования показывают, что ХЗ в основном наблюдается у пожилых пациентов и у тех, у кого много сопутствующих заболеваний [4].

Рис. 1. Зуд при холестазах беременных.



Рис. 2. Нейропатический зуд.



Рис. 3. Зуд на фоне применения местного лекарственного средства.



Зуд при гепатобилиарных нарушениях

О ХЗ обычно сообщают многие пациенты с гепатобилиарными заболеваниями, особенно с признаками холестаза. Распространенность печеночного зуда значительно варьируется между различными основными заболеваниями: 100% является определяющим симптомом при внутривенном холестазе беременных (рис. 1), до 70% при первичном желчном холангите, первичном и вторичном склерозирующем холангите, 15–45% при поражениях желчного пузыря и 5–15% при хронических вирусных гепатитах [5]. Пациенты часто сообщают о наибольшей интенсивности зуда на конечностях, в частности ладонях рук и ступнях ног, хотя ХЗ часто может быть генерализованным [6]. У пациенток зуд обычно ухудшается перед менструацией, во время гормональной замены и в последнем триместре беременности.

Зуд при болезнях почек

Зуд при заболеваниях почек, также называемый «уремический зуд» (УЗ), поражает пациентов с поздними стадиями хронической болезни почек (ХБП), в основном тех, кто находится на диализе. Эпидемиологические исследования показывают, что до 50% пациентов, находящихся на гемодиализе, имеют зуд, связанный с ХБП, в зависимости от исследуемой страны [7, 8].

Ретроспективный анализ выявил факторы риска развития УЗ у пациентов на диализе еще до его начала. К ним относятся мужской пол и некоторые сопутствующие заболевания, такие как застойная сердечная недостаточность, хроническая инфекция вируса гепатита С, неврологические заболевания, депрессия и более высокий уровень кальция/фосфора в сыворотке крови [9]. Когда возникает уремический зуд, у большинства пациентов внешний вид кожи нормальный, за исключением общих изменений цвета кожи и часто наблюдаемого ксероза.

Зуд при эндокринных нарушениях

ХЗ может возникнуть в связи с несколькими эндокринными заболеваниями. Вопрос о том, чаще ли страдают пациенты с сахарным диабетом, чем те, у кого нет сахарного диабета, остается предметом споров. В одном исследовании, изучавшем почти 400 пациентов с диабетом, 27,5% сообщили о генерализованном зуде [10]. В другом исследовании из 2656 пациентов с сахарным диабетом 11,3% сообщили о зуде туловища, в то время как этот симптом присутствовал только у 2,9% из 499 пациентов соответствующего возраста без диабета [11]. Другие эндокринные заболевания, связанные с возникновением ХЗ, включают болезнь Грейвса и множественную

эндокринную неоплазию II типа. Зуд ухудшается ночью, часто начинается с нижних конечностей и может стать генерализованным.

Зуд неврологического генеза

Неврологический зуд может быть связан с повреждением непосредственно периферических нейронов или их глии, локализованным (например, при сдавливании нерва) либо генерализованным (например, при дегенерации нервов). Повреждение центральной нервной системы, например опухоли головного мозга или спинного мозга, редко вызывает зуд. Зачастую пациенты с зудом неврологического происхождения сообщают о смешанных ощущениях: зуде, связанном с легкой болью или жжением. У пациентов с поражениями спинного мозга может наблюдаться так называемый брахиорадиальный зуд с локализацией в дорсалатеральных частях предплечья и реже вокруг плеч (рис. 2). У этих пациентов могут присутствовать проявления радикулопатии шейного отдела [12].

Так называемая невропатия мелких волокон представляет собой системную невропатию периферических нервов, сопровождающуюся сильным зудом у некоторых пациентов. Это сенсорное расстройство приводит и к ряду других симптомов, включая боль, покалывание, онемение, нарушенную терморегуляцию, признакам нарушения функционирования автономной нервной системы, таким как желудочно-кишечная дисфункция и ортостатическая гипотензия [13].

Помимо этого, невропатический зуд может возникать в ходе опоясывающего герпеса (постгерпетический зуд) как результат полиневропатии или в области шрамов, вызванных травмой или ожогами.

Зуд, вызванный лекарственными средствами

Лекарственный зуд может начаться с первого приема препарата или его возникновение может быть отложено во времени, быть локализованным или генерализованным, может исчезнуть вскоре после прекращения приема лекарств или сохраняться даже в течение нескольких месяцев или лет после отмены лечения [14].

Распространенность зуда, вызванного лекарственными препаратами, до сих пор не изучена. В исследовании 200 пациентов с лекарственными реакциями у 12,5% наблюдался зуд без поражений кожи [15]. Однако известно, что наиболее часто зуд вызывают противомаларийные препараты, опиоиды и препараты гидроксипропилкрахмала. Кроме того, анализируя имеющиеся данные по другим лекарственным средствам, иногда очень трудно провести различие между «чистым» лекарственным

Надёжный помощник заботливой мамы



La-Kry®

СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

www.la-kry.ru

зудом и симптоматическим, сопровождающим, например, лекарственную крапивницу или лихеноидные высыпания [16, 17].

Зуд чаще всего упоминается как осложнение после системных лекарств. Однако зуд может также сопровождать местную реакцию кожи или слизистой оболочки после местного применения различных лекарств, например ципрофлоксацин или ингибиторы кальциневрина (рис. 3) [18, 19].

Лечение

ХЗ обладает сложным патогенезом и зачастую плохо поддается лечению. В зависимости от этиологии зуда его не всегда можно контролировать антигистаминными препаратами. Так, данные препараты будут малоэффективны при зуде, связанном с гепатобилиарными нарушениями или болезнями почек. Таким образом, первый шаг в терапии хронического кожного зуда – определить его причину. В то же время ликвидировать провоцирующий фактор зачастую не представляется возможным, однако облегчить состояние пациента можно с помощью смягчающих и увлажняющих средств – эмолиентов. Они активируют механизм регидратации корнеоцитов за счет увеличения водно-липидного содержимого межклеточного пространства. Это уменьшает трансэпидермальную потерю воды и способствует восстановлению кожного барьера. Именно поэтому увлажняющие и смягчающие средства входят в комплексную терапию зуда любого генеза, особенно при наличии ксероза кожи.

Смягчающие средства могут иметь различную базовую основу, что позволяет подобрать для пациента оптимальный эмолиент в зависимости от состояния кожного покрова. Так, лосьоны содержат больше воды, чем липидной составляющей, кремы представляют собой сбалансированную водно-липидную смесь, жирные кремы содержат больше липидов и подойдут для кожи с сильно выраженным ксерозом.

В ассортименте лечебной косметики Ла-Кри представлен широкий выбор увлажняющих средств, что позволяет подобрать средство с наиболее подходящей основой для пациентов с ХЗ. Основным действующим веществом крема для чувствительной кожи, эмульсии и крема для сухой кожи является экстракт солодки. Как известно, экстракт солодки – растительная композиция, содержащая глицирризиновую кислоту. Это вещество обладает ярко выраженной доказанной противовоспалительной активностью. Как показывают различные зарубежные исследования, 2% мазь с глицирризиновой кислотой на 80% более эффективна, чем плацебо, противовоспалительный эффект средств с глицирризиновой кислотой сравним с действием гидрокортизона [20, 21].

В возникновении зуда могут участвовать разнообразные внешние и внутренние факторы, именно поэтому поиск оптимального средства остается большой проблемой. Учитывая, что причиной зуда могут стать любые нарушения в организме, данное состояние требует тщательной диагностики и участия врачей нескольких специальностей

для разработки эффективной комплексной терапии с обязательным применением увлажняющих средств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Hafenreffer S. Nosodochium, In Quo Cutis, Eique Adhaerentium Partium, Affectus Omnes, Singulari Methodo, Et Cognoscendi Et Curandi Fidelissime Tradunturkühnen, Reipubl Ibid Typogr & Bibliopoeiae (Typis & Expensis Balthasar, Ulm, 1660). Misery, L. & Stander, S. Pruritus (Springer, London, 2010).
- Misery L et al. Neuropathic pruritus. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 408–16. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.99
- Misery L, Dutray S, Chastaing M et al. Psychogenic itch. *Transl Psychiatry* 2018; 8 (1): 52. DOI: 10.1038/s41398-018-0097-7
- Ständer S, Pogatzki-Zahn E, Stumpf A et al. Facing the challenges of chronic pruritus: a report from a multi-disciplinary medical itch centre in Germany. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 266–71.
- Dull MM, Kremer AE. Management of chronic hepatic itch. *Dermatol Clin* 2018; 36: 293–300.
- Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 643–55
- Weiss M, Mettang T, Tschulena U et al. Prevalence of chronic itch and associated factors in haemodialysis patients: a representative cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 816–21.
- Rayner HC, Larkina M, Wang M et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2000–7.
- Khanna D, Singal A, Kalra OP. Comparison of cutaneous manifestations in chronic kidney disease with or without dialysis. *Postgrad Med J* 2010; 86: 641–7.
- Ko MJ, Chiu HC, Jee SH et al. Postprandial blood glucose is associated with generalized pruritus in patients with type 2 diabetes. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 688–93
- Yamaoka H, Sasaki H, Yamasaki H et al. Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 150–5.
- Marziniak M, Phan NQ, Raap U et al. Brachioradial pruritus as a result of cervical spine pathology: the results of a magnetic resonance tomography study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 756–62.
- Lauria G, Bakkars M, Schmitz C et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 202–7.
- Reich A, Ständer S, Szepletowski JC. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm Venereol* 2009; 89 (3): 236–44. DOI: 10.2340/00015555-0650
- Raksha MP, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 80.
- Shirin H, Schapiro JM, Arber N et al. Erythromycin base-induced rash and liver function disturbances. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1522–3.
- Morton A, Muir J, Lim D. Rash and acute nephritic syndrome due to candesartan. *BMJ* 2004; 328: 25.
- Miró N. Controlled multicenter study on chronic suppurative otitis media treated with topical applications of ciprofloxacin 0.2% solution in single-dose containers or combination of polymyxin B, neomycin, and hydrocortisone suspension. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 617–23.
- Szepletowski J, Reich A, Białynicki-Birula R. Itching in atopic dermatitis: clinical manifestation, pathogenesis and the role of pimecrolimus in itch reduction. *Dermatol Klin* 2004; 6: 173–6.
- Abramovits W, Boguniewicz M. Adult Atopiclair Study Group A multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild to moderate atopic dermatitis in adults. *J Drug Dermatol* 2006; 5: 236–44.
- Seiwerth J, Tasiopoulou G, Hoffmann J et al. Anti-Inflammatory Effect of a Novel Topical Herbal Composition (VEL-091604) Consisting of Gentian Root, Licorice Root and Willow Bark Extract. *Planta Med* 2019; 85: 608–14. DOI: 10.1055/a-0835-6806

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пирюзян Анастас Львович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. ORCID: 0000-0001-8039-8474

Невозинская Зоя Анатольевна – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0002-5913-9635

Корсунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Anastas L. Piruzyan – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. ORCID: 0000-0001-8039-8474

Zofia A. Nevozinaka – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-5913-9635

Irina M. Korsunskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020



IFDC MOSCOW

2020

X Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

12-13 октября 2020 Holiday Inn Moscow Sokolniki,
Москва ул. Русаковская, д. 24

ОРГАНИЗАТОР
НАЦИОНАЛЬНЫЙ АЛЬЯНС
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

Форум проводится под патронатом:

- Правительства Москвы;
- Департамента здравоохранения города Москвы.

Организаторы:

- Союз «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов»
- Кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ
- Ассоциация «Междисциплинарный медицинский альянс» (МДМА)



Основные направления:

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы.
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии.
- Новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи.
- Аллергология и иммунология.
- Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем.
- Клиническая и лабораторная микология.
- Детская дерматология.
- Трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации.
- Дерматоонкология.
- Эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- Комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг.
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии.

www.mosderma.ru



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»

г. Москва, Научный проезд, д. 14 А, стр. 1
+7 (495) 419-08-68, +7 (495) 722-64-20
info@kstinterforum.ru • www.kstinterforum.ru

Себорейный дерматит: как помочь пациенту

С.В. Панюкова¹, А.Л. Пирузян², И.М. Корсунская^{✉2}¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия

✉ marykor@bk.ru

Аннотация

Себорейный дерматит (СД) представляет собой часто встречаемое заболевание, локализирующееся на участках кожи, богатых сальными железами. Патогенез заболевания до конца не изучен, но предполагается, что определенную роль в его развитии играет колонизация условно-патогенными дрожжами *Malassezia*. Распространенность СД в разных странах колеблется примерно около 3%. Чаще всего наблюдается у мужчин, и риск развития заболевания повышается с возрастом. Клинически СД проявляется воспалительными ограниченными бляшками с выраженным шелушением и зудом. Течение заболевания помимо физического дискомфорта вызывает и ухудшение психоэмоционального состояния пациента. Важно предупредить его, что заболевание зачастую носит хронический характер, и стойкого клинического эффекта можно добиться преимущественно при длительной терапии, например препаратами цинка пиритиона. В своей практике мы отмечаем, что у пациентов с СД имеются нарушения корнеометрических показателей кожи: повышенная жирность и сниженная увлажненность. Терапия препаратами цинка пиритиона в сочетании с увлажняющими шампунями демонстрирует значимые результаты уже через 3 нед применения и позволяет добиться стойкой ремиссии и улучшить качество жизни пациентов при длительном лечении.

Ключевые слова: себорейный дерматит, цинк пиритион, корнеометрические показатели кожи, длительная ремиссия.

Для цитирования: Панюкова С.В., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Себорейный дерматит: как помочь пациенту. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 46–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200314

Review

Seborrheic dermatitis: how to help the patient

Svetlana V. Paniukova¹, Anastas L. Piruzyan², Irina M. Korsunskaya^{✉2}¹Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

✉ marykor@bk.ru

Abstract

Seborrheic dermatitis (SD) is a common disease affecting skin areas rich in sebaceous glands. The disease pathogenesis is not fully understood, but is believed that colonization by the opportunistic *Malassezia* yeasts plays a certain role in its development. The prevalence of SD in different countries is around 3%. SD most commonly occurs in men, and the risk for the disease increases with age. SD manifests by inflammatory localized plaques with marked desquamation and itching. Apart from physical discomfort, the disease causes an impairment of the patient's psycho-emotional status. It is important to warn the patient that the disease is often chronic, and a stable clinical effect can be achieved mainly with prolonged therapy, for example, with zinc pyrithione. In our practice, we note that patients with SD have alterations in corneometry parameters: increased skin fat content and decreased skin hydration. Therapy with zinc pyrithione combined with moisturizing shampoos shows significant results already after 3 weeks of use and allows you to achieve stable remission and improve the quality of life of patients with long-term treatment.

Key words: seborrheic dermatitis, zinc pyrithione, corneometry parameters of the skin, long-term remission.

For citation: Paniukova S.V., Piruzyan A.L., Korsunskaya I.M. Seborrheic dermatitis: how to help the patient. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 46–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200314

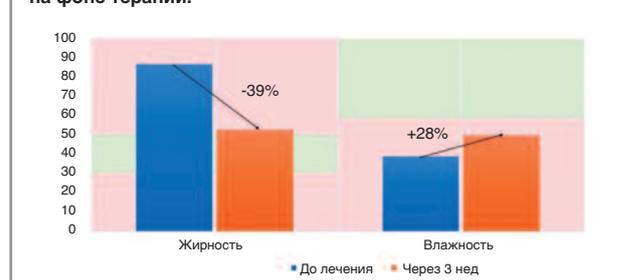
Себорейный дерматит (СД) – это распространенное воспалительное заболевание кожи, которое может поражать участки тела с повышенным количеством сальных желез, таких как кожа головы, лицо, грудь, верхняя часть туловища, наружное ухо, подмышечные впадины и паховые складки.

Статистика. Распространенность СД составляет около 3%, мужчины страдают чаще, чем женщины. СД является распространенным дерматозом. Так, по данным немецкого исследования, распространенность СД у 161 269 работающих людей в Германии зафиксирована на уровне 3,2%, при этом СД наблюдался в 3 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Кроме того, распространенность СД увеличивалась с возрастом (2,0% в возрасте младше 35 лет; 3,6% в возрасте 35–64 лет; 4,4% 65 лет и старше), а также наблюдалась связь с другими грибковыми заболеваниями, такими как опоясывающий лишай, онихомироз и разноцветный лишай [1]. Возрастная зависимость СД, вероятно, является причиной повышенной распространенности (14,3%), зарегистрированной в исследовании Роттердама, поскольку средний возраст пациентов составлял 67,9 года. Эти достоверно полученные данные подтверждают связь СД с полом (увеличение у мужчин в 2 раза), временем года (рост зимой) и генерализованным ксерозом кожи [2].

Хорошо установлено, что распространенность СД значительно увеличивается в подгруппах пациентов, таких как инфицированные ВИЧ, что связано с низким количеством CD4 [3], а также неврологических больных. К ним относятся пациенты с болезнью Паркинсона [4] и пациенты с повреждением спинного мозга [5].

Этиология СД до конца неизвестна, но в многочисленных исследованиях предполагается, что определенную роль в этиологии СД играет колонизация кожи безвредными дрожжами *Malassezia*. *M. resta* и *M. globosa*, по-видимому, они являются наиболее часто изолируемыми видами *Malassezia* у пациентов с СД [6]. Однако степень колонизации этим грибом у людей с СД не отличается от нормальной популяции [7, 8]. Существует причинно-следственная связь между *Malassezia* и развитием и поддержанием СД. *Malassezia* благодаря своей липазной активности может гидролизовать триглицериды кожного сала человека и высвобождать некоторые метаболиты, которые могут нарушать барьерную функцию кожи и активировать воспалительные цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли α в коже пациентов, страдающих от СД [9].

Рис. 1. Динамика корнеометрических показателей кожи на фоне терапии.



Клинические проявления. СД обычно характеризуется хорошо ограниченными бляшками с чешуйками, эритематозным видом, сопровождается зудом; тяжесть процесса варьирует от легкой до очень тяжелой [10].

В дополнение к физическому дискомфорту СД оказывает негативное влияние на психосоциальную функцию пациентов, страдающих этим заболеванием [11–13].

Подходы к терапии

Пациент должен быть проинформирован о том, что СД может быть хроническим, рецидивирующим состоянием, и побочные эффекты длительного лечения должны быть сопоставлены с потенциальной пользой. Для лечения СД предлагается ряд альтернативных или натуральных средств [14], также составы, восстанавливающие барьерную функцию кожи, станут полезным дополнением к терапии [15]. Кроме того, в лечении СД эффективны различные соли, такие как сукцинат лития, который, по-видимому, влияет на доступность необходимых липидов для роста *Malassezia* [16]. Системные противогрибковые препараты предлагаются для устойчивых или быстро рецидивирующих случаев СД [17].

Подход будет варьировать в зависимости от возраста пациента, а также от распространенности и тяжести процесса. Важно обсудить с пациентом общие методы ухода за кожей, включая использование заменителя мыла и соответствующее увлажнение [18].

Большой интерес в терапии СД представляют препараты цинка. Цинк является микроэлементом, участвующим во многих биологических процессах, включая иммунные функции, метаболические и гормональные пути. Он может играть роль на разных стадиях кожных воспалительных реакций, ингибируя хемотаксис нейтрофилов, активируя естественные киллеры и модулируя выработку провоспалительных цитокинов. Кроме того, цинк проявляет антиоксидантную и антиандрогенную активность [19].

Цинк считается участником патогенеза ряда воспалительных заболеваний кожи, связанных с нарушением регуляции врожденного иммунитета, таких как воспалительные угри, фолликулит и инверсное акне [20]. Себореоподобный дерматит также связан с дефицитом цинка [21, 22].

Помимо этого, цинк играет роль во многих процессах, которые могут влиять на развитие СД [23–29]. Цинк участвует в метаболизме белков, липидов и нуклеиновых кислот, выступая в качестве кофактора в металлоферментах и факторах транскрипции. Цинк также играет роль в транскрипции генов. Он регулирует репликацию клеток, иммунную активность и заживление ран, обес-

печивает надлежащую иммунную активность, сохраняя функции макрофагов и нейтрофилов и стимулируя активность НК-клеток. Цинк также оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования экспрессии ИЛ-6, фактора некроза опухоли α , оксида азота и интегрин и толл-подобных рецепторов путем образования кератиноцитов [27]. Кроме того, цинк обладает антиандрогенной активностью благодаря ингибированию 5 α -редуктазы, которая является ферментом, ответственным за превращение тестостерона в дигидротестостерон. Это также приводит к подавлению сальной активности [29]. Все биологические процессы, упомянутые выше, происходят при развитии СД [30–33].

Существует подтвержденная эффективность местного применения препаратов цинка при СД. Так, G. Pierard и соавт. сообщили, что лекарственная форма цинка для местного применения может быть эффективной при лечении СД посредством модуляции эпителиальной дифференцировки, противовоспалительной и антибактериальной активности и ингибирования 5 α -редуктазы, которая обеспечивает антиандрогенную активность [34].

Одним из известных и эффективных препаратов цинка, применяемых для терапии СД, является препарат Скин-Кап, выпускаемый в разных формах, в частности в виде аэрозоля с удобной насадкой для точечного нанесения. Действующим веществом выступает активированный цинк пиритион. Препараты, содержащие цинк пиритион, показывают хорошую эффективность в терапии СД. Так, по данным 6-недельного зарубежного исследования, применение лосьона и шампуня с цинк пиритионом продемонстрировало снижение тяжести течения СД в среднем на 65% [35].

Собственные данные подтверждают эффективность применения цинксодержащих средств (Скин-Кап) в терапии СД. У пациентов, получавших аэрозоль и шампунь Скин-кап в течение 3 мес, достигнута стойкая ремиссия [36].

Под нашим наблюдением находились 52 пациента в возрасте от 20 до 38 лет с диагнозом СД. Всем им до начала терапии и через 3 нед проводилось исследование корнеометрических показателей кожи, в частности жирности и увлажненности, с использованием аппарата Soft Plus. Как показала диагностика, у пациентов с СД наблюдается повышенная жирность кожи головы ($87 \pm 12,5$ при нормальных значениях 30–50) и недостаточная увлажненность ($39 \pm 7,8$ при норме более 59). На фоне первых 3 нед терапии препаратами цинка пиритиона активированного удалось добиться снижения жирности кожи в среднем более чем на 1/3 и повысить увлажненность кожи примерно на 28% (рис. 1), но

**ВОЗМОЖНО,
ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ
С СЕБОРЕЙНЫМ
ДЕРМАТИТОМ
ЕСТЬ ЧТО СКРЫВАТЬ?**



СКИН-КАП: НОВЫЕ ОЩУЩЕНИЯ КОЖИ¹

СКИН-КАП СПОСОБСТВУЕТ
УСТРАНЕНИЮ ВОСПАЛЕНИЯ,
ШЕЛУШЕНИЯ, ЗУДА



АКТИВИРОВАННЫЙ
ПИРИТИОН Zn

В 50 РАЗ СТАБИЛЬНЕЕ,
ЧЕМ СТАНДАРТНЫЙ ПИРИТИОН ЦИНКА²



- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА: обладает противовоспалительной и противогрибковой активностью в отношении *Malassezia spp.*
- БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ по локализации поражений, в т. ч. на лице
- РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ С 1 ГОДА³

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

1. Обновленные ощущения на коже по сравнению с ощущениями при отсутствии наружной терапии себорейного дерматита.
2. Стабильность в водных растворах по сравнению со стандартным соединением. Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», 2004 г.
3. Скин-кап крем для наружного применения и Скин-кап аэрозоль для наружного применения разрешены к применению с 1 года.

Реклама

I N V A R
www.skincap.ru

Рис. 2. Схема терапии средствами Скин-Кап.

показатели не пришли в норму у большинства пациентов. Данные промежуточные результаты являются многообещающими, однако для достижения стойкого улучшения клинических и корнеометрических показателей необходимы дальнейшее лечение и наблюдение.

В своей практике мы придерживаемся следующей схемы терапии СД с локализацией на волосистой части головы (рис. 2): ежедневно в течение 3 нед утром точечно на очаги воспаления применяется аэрозоль Скин-Кап, вечером шампунь Скин-Кап. Далее средства применяются через день в течение еще 2 нед, использование шампуня Скин-Кап чередуется с увлажняющим шампунем. В дальнейшем цинкосодержащие средства используются 2 раза в неделю в течение 2 нед. После этого их применение снижается до 1 раза в неделю на срок до 6 мес.

Поскольку СД является хроническим заболеванием, для нормализации кожных процессов требуется достаточно длительный период времени, кратковременное лечение обычно заканчивается очередным рецидивом. Данная схема терапии позволяет добиться стойкой ремиссии и поддержания нормальных корнеометрических показателей кожи, что, конечно же, улучшает качество жизни пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Zander N, Sommer R, Schäfer I et al. Epidemiology and dermatological comorbidity of seborrheic dermatitis: population-based study in 161 269 employees. *Br J Dermatol* 2019; 181 (4): 743–8.
- Sanders MGH, Pardo LM, Franco OH et al. Prevalence and determinants of seborrheic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Br J Dermatol* 2018; 178 (1): 148–53.
- Lifson AR, Hessel NA, Buchbinder SP, Holmberg SD. The association of clinical conditions and serologic tests with CD4+ lymphocyte counts in HIV-infected subjects without AIDS. *AIDS* 1991; 5 (10): 1209–15.
- Skorvanek M, Bhatia KP. The Skin and Parkinson's Disease: Review of Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Issues. *Mov Dis Clin Pract* 2017; 4 (1): 21–31.
- Han ZA, Choi JY, Ko YJ. Dermatological problems following spinal cord injury in Korean patients. *J Spinal Cord Med* 2015; 38 (1): 63–7.
- Burton J, Pye R. Seborrheic dermatitis is not a feature of seborrheic dermatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286 (6372): 1169–70.
- Pechère M, Krischer J, Remondat C et al. *Malassezia* spp carriage in patients with seborrheic dermatitis. *J Dermatol* 1999; 26 (9): 558–61.
- Falk MHS, Linder MT, Johansson C et al. The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls. *Acta Derm Venereol* 2005; 85 (1): 17–23. DOI: 10.1080/00015550410022276
- Watanabe S, Kano R, Sato H et al. The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001; 116 (5): 769–73. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01321.x

- Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31 (4): 343–51. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.001
- Gary G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6 (2): 44.
- Gupta A, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (1): 13–26. DOI: 10.1111/jdv.2004.18.issue-1
- Soeprono FF, Schinella RA, Cockerell CJ, Comite SL. Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14 (2): 242–8.
- Gupta AK, Versteeg SG. Topical Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18 (2): 193–213.
- Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res* 2017; 15 (3–4): 75–87.
- Maysor P, Schulz S. Precipitation of free fatty acids generated by *Malassezia* – a possible explanation for the positive effects of lithium succinate in seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 (8): 1384–9.
- Gupta AK, Richardson M, Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 (1): 16–26.
- Augustin M, Kirsten N, Körber A et al. Prevalence, predictors and comorbidity of dry skin in the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 (1): 147–50.
- Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dréno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology* 2007; 214: 325–7.
- Brocard A, Dréno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1146–52.
- Bukvic Moks Z, Krajić M, Basta-Juzbasic A, Lakos Jukić I. Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenerologica Croatica* 2012; 20: 98–104.
- Valia RG. Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Ind J Dermatol, Venereol Leprol* 2006; 72: 253–5.
- Ozguç P, Dogru Kacar S et al. Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris. *Cutaneous Ocular Toxicol* 2014; 33: 99–102.
- Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Advanc Urol* 2012; 2012: 530121.
- Chow SC. Immunomodulation by statins: mechanisms and potential impact on autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exper* 2009; 57: 243–51.
- Gupta M Mahajan VK Mehta KS Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Practice* 2014; 2014: 709152.
- Kitamura H, Morikawa H, Kamon H et al. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nature Immunol* 2006; 7: 971–7.
- Sardana K, Chug S, Garg VK. The role of zinc in acne and prevention of resistance: have we missed the "base" effect? *Int J Dermatol* 2014; 53: 125–7.
- Sugimoto Y, Lopez-Solache I, Labrie F, Luu-The V. Cations inhibit specifically type 15 alpha-reductase found in human skin. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 775–8.
- Hay RJ. *Malassezia*, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview. *Br J Dermatol* 2011; 165: 2–8.
- Dawson TL Jr. *Malassezia globosa* and *restricta*: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007; 12: 15–9.
- De Angelis YM, Saunders CW, Johnstone KR et al. Isolation and expression of a *Malassezia globosa* lipase gene, LIP1. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2138–46.
- Warner RR, Schwartz JR, Boissy Y, Dawson TL Jr. Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 897–903.
- Pierard GE, Pierard-Franchimont C. Effect of a topical erythromycin-zinc formulation on sebum delivery. Evaluation by combined photometric-multi-step samplings with Sebutape. *Clin Exper Dermatol* 1993; 18: 410–3.
- Barak-Shinar D, Green LJ. Scalp Seborrheic Dermatitis and Dandruff Therapy Using a Herbal and Zinc Pyrithione-based Therapy of Shampoo and Scalp Lotion. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018; 11 (1): 26–31.
- Панюкова С.В., Соркина И.Л., Лысенко В.В., Корсунская И.М. Рациональная терапия себорейного дерматита. *Клин. дерматология и венерология*. 2012; 10 (4): 61–5. [Paniukova S.V., Sorkina I.L., Lysenko V.V., Korsunskaya I.M. Rational/naia terapiia seboireinogo dermatita. *Klin. dermatologija i venerologija*. 2012; 10 (4): 61–5 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Панюкова Светлана Викторовна – врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК

Пирузян Анастас Львович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. ORCID: 0000-0001-8039-8474

Корсунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Svetlana V. Paniukova – dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology

Anastas L. Piruzyan – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. ORCID: 0000-0001-8039-8474

Irina M. Korsunskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Онихомикоз и ониходистрофии: дифференциальная диагностика и рациональная терапия

И.Е. Торшина✉

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия
✉irina-torsina@yandex.com

Аннотация

В статье представлен обзор современных данных по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям онихомикозов и ониходистрофий. Систематизированные аналитические сведения, представленные в статье, позволяют практическому врачу последовательно, в соответствии с предлагаемыми алгоритмами, проводить дифференциальную диагностику заболеваний ногтей и назначать адекватную терапию. Автором предложены варианты лечения онихомикозов и ониходистрофий, дальнейшего ухода за ногтями пластинами после завершения терапии. Умелое сочетание топических средств линии препаратов Микостоп®, Миколепт® и Клавио® характеризуется достоверной эффективностью в реабилитации больных с онихомикозами и ониходистрофиями различного генеза.

Ключевые слова: онихомикозы, ониходистрофии, алгоритмы диагностики, принципы терапии.

Для цитирования: Торшина И.Е. Онихомикоз и ониходистрофии: дифференциальная диагностика и рациональная терапия. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 49–53. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200290

Best Practice

Onychomycosis and onychodystrophy: differential diagnostics and rational therapy

Irina E. Torshina✉

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
✉irina-torsina@yandex.com

Abstract

The article contains a review of modern data on the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of onychomycosis and onychodystrophies. The author describes the options for the successful treatment of onychomycosis and onychodystrophies, as well as further care of the nail plates after the completion of therapy. The options for the treatment of onychomycosis and onychodystrophies, further care of the nail plates after the completion of therapy are described. A skilful combination of topical agents of Mycostop®, Mykolept® and Clavio® (line of drugs) allows achieving the rehabilitation of patients with onychomycosis and onychodystrophies of various origins with reliable efficiency.

Key words: onychomycosis, onychodystrophy, diagnostic algorithms, principles of therapy.

For citation: Torshina I.E. Onychomycosis and onychodystrophy: differential diagnostics and rational therapy. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 49–53. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200290

Уникальность специальности «Дерматовенерология» состоит в том, что ее объектом является кожный покров – самый большой орган человека, доступный визуальному осмотру и напрямую отражающий красоту человеческого тела. Понятие красоты включает состояние здоровья не только кожи, но и ее дериватов, подтверждая тем самым постулат, что для человека нет мелочей, по образному выражению Густава Флобера: «Le bon Dieu est dans le détail» – «Бог кроется в деталях». Несомненная важность состояния «незначимых» на первый взгляд для жизни человека ногтевых пластинок подтверждается высокой востребованностью в современном обществе ногтевой индустрии и ногтевого дизайна. Как говорила Коко Шанель: «Все в ваших руках. Поэтому ногти на них должны быть в полном порядке!» и «Все, чего я хочу, – это мир во всем мире и свеженький педикюр».

Поражение ногтевых пластинок способно оказывать существенное влияние на качество жизни человека. Все многочисленные триггеры, способствующие поражению этих дериватов кожи, можно классифицировать на 2 группы, которые могут иметь инфекционную и/или неинфекционную природу.

Подавляющее большинство поражений ногтевых пластинок из группы заболеваний инфекционной природы составляют представители патогенной и условно-патогенной грибковой микробиоты с частотой встречаемости у 2–25% населения планеты.

Онихомикозы представляют собой наиболее стойкий резервуар дерматофитной инфекции, что обусловлено трудностями в лечении и риском рецидивирования/реинфекции. Выявлена прямая зависимость риска онихомикоза от

возраста: среди лиц старше 60 лет встречается в 20% случаев, а больных старше 70 лет – у 50%.

Преморбидное состояние больных и наличие у них сопутствующей патологии имеют важное значение в качестве факторов, которые поддерживают длительное течение онихомикоза, резистентность к терапии и частое рецидивирование. Так, например, онихомикоз обнаруживается у 30% больных сахарным диабетом. В связи с этим пациенты из групп риска должны быть обследованы на наличие микотической микробиоты.

Этиологически значимыми для онихомикоза являются дерматомицеты (или дерматофиты), доля которых из числа всех микотических поражений ногтевых пластинок составляет 85–90%. К наиболее частым возбудителям онихомикоза относятся *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Epidermophyton floccosum*.

С целью определения этиологии поражения ногтевых пластинок и дифференциальной диагностики онихомикоза следует придерживаться алгоритма действий (рис. 1).

В случае верификации диагноза «онихомикоз» следует определить дальнейшую лечебную тактику, которая зависит от нескольких важных параметров:

- возраст пациента;
- наличие/отсутствие сопутствующей патологии;
- локализация онихомикоза (ногтевые пластинки кистей и/или стоп), клиническая форма онихомикоза (проксимальная или дистальная), площадь поражения (1/3, 2/3 или тотальное поражение всей ногтевой пластинки), глубина поражения, отсутствие/наличие и степень гиперкератоза;



Рис. 3. Состав и механизм действия гидролака Миколепт®.

Миколепт® гидролак НОВИНКА

Двойной механизм действия:
8% Циклопирокс + Молочная кислота

Единственное местное средство для лечения онихомикоза с ДВУМЯ противогрибковыми компонентами

- повышение эффективности терапии
- сокращение сроков лечения

pH лака – от 2 до 3

Рис. 4. Инновационная форма гидролака Миколепт®.

Инновационная форма: сочетание преимуществ раствора и лака

РАСТВОР

- Проникновение в ногтевую пластину
- Быстрое достижение эффективной концентрации, достигается через 7–10 мин после нанесения

+

ЛАК

- Создание барьера, препятствующего повторному заражению
- Поддержание эффективной концентрации (24 ч)

ГИДРОЛАК

Рис. 5. Применение гидролака Миколепт® [6, 7].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗА, ВЫЗВАННОГО ПЛЕСНЕВЫМИ ГРИБАМИ

- Среди плесневых грибов в ногтевых пластинках чаще выявляются следующие виды: *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. и др.
- Особую сложность представляет терапия онихомикоза, обусловленного *Fusarium* spp. Этот возбудитель отличается низкой чувствительностью к большинству системных антимикотиков, применяемых для лечения онихомикоза [6]
- Миколепт® лак показал высокую фунгицидную и фунгистатическую активность по отношению к *Fusarium* spp. in vitro [7]

• результаты предшествующей терапии, если таковая проводилась.

В практической деятельности врач, оказывающий консультативную лечебную помощь больным онихомикозом, может воспользоваться индексом КИОТОС (клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеева), который позволяет быстро решить вопрос с тактикой ведения больного в отношении выбора по назначению системной, местной и/или комбинированной терапии онихомикоза.

Основные проблемы, связанные с лечением онихомикоза, обусловлены его длительностью и несоблюдением больными всех предписаний врача. Важны комплаенс и положительный настрой пациента на долгосрочную терапию. Следует предупредить больного об отсутствии быстрого видимого эффекта, в связи с чем обоснована необходимость систематического контроля результатов лечения, в том числе с помощью фотодокументирования.

Наличие гиперкератотического варианта онихомикоза осложняет эффективность терапии: в таких клинических случаях поврежденные ногти представляют собой гиперкератотические массы с тоннелями и «карманами», в которых содержатся колонии грибов, что значительно затрудняет проникновение как местных, так и системных антимикотиков к очагам инфекции в подногтевое ложе. Мягкое удаление пораженных участков гиперкератоза приводит к сокращению сроков терапии и обеспечивает достаточный уровень эффективности лечения.

С целью удаления гиперкератотических масс при онихомикозах и их этиотропной терапии показало свою эффективность средство, обладающее кератолитической активностью: препарат Микостоп® в виде крем-пасты. В составе препарата содержится 40% мочевины, обладающая мощным кератолитическим действием. Препарат обеспечивает длительную адгезию, устойчивую связь с ногтевой пластинкой, что позволяет использовать его для лечения в домашних условиях.

Эффективность препарата подтверждена в клинических исследованиях, включая многоцентровые рандомизированные [1–5]. Показаны высокая эффективность, безопасность, удобство применения, возможность использования у лиц пожилого возраста с сопутствующими соматическими заболеваниями. Побочных эффектов и аллергических реакций при лечении не наблюдалось [1, 2].

Доказано, что использование крем-пасты Микостоп® сокращает сроки лечения и повышает эффективность терапии онихомикоза. Лекарственная форма в виде крем-пасты позволяет применять препарат при наличии выраженного гиперкератоза (рис. 2).

Практический интерес для терапии онихомикозов представляет новая форма топического препарата Миколепт® в виде гидролака, состав и ожидаемые эффекты компонентов которого представлены на рис. 3.

Препарат содержит два лекарственных компонента для лечения онихомикоза, которые обеспечивают синергическое действие: циклопирокс (8%) и молочную кислоту.

Циклопирокс эффективен в отношении основных возбудителей онихомикозов: *Trichophyton* spp., *Microsporium* spp., *E. floccosum*, дрожжеподобных грибов (*Candida* spp., *Malassezia furfur* и др.). Противогрибковый эффект обусловлен механизмом ингибирования поступления в клетку и индуцирования выведения из клетки необходимых для ее жизнедеятельности компонентов.

Молочная кислота в препарате гидролак Миколепт® выполняет несколько функций:

- 1) выступает в качестве проводника для циклопирокса, обладающего противогрибковым действием;
- 2) разрыхляет кератотические массы и активно проникает в толщу ногтевой пластины, что обеспечивает доступ в нижележащие слои всех активных компонентов препарата;
- 3) снижает уровень pH, что обеспечивает кислую среду, губительную для жизнедеятельности гриба.

Известно, что дерматомицеты чувствительны к низким значениям pH и при уровне менее 3,0 рост размножения грибов прекращается. Такой эффект подтвержден для всех грибов, вызывающих онихомикоз.

Важное значение имеет и состав основы гидролака:

1. *Полиглицерил-3 пирролидонкарбонной кислоты* является водорастворимым пленкообразователем, способен создавать барьер, обволакивающий ногтевые пластины. Формируемый этим компонентом защитный слой служит своеобразным препятствием для дальнейшего распространения и развития грибковой инфекции вследствие блокировки им доступа кислорода и питательных веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности грибов.
2. *Этиловый спирт* – растворитель и антисептик, что обеспечивает быстрое проникновение ингредиентов в ткань ногтевой пластины и ускоряет высыхание жидкости на коже/ногтевой пластине.

Удобство использования гидролака Миколепт® обеспечивается быстротой высыхания в течение 2–5 мин.

Отличительной особенностью препарата Миколепт® является его лекарственная форма – гидролак. По мнению профессора А.Ю. Сергеева, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, наиболее оптимальными формами для доставки активных веществ в ногтевую пластину являются водно-спиртовые растворы. Это обусловлено физиологическими особенностями функционирования ногтевой пластинки: проницаемость ногтя

для воды в 100 раз выше, чем для гладкой кожи, поэтому свободно проникающие на всю глубину ногтевой пластинки вещества относятся к водорастворимым и имеют небольшую молекулярную массу.

Гидролак Миколепт® имеет водорастворимую основу, легко проникающую в ногтевую пластинку. Инновационная форма, сочетающая в себе раствор и лак, обеспечивает высокую эффективность применения (рис. 4).

Гидролак Миколепт® следует использовать в соответствии с предписанным производителем способом применения:

- перед первым применением рекомендуется максимально удалить пораженную часть ногтя (например, используя крем-пасту Микостоп®) и обработать пилочкой оставшуюся ногтевую пластину для создания неровной поверхности и обеспечения высокой адгезии препарата;
- лак наносят тонким слоем 1 раз в сутки на ночь на пораженный ноготь;
- в течение 6 ч после нанесения лака на ногти не следует их мыть;
- длительность применения зависит от индивидуальной скорости роста и площади поражения ногтевой пластины;
- с целью профилактики распространения грибковой инфекции рекомендуется наносить лак на соседние на вид здоровые ногти.

В комплект с препаратом гидролак Миколепт® включены пилочки, которые используются 1 раз в неделю для создания неровной поверхности, т.е. более активного сцепления и длительной фиксации препарата с подлежащими тканями.

Эффективность гидролака Миколепт® продемонстрирована в исследовании, проведенном коллективом сотрудников ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», с использованием тест-культур микроскопических грибов *in vitro*. Исследователями сделан вывод о том, что водорастворимый лак Миколепт® оказывает выраженное фунгицидное и фунгистатическое действие на основные штаммы микромицетов (дерматомицетов, плесневых и дрожжевых грибов): *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum*, *Candida albicans*. Гидролак Миколепт® также продемонстрировал высокую эффективность в отношении плесневых грибов, эпидемическая значимость которых возрастает в настоящее время и осложняет течение онихомикоза из-за низкой чувствительности к системным антимикотикам. В связи с этим применение гидролака Миколепт® в клинических случаях с присоединением плесневых грибов в состав патогенной микробиоты при онихомикозах имеет важное практическое значение (рис. 5).

Риск реинфекции, который нередко является следствием формирования

МИКОЛЕПТ®

ГИДРОЛАК ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ



**Инновационная
форма:**
гидролак



**Инновационная
формула:**
8% Циклопирокс +
Молочная кислота



mycolept.ru

Рис. 6. Многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности лосьонов Клавиво® (Е.Б. Корюкина и соавт., 2020) [8].

- В исследование включены 50 пациентов с ониходистрофиями различной этиологии
- Возраст пациентов от 16 до 48 лет
- Женщины составляли 76%
- Исследование проводилось в течение 6 мес
- По протоколу было 4 визита (до начала лечения, через 28, 84 и 168 дней)

Эффективность терапии определялась на основании изменения индекса OSI и сроков разрешения клинических проявлений. Проводилось обязательное фотодокументирование.

Этиология ониходистрофий кистей и стоп



Клинические варианты изменения ногтевых пластинок



В ходе лечения пациенты применяли лосьон Клавиво® 2 раза в день: утром (Клавиво® Восстанавливающий), перед сном (Клавиво® Стимулятор роста) до полного отрастания здоровой ногтевой пластинки.

семейных очагов микоза и онихомикоза, следует устранять четким соблюдением мер профилактики.

С этой целью рекомендуется препарат Микостоп® спрей, который содержит активный компонент Tetranyl U, используемый для обработки обуви. В качестве профилактического средства Микостоп® спрей входит в Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами стоп и кистей (2018 г.).

На долю ониходистрофий, не связанных с инфекционными агентами, приходится около 50% патологии ногтей. Исключение инфекционной причины поражения ногтевых пластинок (как показано ранее, преимущественно микотического генеза) позволяет регистрировать у больных разнообразные ониходистрофии неинфекционной природы.

Однако после успешной терапии онихомикоза возможно временное проявление дефекта поверхности ногтевой пластинки. На завершающем этапе лечения онихомикоза ногти могут сохранять признаки ониходистрофии (тусклый цвет, отсутствие блеска, полосы и борозды). Вероятность возникновения остаточной ониходистрофии напрямую зависит от давности микотического поражения ногтей и составляет до 90% при давности заболевания свыше 5 лет. Таким образом, в финале лечения онихомикоза также следует предусмотреть терапию для восстановления дефекта ногтевой пластинки.

Основными триггерами неинфекционных ониходистрофий могут быть эндогенные и экзогенные факторы.

Эндогенный генез поражения ногтей сопровождается клиническую картину как остро протекающих, так и хронических дерматозов (псориаз, красный плоский лишай), врожденных наследственных заболеваний кожи (например, фолликулярный дискератоз Дарье), различных соматических болезней и опухолевых процессов.

Следует помнить о том, что поражение ногтевых пластинок при заболеваниях кожи длительное время может быть моносимптомом патологического процесса, являясь единственным маркером дерматоза.

Экзогенное повреждение ногтевых пластинок может быть обусловлено:

- 1) травмой, в том числе профессиональной;
- 2) аутоповреждением в виде онихофагии, возможно, на фоне невротического состояния;
- 3) применением декоративных средств ухода за ногтевыми пластинками;

Рис. 7. Клиническая эффективность Клавиво® (Е.Б. Корюкина и соавт., 2020) [8].



Рис. 8. Алгоритмы назначений лосьонов Клавиво®.



4) другими травматическими повреждениями и т.д.

В настоящее время все более актуальной является проблема поражения ногтей после применения синтетических покрытий (гель, шеллак, акриловые ногтевые покрытия, декоративные лаки), после снятия которых приходится наблюдать различные варианты повреждения ногтевых пластинок.

В целом ониходистрофии могут быть представлены разнообразными сочетаниями дистрофических изменений ногтей (форма, размер, окраска, поверхность, толщина).

Для лечения ониходистрофий различного генеза разработана линия препаратов **Клавио®** в виде лосьонов для ногтей, которые показали свою клиническую эффективность и практическую значимость в многоцентровом клиническом исследовании (рис. 6, 7).

Основой каждого из 4 препаратов линии Клавио® является водорастворимый хитозан, который создает защитную пленку на поверхности ногтя, выравнивает структуру ногтевой пластины, защищает от проникновения внешних агрессивных веществ и потери влаги, обеспечивает глубокое проникновение витаминно-минерального комплекса в толщу ногтевой пластины.

С учетом этиологии ониходистрофии следует правильно выбрать вариант лосьона для ногтей в соответствии с предлагаемой схемой (рис. 8). Изменение клинической картины ониходистрофии в процессе лечения требует коррекции целей терапии с последующей сменой варианта/вариантов лосьона.

В зависимости от решаемой терапевтической задачи в лосьоны линии Клавио® включены дополнительные компоненты:

- 1) лосьон Клавио® Восстанавливающий: коллаген, гиалуроновая кислота и витаминно-минеральный комплекс;
- 2) лосьон Клавио® Укрепляющий: кератин, биотин и кальций;
- 3) лосьон Клавио® Стимулятор роста: алоэ вера, женьшень, витамин РР;
- 4) лосьон Клавио® Ежедневный уход: пантенол, витамин Е, минералы.

Таким образом, успех в терапии патологии ногтей зависит от: приверженности пациента назначенному лечению; соблюдения принципа этиотропности с обязательным установлением причины заболевания; коррекции имеющейся соматической патологии и применения безопасных топических препаратов с доказанной эффективностью.

Целью успешной терапии является восстановление физиологических характеристик поврежденных ногтевых пла-

стинок с дальнейшим поддерживающим уходом специальными средствами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Федотова О.И., Саенко Е.А. Исследование эффективности местной терапии онихомикоза. *Дерматология* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). 2013; 4: 25–9. [Fedotova O.I., Saenko E.A. Study of the effectiveness of local therapy of onychomycosis. *Dermatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2013; 4: 25–9 (in Russian).]
2. Оценка эффективности препаратов линии МИКОСТОП. Сборник тезисов. М.: Фармтек, 2014. [Evaluation of the effectiveness of drugs line MIKOSTOP. Collection of abstracts. Moscow: Pharmtek, 2014 (in Russian).]
3. Lahta M et al. Efficacy, safety and tolerability of an optimized avulsion technique with onyset® (40% urea ointment with plastic dressing) ointment compared to bifonazole-urea ointment for removal of the clinically infected nail in toenail onychomycosis: a randomized evaluator-blinded controlled study. *Dermatology* 2013; 226 (1): 5–12.
4. Farber EM, South DA. Urea ointment in the nonsurgical avulsion of nail dystrophies. *Cutis* 1978; 22: 689–92.
5. South DA, Farber EM. Urea ointment in the nonsurgical avulsion of nail dystrophies – a reappraisal. *Cutis* 1980; 25: 609–12.
6. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Васильева Н.В. и др. Случай эффективного комбинированного лечения итраконазолом онихомикоза стоп, обусловленного *Fusarium* spp. *Клин. дерматология и венерология*. 2015; 14 (4): 34–8. [Kotrekhova L.P., Raznatovskii K.I., Vasil'eva N.V. et al. Sluchai effektivnogo kombinirovannogo lecheniia itrakonazolom onikhomikoza stop, obuslovlennogo *Fusarium* spp. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2015; 14 (4): 34–8 (in Russian).]
7. Отчет по лабораторному исследованию по противогрибковой активности лака Миколерт® на тест-культурах in vitro. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. 2020. [Report on laboratory research on the antifungal activity of Mikolept® varnish on in vitro test cultures. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. 2020 (in Russian).]
8. Кориюкина Е.Б., Глоба Е.И., Головенко Н.А. и др. Современные аспекты диагностики и лечения ониходистрофий. *Клин. дерматология и венерология*. 2020; 19 (3): 373–80. [Koriukina E.B., Globa E.I., Golovenko N.A. et al. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia onikhodistrofii. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2020; 19 (3): 373–80 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Торшина Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии, косметологии и ДПО ФГБОУ ВО СЗГМУ, чл.-кор. РАЕ. E-mail: irina-torsina@yandex.com; ORCID: 0000-0002-6562-0556

Irina E. Torshina – D. Sci. (Med.), Smolensk State Medical University. E-mail: irina-torsina@yandex.com; ORCID: 0000-0002-6562-0556

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Редкие дерматологические нозологии: болезнь Девержи

К.Т. Плиева¹, Е.В. Денисова¹, М.А. Бобров², Д.Р. Мильдзихова³, И.М. Корсунская^{✉3}¹Клиника им. В.Г. Короленко – филиал ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;³ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия✉ marykor@bk.ru

Аннотация

Болезнь Девержи, или пситириаз красный волосяной отрубевидный, является малоизученным и редким заболеванием, чья распространенность оценивается в примерно 1 на 400 тыс. В работе приводятся актуальные данные по классификации болезни Девержи, особенностях течения и клинической картины каждого из 6 типов заболевания, а также примерная встречаемость этих типов. При болезни Девержи может наблюдаться эритродермия, но данные по встречаемости этого проявления значительно разнятся. В работе приводится клинический случай болезни Девержи 1-го типа. Особый интерес данный случай представляет, поскольку заболевание началось не по классической схеме – с появления эритематозного пятна, а с обширных участков эритродермии. Этот случай призван обратить внимание на то, что не всегда дерматологические заболевания развиваются типичным образом, и выставление верного диагноза зачастую требует проведения гистологического исследования.

Ключевые слова: пситириаз красный волосяной отрубевидный, болезнь Девержи, эритродермия, клинический случай.

Для цитирования: Плиева К.Т., Денисова Е.В., Бобров М.А. и др. Редкие дерматологические нозологии: болезнь Девержи. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 54–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200187

Best Practice

Rare dermatological diseases: Devergie disease

Kristina T. Plieva¹, Elena V. Denisova¹, Maksim A. Bobrov², Dzerassa R. Mildzikhova³, Irina M. Korsunskaya^{✉3}¹Korolenko Hospital – branch of Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia;²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia;³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia✉ marykor@bk.ru

Abstract

Devergie disease, or pityriasis rubra pilaris, is a poorly studied and rare disease, which prevalence is estimated at about 1 in 400 thousand. The article provides relevant data on the classification of Devergie disease, features of the course and clinical manifestations of each of the 6 types of the disease, as well as the approximate occurrence of these types. Erythroderma can occur in Devergie disease, but data on the incidence of this manifestation vary significantly. The article presents a clinical case of type 1 Devergie disease. This case is of particular interest, since the disease began not according to the classical scheme, i.e., with appearance of an erythematous spot, but with extensive areas of erythroderma. This case is intended to draw attention to the fact that dermatological diseases do not always develop in a typical way, and the correct diagnosis often requires a histological examination.

Key words: pityriasis rubra pilaris, Devergie disease, erythroderma, clinical case.

For citation: Plieva K.T., Denisova E.V., Bobrov M.A. et al. Rare dermatological diseases: Devergie disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 54–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200187

Болезнь Девержи, или пситириаз красный волосяной отрубевидный (Pityriasis rubra pilaris), – это редкое воспалительное заболевание кожи неизвестной этиологии, впервые описанное в 1835 г. Для него характерны кератотические фолликулярные папулы, хорошо разграниченные эритематозные чешуйчатые бляшки лососевого цвета с вкраплениями отдельных островков здоровой кожи и ладонно-подошвенная кератодермия, нередко наблюдаются изменения ногтей.

Этиология и патогенез болезни Девержи остаются неизвестными. В литературе рассматриваются несколько возможных механизмов, таких как аномальный метаболизм витамина А в коже, связь с аутоиммунными заболеваниями, внутренними злокачественными новообразованиями или инфекциями, особенно ВИЧ. У большинства пациентов наблюдается приобретенный тип заболевания, хотя описываются и семейные формы с аутосомно-доминантным наследованием [1, 2]. Однако также было зарегистрировано аутосомно-рецессивное наследование [3], таким образом, семейный анамнез, возможно, имеет небольшое значение в развитии болезни Девержи. В случаях приобретенной болезни Девержи возрастные пики приходятся на 5 или 6-е десятилетие жизни, в то время как наследственная болезнь Девержи обычно развивается в детстве [3].

W. Griffiths в 1980 г. разделил болезнь Девержи на 5 типов: классический взрослый тип, атипичный взрослый тип, классический ювенильный тип, ограниченный ювенильный

тип и атипичный ювенильный тип [4]. Позднее к этой классификации был добавлен тип, связанный с ВИЧ-инфекцией [5–7]. Другие зарегистрированные ассоциации включают различные инфекции, аутоиммунные заболевания, лекарственные препараты и злокачественные новообразования, хотя истинное значение данных коморбидностей остается неясным [8].

Болезнь Девержи считается редким заболеванием, с оценкой заболеваемости 1 на 400 тыс., но точная распространенность неизвестна [4]. Из-за низкой распространенности относительно мало данных об эпидемиологических тенденциях, клинико-патологических особенностях и течении заболевания.

Гистологически болезнь Девержи представляет собой псориазообразный дерматит с нерегулярным гиперкератозом и чередующимся вертикальным и горизонтальным ортокератозом и паракератозом, называемыми «шахматным рисунком». Описаны акантолиз и очаговый акантолитический дискератоз в эпидермисе, которые, как полагают, помогают отличать заболевание от псориаза [9, 10].

Клиническая картина болезни Девержи сильно варьируется. Классический 1-й тип заболевания у взрослых обычно начинается с эритематозного пятна на верхней половине тела. В течение нескольких недель или нескольких месяцев появляются новые пятна и фолликулярные папулы, которые объединяются в обширные очаги. Широко распространенная желто-оранжевая эритема, как правило, сочетается с островками здоровой кожи. Ладони и подошвы отмечены

Рис. 1. Эритродермия при болезни Девержи.



заметным оранжево-желтым цветом, изменения появляются обычно в течение недель или нескольких месяцев, как и поражения ногтей. Несмотря на тяжелое и часто инвалидизирующее течение заболевания, более 80% пациентов достигают ремиссии в течение 3 лет.

Атипичная болезнь Девержи 2-го типа у взрослых, которую страдают около 5% пациентов с патологией, характеризуется большой продолжительностью – 20 или более лет, а также нетипичными морфологическими признаками. Клиническая картина напоминает вульгарный ихтиоз, заболевание может проявляться и на волосистой части головы. Ладонно-подошвенный гиперкератоз грубый с образованием чешуек.

Классическая ювенильная болезнь Девержи 3-го типа поражает 10% пациентов и, по-видимому, является аналогом заболевания 1-го типа с ранним дебютом. Тем не менее его клиническое течение более благоприятно у детей, чем у взрослых, так как спонтанная ремиссия может наблюдаться через 1 год. Начало этой формы заболевания обычно приходится на возраст от 5 до 10 лет [11].

Болезнь Девержи 4-го типа поражает до 25% пациентов, появляясь у детей препубертатного возраста и молодых людей. Этот тип заболевания характеризуется хорошо разграниченными участками эритемы и фолликулярным гиперкератозом, которые преимущественно появляются на локтях и локтях, с менее пятнистой эритемой в других местах. Для этого подтипа характерно, но не обязательно, вовлечение ладоней и подошв в патологический процесс [12]. Поражение локализовано и не переходит в широко распространенную классическую форму. Трехлетняя ремиссия для этой подгруппы встречается значительно реже, чем у классического типа – только 32%. Заболевание может протекать в легкой форме с ограниченными очагами, но клиническое течение также может сопровождаться частыми ремиссиями и обострениями. G. Gelmetti и соавт. [13] изучили 29 детей с болезнью Девержи и предложили другую классификацию, различающую заболевание 4-го типа по продолжительности: острая форма проходит через 6 мес, а промежуточная – через 1 год; хроническая форма длится более 1 года и может прогрессировать в эритродермическую форму (1 и 3-й тип).

Атипичная ювенильная болезнь Девержи 5-го типа встречается у 5% пациентов и характеризуется ранним возрастом начала и хроническим течением [14]. Заболевание проявляется в виде преимущественно гиперкератотических

Рис. 2. Поражение ладоней при болезни Девержи.



поражений фолликулов и проявляет ихтиозообразные особенности. У некоторых пациентов развиваются склеродермические изменения на ладонях и подошвах. Большинство случаев наследственной болезни Девержи относится к этой категории [15, 16].

Выделяют и болезнь Девержи 6-го типа, связанную с ВИЧ-инфекцией, поскольку эти пациенты имеют различные клинические признаки и худший прогноз, чем пациенты с заболеванием 1-го типа. Болезнь Девержи может быть начальным проявлением ВИЧ-инфекции. Как правило, заболевание начинается с эритематозных десквамирующих фолликулярных папул и заметных закупорок, распределенных симметрично по поверхностям тела разгибателей. Часто встречаются заметные закупорки фолликулов с образованием спикул, которые довольно редко встречаются при болезни Девержи 1-го типа. Степень вовлечения ногтей, ладоней и подошв сильно варьируется или может полностью отсутствовать. Эритродермия является частым осложнением, также с типичными островками нормальной кожи. В отличие от случаев заболевания 1-го типа, пробки и спикулы исчезают редко. ВИЧ-ассоциированная болезнь Девержи может быть связана с поражением конглобатными угрями, гнойным гидраденитом и шиповидным лишаем [17–19]. Антиретровирусная терапия может привести к полной ремиссии, но частые рецидивы не исключены.

Частота эритродермии при болезни Девержи значительно варьируется. D. Allison и соавт. [20] сообщили, что у 17% из 30 детей с болезнью Девержи (в основном 3-го типа) развивается эритродермия, тогда как C. Dicken [21] заявил, что заболевание «почти всегда прогрессирует до генерализованной эритродермии». M. Albert и соавт. [22] сообщили, что болезнь часто прогрессирует до эксфолиативной эритродермии. В целом трудно выявить общую частоту развития эритродермии на фоне болезни Девержи при разных типах заболевания.

В последнее время в нашей практике участились случаи 1-го типа болезни Девержи у лиц старше 55 лет, начинающихся не с эритематозных пятен, а с генерализованной эритродермии. В качестве примера приводим историю болезни пациента Д. 64 лет. Считает себя больным в течение 3 мес с момента появления высыпаний на коже задней поверхности правого плеча. Спустя 1,5 мес отметил распространение процесса на кожу лица, туловища и конечностей, интенсивный зуд. По месту обращения выставлен диагноз «эритродермия неясного генеза». Проводимая амбулатор-

ная терапия эффекта не дала. При поступлении в стационар патологический процесс на коже носит острый генерализованный характер. Локализуется на коже волосистой части головы, лица, ушных раковин, шеи, туловища, ягодиц, верхних и нижних конечностей. Кожный покров умеренно инфильтрирован, умеренно гиперемирован, ярко-розового цвета, в пределах очагов выраженное крупнопластинчатое шелушение, местами линейные и точечные эскориации, поверхностные эрозии, покрытые геморрагическими корочками, в области кистей рук, стоп линейные трещины (рис. 1, 2). В общем анализе крови отмечаются незначительный лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов. Биохимический анализ крови без изменений. При гистологическом исследовании выявлен слабый акантоз эпидермиса с рыхлым и компактным ортогиперкератозом, очаговым паракератозом. Зернистый слой дифференцирован, местами утолщен. В нескольких местах в устье волосяного фолликула определяется роговая пробка. Вокруг сосудов сосочкового слоя дермы небольшие лимфогистиоцитарные инфильтраты. Гистологическая картина соответствует диагнозу L44.0 – пилириаз красный волосистой отрубевидный (болезнь Девержи).

Пациенту назначен прием преднизолона в дозе 30 мг внутримышечно с последующим переводом на таблетки 5 мг 1 раз в сутки, Неотигазон 30 мг с последующим снижением дозы до 10 мг.

Болезнь Девержи, проявляющаяся как эритродермия, часто создает трудности при постановке диагноза. Диагноз может быть поставлен с высокой степенью достоверности в случаях типичных клинических особенностей. Тем не менее болезнь Девержи часто путают с псориазом, особенно на ранних стадиях. При наблюдении пациентов с эритродермией необходимо проведение гистологического исследования для постановки правильного диагноза, так как назначение неадекватной терапии может ухудшить состояние пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Плиева Кристина Таировна – врач-дерматовенеролог дерматовенерологического отделения №1 стационара Клиники им. В.Г. Короленко – филиала ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0001-9351-1034

Денисова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, зам. зав. филиала по медицинской части (по организации стационарной помощи) Клиники им. В.Г. Короленко – филиала ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Бобров Максим Александрович – зав. лаб. патоморфологии кожи ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0001-7374-0374

Мильдзихова Дзерасса Руслановна – мл. науч. сотр., ФГБУН ЦТП ФХФ. ORCID: 000-0002-5896-7455

Корсунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Литература/References

- Vanderhooft SL, Francis J. Familial pityriasis rubra pilaris. Arch Dermatol 1995; 131: 448–53.
- Thomson MA, Moss C. Pityriasis rubra pilaris in another and two daughters. Br J Dermatol 2007; 157: 202–4.
- Sehgal VN, Srivastava G, Dogra S. Adult onset pityriasis rubra pilaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74: 311–21.
- Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. Clin Exp Dermatol 1980; 5: 105–12. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1980.tb01676.x.
- Blauvelt A, Nahass GT, Pardo RJ, Kerdel FA. Pityriasis rubra pilaris and HIV infection. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 703–5. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70106-C
- Martin AG, Weaver CC, Cockerell CJ, Berger TG. Pityriasis rubra pilaris in the setting of HIV infection: Clinical behaviour and association with explosive cystic acne. Br J Dermatol 1992; 126: 617–20. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00111.x
- Miralles ES, Núñez M, De Las Heras ME et al. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. Br J Dermatol 1995; 133: 990–3. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb06939.x
- Wang D, Chong VC, Chong WS, Oon HH. A review on pityriasis rubra pilaris. Am J Clin Dermatol 2018; 19: 377–90. DOI: 10.1007/s40257-017-0338-1
- Soeprono FF. Histologic criteria for the diagnosis of pityriasis rubra pilaris. Am J Dermatopathol 1986; 8 (4): 277–83.
- Magro CM, Crowson AN. The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris: a comparative analysis with psoriasis. J Cutan Pathol 1997; 24 (7): 416–24.
- Sehgal VN, Srivastav G. (Juvenile) pityriasis rubra pilaris. Int J Dermatol 2006; 45: 438–46.
- Caldarola G, Zampetti A, De Simone C et al. Circumscribed pityriasis rubra pilaris type IV. Clin Exp Dermatol 2007; 32: 471–2.
- Gelmetti G, Schiuma AA, Cerri D et al. Pityriasis rubra pilaris in childhood: a long-term study of 29 cases. Pediatr Dermatol 1986; 3: 446–51.
- Vanderhooft SL, Francis J. Familial pityriasis rubra pilaris. Arch Dermatol 1995; 131: 448–53
- Thomson MA, Moss C. Pityriasis rubra pilaris in another and two daughters. Br J Dermatol 2007; 157: 202–4.
- Griffiths A. Pityriasis rubra pilaris: etiologic considerations. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 1086–8.
- González-López A, Velasco E, Pozo T et al. HIV-associated pityriasis rubra pilaris responsive to triple antiretroviral therapy. Br J Dermatol 1999; 140: 931–4.
- Auffret N, Quint L, Domart P et al. Pityriasis rubra pilaris in a patient with human immunodeficiency virus infection. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 260–1.
- Resnick SD, Murrell DF, Woosley JT. Pityriasis rubra pilaris, acne conglobata, and elongated follicular spines: an HIV-associated syndrome? J Am Acad Dermatol 1993; 29: 283.
- Allison DS, el-Azhary R, Calobrisi SD et al. Pityriasis rubra pilaris in children. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 386–9.
- Dicken CH. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 997–9.
- Albert MR, Mackool BT. Pityriasis rubra pilaris. Int J Dermatol 1999; 38: 1–11.

Kristina T. Plieva – dermatologist, Korolenko Hospital – branch of Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology. ORCID: 0000-0001-9351-1034

Elena V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Korolenko Hospital – branch of Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Maksim A. Bobrov – head of laboratory, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology. ORCID: 0000-0001-7374-0374

Dzerassa R. Mildzikhova – Res. Assist., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. ORCID: 000-0002-5896-7455

Irina M. Korsunskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Современные возможности топической терапии микоза стоп

И.С. Максимов✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉maximov.is@mail.ru

Аннотация

Микоз стоп является одним из наиболее распространенных кожных заболеваний. Частота встречаемости в общей популяции составляет от 5 до 20%. Основные возбудители микоза стоп – дерматофиты, на их долю приходится 80–90% случаев. Тербинафин – противогрибковый препарат группы аллиламинов, обладающий широким спектром противогрибковой активности. Он зарегистрирован с 1991 г. в Европе и включен в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. В статье рассмотрены особенности применения различных лекарственных форм тербинафина в зависимости от клинической картины микоза стоп. Представлены российские и зарубежные данные об эффективности и безопасности применения тербинафина в топической терапии микоза стоп.

Ключевые слова: тербинафин, микоз стоп, местная терапия.

Для цитирования: Максимов И.С. Современные возможности топической терапии микоза стоп. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 57–59. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200322

Review

Modern possibilities of topical therapy for foot mycosis

Ivan S. Maximov✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉maximov.is@mail.ru

Abstract

Foot mycosis is one of the most common skin diseases. Its prevalence in the general population ranges from 5 to 20%. The main causative agents of foot mycosis are dermatophytes; they account for 80–90% of cases. Terbinafine is an antifungal drug that belongs to the allylamine group, with a wide spectrum of antifungal activity. It has been registered since 1991 in Europe and is included in the WHO Model List of Essential Medicines. The article discusses the features of the use of various forms of terbinafine, depending on the clinical picture of foot mycosis. It presents Russian and foreign data on the efficacy and safety of terbinafine in the topical therapy of foot mycosis.

Key words: terbinafine, foot mycosis, local therapy.

For citation: Maximov I.S. Modern possibilities of topical therapy for foot mycosis. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 57–59. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200322

Микоз стоп – группа грибковых заболеваний кожи стоп, вызываемых патогенными и условно-патогенными грибами, имеющих сходные клинические проявления, патогенез и терапевтическую тактику.

Микоз стоп является одной из наиболее актуальных тем современной дерматологии ввиду высокой распространенности и контагиозности, частоты ассоциирования с другими патологическими состояниями, такими как сенсibilизация, ухудшение течения иммуноопосредованных дерматозов, бактериальные осложнения [1, 2]. В Российской Федерации микоз стоп регистрируется у каждого 2-го пациента старше 70 лет. По данным многоцентрового исследования доля пациентов с поверхностными микозами кожи составила 14% в структуре дерматологической патологии, из которых 34,6% приходилось на микозы стоп. Интенсивный показатель заболеваемости микозом стоп в городах РФ варьирует от 4,1 (Самара) до 162 (Киров) на 1 тыс. населения [3]. Некоторые профессиональные группы подвержены высокому риску заражения: 39% обследованных шахтеров, 58% солдат и 31% марафонцев имели лабораторно подтвержденный микоз стоп [4–6].

В основном микоз стоп вызывается дерматофитами, грибами рода *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*. На долю *Trichophyton rubrum* приходится приблизительно 80–90% случаев микоза стоп [7–9]. В последние годы возросла роль грибов рода *Candida* в структуре микоза стоп, скорее всего, связанная с широким применением антибиотиков, гормональных препаратов, цитостатиков. В Колумбии дрожжеподобные грибы при онихомикозе выделены в 40,7%, дерматофиты – в 38%, плесневые грибы – в 14%, смешанная флора – в 7,3% [10]. Плесневые микозы чаще встречаются в странах, где традиционно ходят босиком (Индия, страны Африки). Представителями данной группы являются грибы рода *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Fusarium*,

Alternaria, *Penicillium*. Плесневые грибы в регионах с умеренным климатом обнаруживаются в качестве возбудителя у пациентов с иммунодефицитными состояниями, а также у лиц, контактирующих с землей и растениями [11].

Выделяют следующие клинические формы микоза стоп: стертая, сквамозная, сквамозно-гиперкератотическая, интертригинозная, дисгидротическая.

Стертая форма проявляется в виде скероза, незначительного шелушения между пальцами, на коже свода стоп и подошв (рис. 1). В дальнейшем постепенно увеличивается шелушение, усиливается кератоз и развивается сквамозно-гиперкератотическая форма, которая характеризуется утолщением рогового слоя на фоне застойной диффузной гиперемии, появлением омолоделестей и трещин. Кожный рисунок усилен, кожные борозды покрыты мелкими чешуйками (рис. 2). Значительно реже наблюдаются экссудативные клинические формы микоза стоп: интертригинозная и дисгидротическая. При интертригинозной форме поражаются межпальцевые складки в виде мацерированных и эрозивных очагов с резкими границами и узкой бахромкой отслоившегося белесоватого эпидермиса, в пределах очагов наблюдаются трещины (рис. 3). Дисгидротическая форма характеризуется появлением отечных эритематозных очагов с наличием сгруппированных пузырьков с толстой крышкой и прозрачным содержимым на своде и боковых поверхностях стоп (рис. 4). Для микоза стоп характерно поражение ногтей в виде изменения их формы, цвета, консистенции.

Применение современных наружных противогрибковых средств при лечении микоза стоп позволяет избежать побочных эффектов системной терапии. Большое значение для хороших результатов топической терапии имеют правильное применение пациентами назначенных лекарственных средств, соблюдение режима дозирования и продолжительности лече-

Рис. 1. Больная Е., 49 лет. Стертая (сквамозная) форма микоза стоп.



Рис. 2. Больная Е., 50 лет. Сквамозно-гиперкератотическая форма микоза стоп.



Рис. 3. Больной К., 37 лет. Интертригинозная форма микоза стоп.



Рис. 4. Больной М., 64 года. Дисгидротическая форма микоза стоп.



ния. Фармакологические компании предлагают широкий выбор наружных форм антимикотических препаратов в виде кремов, лосьонов, гелей. Современный противогрибковый препарат должен обладать высокой эффективностью, широким спектром действия, длительным противогрибковым эффектом, отсутствием побочных эффектов, а также быть удобным в применении. Примером такого препарата является тербинафин (Ламизил, GlaxoSmithKline), который зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство.

Тербинафин – это противогрибковый препарат из группы аллиламинов, который показал себя как высокоэффективное средство системной и местной терапии грибковых заболеваний кожи [12]. Он обладает широким спектром противогрибковой активности, даже в небольших концентрациях, в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.), дрожжеподобных грибов (*Candida* spp.). Тербинафин оказывает фунгистатическое и фунгицидное фармакологическое действие, что обусловлено подавлением биосинтеза стерина в грибковой клетке путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы. Данный фермент является основной мишенью аллиламиновых противогрибковых средств тербинафина и нафтифина. В исследовании биохимической активности скваленэпоксидазы, выделенной из *T. rubrum*, тербинафин показал более выраженное ингибирующее действие по сравнению с нафтифином [13]. Исследо-

вания фармакокинетики препарата установили длительное сохранение действующего вещества в роговом слое, обеспечивающее поддержание эффективной концентрации спустя неделю после отмены препарата [14]. В целом по действию на дерматофиты тербинафин наиболее активное антимикотическое средство [15].

В арсенале препаратов Ламизил имеется широкий выбор лекарственных форм для топической терапии микоза стоп: Ламизил Уно, Ламизил спрей, Ламизил Дермгель и Ламизил крем.

Ламизил Уно в виде 1% пленкообразующего раствора тербинафина для наружного применения является уникальным препаратом для лечения микоза стоп. Препарат предназначен для лечения микоза стоп за одно применение, что, несомненно, увеличивает комплаентность. После нанесения Ламизил Уно на кожу, препарат образует прозрачную неоощутимую пленку, которая остается на коже в течение 72 ч. Из пленки тербинафин быстро проникает в роговой слой кожи: через 60 мин после процедуры 16–18% нанесенной дозы обнаруживается в роговом слое. Высвобождение тербинафина носит прогрессирующий характер, действующее вещество присутствует в роговом слое через 13 дней в концентрации, превышающей минимальную ингибирующую концентрацию тербинафина *in vitro* по отношению к дерматофитам.

Его эффективность и безопасность продемонстрированы в исследованиях российских и зарубежных дерматологов, которые показали, что 1% пленкообразующий раствор тербинафина не только не уступает в эффективности препаратам более длительного применения, но и превосходит их, и, что немаловажно, по опросу пациентов, удобен в применении [16].

В исследовании R. Li и соавт. (2014 г.), в котором принимали участие 290 пациентов из 6 медицинских центров Китая, 1% тербинафин в виде пленкообразующего раствора применяли однократно. Эффективность оценивали с помощью клинических, лабораторных (микроскопия и посев) и статистических методов. На 6-й неделе основная группа превосходила группу плацебо по эффективности лечения (63% против 8%); клиническому выздоровлению (30% против 6%); отрицательной микроскопии (90% против 24%) и отрицательному микологическому посеву (90% против 27%). Лекарственное средство безопасно и хорошо переносилось более чем 90% пациентов [17].

В многоцентровом исследовании показано, что на 6-й неделе применения клиническое выздоровление было достигнуто у 63% по сравнению с группой плацебо – 17%. Отрицательный посев, отрицательная микроскопия и процент микологического выздоровления на 6-й неделе среди пациентов, получавших 1% пленкообразующий тербинафин, составили 83, 74 и 72% соответственно. Значительно уменьшились клинические симптомы в основной группе по сравнению с плацебо. Самостоятельная оценка зуда и жжения пациентом показала явное уменьшение симптомов через 15 мин после нанесения препарата, что скорее связано с охлаждающим эффектом пленкообразующего раствора [18].

Экссудативные формы микоза стоп требуют назначения поверхностно действующих, подсушивающих препаратов в виде спрея с постепенным переходом на гелевую основу противогрибкового препарата. К таким лекарственным средствам относятся Ламизил спрей и Ламизил Дермгель, также содержащий тербинафин. При микозе стоп их необходимо применять по схеме 1–2 раза в сутки в течение 2–6 нед в зависимости от тяжести и клинической формы поражения стоп. Ламизил спрей может применяться утром ввиду удобства нанесения и быстрого проникновения препарата в кожу; препарат удобен в применении в труднодоступных для пациента местах.

Ламизил крем является препаратом выбора при стертой и сквамозно-гиперкератотической форме микоза стоп. Он применяется 1–2 раза в сутки до полного регресса симптомов. Результаты сравнительной оценки эффективности препаратов показывают, что недельный курс 1% крема тербинафина в режиме 2 раза в сутки более эффективен при лечении микоза стоп, чем четырехнедельный курс 1% крема клотримазола: как с точки зрения микологического излечения (93,5% против 73,1%), так и с точки зрения эффективности терапии (89,7% против 58,7%) [19].

G. Ablon и соавт. (1996 г.) продемонстрировали высокую эффективность 1% тербинафин крема по сравнению с нафтифином, оксиконазолом в лечении микоза стоп. Через 1 мес применения крема показатели клинического выздоровления значительно различались среди 3 препаратов: тербинафин – 42,4%, нафтифин – 27,6% и оксиконазол – 17,9% [15].

После анализа литературных данных можно сделать вывод, что тербинафин (Ламизил) является высокоэффективным препаратом для лечения микоза стоп, обладающим большим разнообразием лекарственных форм, которые рас-

ширяют возможности топической терапии. Использование 1% пленкообразующего раствора тербинафина позволяет сократить сроки нанесения препарата до однократного использования, что является несомненным преимуществом данной формы. Высокая клиническая и микологическая эффективность тербинафина позволяет рекомендовать его для терапии больных микозом стоп.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Woodfolk JA. Allergy and dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (1): 30–43. DOI: 10.1128/CMR.18.1.30-43.2005
- Al Hasan M, Fitzgerald SM, Saoudian M, Krishnaswamy G. Dermatology for the practicing allergist: Tinea pedis and its complications. *Clin Mol Allergy* 2004; 2 (1): 5. DOI: 10.1186/1476-7961-2-5
- Соколова ТВ, Маларчук ТА. Эпидемиология микозов стоп (Обзор литературы). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 13 (1): 70–4. [Sokolova TV, Malarchuk TA. Epidemiologia mikozov stop (Obzor literatury). *Epidemiologia i vaktsinoprofilaktika*. 2015; 13 (1): 70–4 (in Russian).]
- Hay RJ, Campbell CK, Wingfield R, Clayton YM. A comparative study of dermatophytosis in coal miners and dermatological outpatients. *Br J Ind Med* 1983; 40 (3): 353–5. DOI: 10.1136/oem.40.3.353
- Noguchi H, Hiruma M, Kawada A et al. Tinea pedis in members of the Japanese Self-defence Forces: relationships of its prevalence and its severity with length of military service and width of interdigital spaces. *Mycoses* 38 (11–12): 494–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8720203>
- Lacroix C, Baspeyras M, de La Salmonière P et al. Tinea pedis in European marathon runners. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16 (2): 139–42. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00400.x
- Djeridane A, Djeridane Y, Ammar-Khodja A. Epidemiological and aetiological study on tinea pedis and onychomycosis in Algeria. *Mycoses* 2006; 49 (3): 190–6. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2006.01230.x
- Dhib I, Fathallah A, Yaacoub A et al. Clinical and mycological features of onychomycosis in central Tunisia: a 22 years retrospective study (1986–2007). *Mycoses* 2013; 56 (3): 273–80. DOI: 10.1111/myc.12016
- Drakensjö IT, Chryssanthou E. Epidemiology of dermatophyte infections in Stockholm, Sweden: a retrospective study from 2005–2009. *Med Mycol* 2011; 49 (5): 484–8. DOI: 10.3109/13693786.2010.540045
- Alvarez MI, González LÁ, Castro LÁ. Onychomycosis in Cali, Colombia. *Mycopathologia* 2004; 158 (2): 181–6. DOI: 10.1023/B:MYCO.0000041866.85314.e4
- Рукавишников ВМ. Микозы стоп. М.: Эликс Ком, 2003. [Rukavishnikova VM. *Mycoses of the feet*. Moscow: Elix Kom, 2003 (in Russian).]
- Яковлев А.Б. Эффективность и безопасность тербинафина при комбинированной терапии разных клинических форм микоза стоп. Эффективная фармакотерапия. 2018; 21: 4–9. [Iakovlev A.B. *Effektivnost' i bezopasnost' terbinafina pri kombinirovanno terapii raznykh klinicheskikh form mikoza stop*. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2018; 21: 4–9 (in Russian).]
- Favre B, Ryder NS. Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (2): 443–7. DOI: 10.1128/aac.40.2.443
- Sugiura M, Hata Y, Fukuda T et al. One-week application of terbinafine cream compared with four-week application in treatment of Tinea pedis. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2001; 42 (4): 223–8. DOI: 10.3314/jimm.42.223
- Ablon G, Rosen T, Spedale J. Comparative efficacy of naftifine, oxiconazole, and terbinafine in short-term treatment of tinea pedis. *Int J Dermatol* 1996; 35 (8): 591–3. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03668.x
- Хамаганова И.В., Цыкин А.А. Раствор тербинафина 1% пленкообразующий в терапии у пациентов, длительно страдающих микозами стоп. Мед. совет. 2019; 12: 132–5. [Khamaganova I.V., Tsykin A.A. *Rastvor terbinafina 1% plenkoobrazuiushchii v terapii u patientsov, dliatel'no stradaiushchikh mikozami stop*. *Med. sovet*. 2019; 12: 132–5 (in Russian).]
- Li RY, Wang AP, Xu JH et al. Efficacy and safety of 1% terbinafine film-forming solution in Chinese patients with tinea pedis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (3): 223–30. DOI: 10.1007/s40261-014-0171-8
- Ortonne J, Korting H, Vigié-Vallanet C et al. Efficacy and safety of a new single-dose terbinafine 1% formulation in patients with tinea pedis (athlete's foot): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20 (10): 1307–13. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01807.x
- Evans EGV, Bodman B, Williamson DM et al. Comparison of terbinafine and clotrimazole in treating tinea pedis. *Br Med J* 1993; 307 (6905): 645–7. DOI: 10.1136/bmj.307.6905.645

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Максимов Иван Сергеевич – ассистент каф. кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: maximov.is@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2850-2910

Ivan S. Maximov – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), E-mail: maximov.is@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2850-2910

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Поражения кожи при заболеваниях щитовидной железы и синдромах, включающих тиреоидную патологию

Е.А. Трошина 

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

 troshina@inbox.ru**Аннотация**

Статья посвящена описанию различных дерматологических проявлений, характерных как для собственно заболеваний щитовидной железы, так и для синдромов, в состав которых они могут входить. Представлены собственные наблюдения. Сделан акцент на возможных механизмах, лежащих в основе поражений кожи при указанных заболеваниях.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотоксикоз, гипотиреоз, витилиго, алопеция, кандидоз, невринома, нейрофиброматоз, аутоиммунный полигландулярный синдром.

Для цитирования: Трошина Е.А. Поражения кожи при заболеваниях щитовидной железы и синдромах, включающих тиреоидную патологию. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 60–63. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200289

Best Practice

Skin lesions in thyroid diseases and syndromes associated with thyroid pathology

Ekaterina A. Troshina 

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

 troshina@inbox.ru**Abstract**

The article is devoted to the description of various dermatological manifestations which are characteristic of both the thyroid diseases and the syndromes, which they may be part of. Own observations are presented. The emphasis is made on the possible mechanisms underlying skin lesions in these diseases.

Key words: thyroid gland, thyrotoxicosis, hypothyroidism, vitiligo, alopecia, candidiasis, neuroma, neurofibromatosis, polyglandular autoimmune syndromes.

For citation: Troshina E.A. Skin lesions in thyroid diseases and syndromes associated with thyroid pathology. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 60–63. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200289

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) нередко сопровождаются поражением кожи. Если это поражение связано непосредственно с нарушением функции ЩЖ, то оно может быть выявлено уже на ранней стадии болезни и служить одним из клинико-диагностических маркеров основного заболевания. Изменения кожи могут быть следствием вторичных метаболических расстройств, возникающих при декомпенсации заболевания ЩЖ, кроме того, заболевания кожи и/или ее придатков могут быть и компонентами ряда синдромов, в состав которых входит и тиреоидная патология.

Гипотиреоз

Гипотиреоз – синдром, обусловленный стойким снижением уровня тиреоидных гормонов в организме (основной диагностический критерий первичного гипотиреоза – повышенный уровень тиреотропного гормона). Изменения кожи и ее придатков при гипотиреозе следует дифференцировать от таких заболеваний, как микседематозный лишай, фолликулярный муциноз, амилоидоидный лишай, вторичные муцинозы, лимфостаз. Данные заболевания имеют массу схожих с гипотиреозом симптомов, однако в их основе лежат различные патогенетические механизмы.

В целом для гипотиреоза характерны изменения кожи и ее придатков, а именно: желтушность и бледность кожи, одутловатость лица (рис. 1), ломкость и выпадение волос, в том числе в латеральной части бровей и т.д.

В случае врожденного гипотиреоза изменения кожи выявляются сразу после рождения ребенка, а при манифестации и прогрессировании гипотиреоза, возникшего в течение жизни, – нарастают постепенно. Для ребенка с врожденным гипотиреозом характерна сухая кожа с желтоватым оттенком, эти проявления имеют комплексные причины и обусловлены снижением общего кровотока, анемией, затянувшейся физиологической желтухой, снижением потоотделения. Обращает внимание мраморность кожи, иногда гипертрихоз на конечностях и спине.

В таблице приведены объяснения некоторых кожных симптомов, которые характерны для гипотиреоза и могут наблюдаться у пациентов

некоторых кожных симптомов, которые характерны для гипотиреоза и могут наблюдаться у пациентов

Дерматологические симптомы при гипотиреозе	
Симптом	Причина
Слизистый генерализованный отек кожи (не сопровождается трофическими изменениями кожи и образованиями «ямки» при надавливании), особенно лицо и веки	Нарушение обмена гликозаминогликанов приводит к их диффузному накоплению в коже и подкожной клетчатке
Серовато-желтоватый оттенок кожи	Накопление каротина
Дистрофические изменения ногтей	Нарушения обмена серы в процессе формирования кератина ногтевых пластинок
Сухость кожи	Снижение секреторной активности потовых желез, атрофия протоков мерокриновых потовых желез
Ломкость и выпадение волос	Дистрофия волосяных фолликулов без фолликулярного кератоза

любого возраста при отсутствии стойкой компенсации заболевания ЩЖ.

Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз – синдром, обусловленный стойким повышением уровня тиреоидных гормонов в организме (основной диагностический критерий первичного тиреотоксикоза – пониженный уровень тиреотропного гормона). При тиреотоксикозе кожа, как правило, горячая, повышенной влажности, в ряде случаев (особенно при длительной декомпенсации тиреотоксикоза) развивается ее гиперпигментация. Волосы истончаются, становятся жирными, у 20% пациентов может возникнуть диффузная алопеция. Ногти становятся тонкими и ломкими, иногда формируется так называемый ноготь Пламмера – отделение ногтя от ногтевого ложа.

У 0,5–2% пациентов могут иметь место локальные слизистые отеки, которые развиваются вследствие отложения в коже кислых гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты. Локальные поражения кожи представляют собой темно-желтые или багровые бляшки, с типичной локализацией на передних поверхностях голени (претибиальная микседема; рис. 2). Над данными участками поражения кожа имеет вид «кожуры апельсина». Бляшки безболезненны. В основе формирования претибиальной микседемы лежат аутоиммунные механизмы, данное поражение характерно для пациентов с высокими уровнями антител к рецептору тиреотропного гормона, нередко наблюдается сочетание болезни Грейвса, эндокринной офтальмопатии и претибиальной микседемы.

Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Представляют собой гетерогенную группу клинических состояний, которые характеризуются нарушениями функции нескольких эндокринных желез, в том числе ЩЖ, вследствие потери иммунной толерантности. Эти синдромы нередко сопровождаются аутоиммунным поражением неэндокринных органов, в том числе кожи и ее придатков.

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 1-го типа обычно манифестирует в детском возрасте (10–12 лет) и является моногенным заболеванием (мутация гена аутоиммунного регулятора – AIRE), расположенного на длинном плече хромосомы 21 (21q22.3). АПС 1-го типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу и не связан с гаплотипами HLA. Классическими компонентами АПС 1-го типа являются гранулематозный кандидоз (кандида-

Рис. 1. Пастозность, одутловатость лица у пациентки с гипотиреозом (в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита).



Примечание. Здесь и далее в рис. 2–10: представленные фотографии – из архива отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Разрешения на публикацию снимков от пациентов получены.

Рис. 2. Претибиальная микседема у пациента с болезнью Грейвса.



микоз кожи и слизистых; рис. 3), гипопаратиреоз и хроническая надпочечниковая недостаточность. Заболевания ЩЖ в составе АПС 1-го типа встречаются в 7–10% случаев и протекают с развитием гипотиреоза или тиреотоксикоза аутоиммунного генеза. Помимо обязательного компонента, кандидоза, для пациентов с АПС 1-го типа характерны такие кожные проявления, как алопеция (30%), витилиго (5%), дистрофия ногтевых пластин (05–3%).

АПС 2, 3-го типов ассоциирован с HLA-гаплотипом (антигенами DR3, DR4, DR5, B8, Dw3). Скорее всего, механизм развития этих синдромов связан с аномальной экспрессией антигенов HLA-системы на клеточных мембранах эндокринных желез, триггером к которой могут служить факторы внешней среды.

Поражения ЩЖ являются обязательным компонентом АПС 2-го типа, наряду с надпочечниковой недоста-

Рис. 3. Кандидамикоз при АПС 1-го типа.



Рис. 4. Витилиго при АПС 2-го типа (на шее пациента – рубец после тиреоидэктомии, выполненной по поводу болезни Грейвса).



Рис. 5. Невус Сеттона при АПС 2-го типа.



точностью и/или сахарным диабетом 1-го типа. При АПС 2-го типа ожидаемы витилиго (рис. 4) и алопеция. Повышенный уровень антител к ткани ЩЖ у пациентов с витилиго

Рис. 6. Алопеция.



Рис. 7. Бронзовая окраска кожи при надпочечниковой недостаточности: а – лица, б – рук (сравнение с рукой здорового человека).



определяется в 20% случаев. Появление депигментированных пятен обусловлено отсутствием меланоцитов. В ряде случаев развитию витилиго предшествует появление невусов Сеттона (рис. 5), кроме того, их диагностируют у лиц, склонных к аутоиммунным заболеваниям, в том числе аутоиммунным заболеваниям ЩЖ (хронический аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса). Для всех видов АПС характерно развитие алопеции. Она может быть как гнездовой (круглые или овальные очаги облысения), так и тотальной (полное выпадение волос на волосистой части головы и

Рис. 8. Гиперпигментация кожных складок и мест трения при надпочечниковой недостаточности.

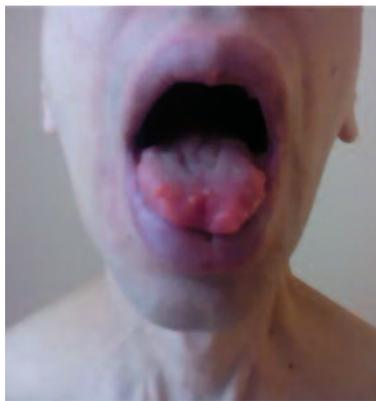


а



б

Рис. 9. Множественные невриномы слизистых оболочек при синдроме МЭН IIb.



на лице; рис. 6) или универсальной (волос лишается все тело).

Хроническая надпочечниковая недостаточность, входящая в состав АПС 2-го типа, проявляется наличием бронзовой окраски кожи (рис. 7). Выраженность гиперпигментации соответствует как тяжести, так и давности процесса. Сначала темнеют открытые части тела, наиболее подверженные действию солнца (лицо, шея, руки), а также места, которые и в норме более сильно пигментированы (соски, мошонка, наружные половые органы). Большую диагностическую ценность имеет потемнение кожи в местах трения и видимых слизистых оболочек. Характерна гиперпигментация ладонных линий (рис. 8). В ряде случаев определяется гиперпигментация слизистых оболочек губ, десен, неба.

В основе развития гиперпигментации лежит следующий механизм: дефицит кортизола по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению продукции как адренкортикотропного

Рис. 10. Нейрофиброматоз 1-го типа.



Примечание. Подкожные нейрофибромы и пятна цвета кофе с молоком. Мутация в гене NF1 проявляется феохромоцитомой, множественными нейрофибромами, пигментными пятнами цвета кофе с молоком на коже и пигментными пятнами на радужке глаза, может быть сочетание с раком ЩЖ.

гормона (АКТГ), так и его предшественника проопиомеланокортина. В результате протеолиза проопиомеланокортина кроме АКТГ образуется и меланоцитстимулирующий гормон, который обуславливает гиперпигментацию кожи и слизистых оболочек.

АПС 3-го типа представляет собой комбинацию заболеваний ЩЖ с одним или несколькими другими аутоиммунными заболеваниями как эндокринного, так и неэндокринного спектра, причем в подтип 3С АПС 3-го типа входят витилиго, алопеция, в подтип 3D – дискоидная красная волчанка, синдромы Шарпа и Шегрена, васкулиты. Все эти заболевания имеют соответствующие кожные проявления.

Синдром множественных эндокринных неоплазий

Синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – генетически детерминированные заболевания, включающие опухолевые поражения нескольких эндокринных желез. В состав синдрома МЭН IIb входят медулярный рак ЩЖ, феохромоцитома – сочетаясь с множественными невриномами слизистых оболочек (рис. 9). Рак ЩЖ может быть выявлен также в 10% случаев у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа (рис. 10).

Заключение

«Увидеть можно то, на что смотришь, а оценить увиденное можно только в том случае, если умеешь объ-

яснить», – эти слова, произнесенные несколько веков назад Авиценной, вполне могут стать эпиграфом для обсуждения дерматологических проявлений эндокринных заболеваний. «Читая» на коже определенные признаки, опытный клиницист может поставить правильный диагноз и выявить достаточно серьезные, а порой жизнеугрожающие болезни.

Статья подготовлена в рамках НИР «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения»

Представлены фотографии из архива отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Разрешения на публикацию снимков от пациентов получены.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Эндокринология. Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999. [Endocrinology. Pod red. N. Lavina. Moscow: Praktika, 1999 (in Russian).]
2. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С. и др. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МАИ-ПРИНТ, 2012. [Sviridenko N.Iu., Belovalova I.M., Sheremet M.S. et al. Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. Moscow: MAI-PRINT, 2012 (in Russian).]
3. Кубанова А.А., Волнухин В.А., Прошутинская Д.В. и др. Возможности регенеративной медицины в лечении больных витилиго. Вестн. дерматологии и венерологии. 2014; 3: 43–52. [Kubanova A.A., Volnukhin V.A., Proshutinskaya D.V. et al. Vozmozhnosti regenerativnoi meditsiny v lechenii bol'nykh vitiligo. Vestn. dermatologii i venerologii. 2014; 3: 43–52 (in Russian).]
4. Потекаев Н.Н. Редкие, тяжелые и атипичные заболевания кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Potekaev N.N. Rare, severe and atypical skin diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
5. Персонализированная эндокринология в клинических примерах. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Personalized endocrinology in clinical examples. Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko, E.A. Troshina et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
6. Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А. и др. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых. Под ред. И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Troshina E.A., Nikonova T.V., Svitich O.A. et al. Autoimmune polyglandular syndrome in adults. Pod red. I.I. Dedova, E.A. Troshinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
7. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. Надпочечниковая недостаточность. М.: Медицинское информационное агентство, 2020. [Iukina M.Iu., Nuralieva N.F., Troshina E.A. Adrenal insufficiency. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2020 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по координации эндокринологической службы, рук. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Поражения кожи при сахарном диабете: клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика, особенности лечения

А.Ю. Токмакова, Д.А. Семенова, Е.Л. Зайцева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

✉ alla-tokmakova@yandex.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, которое регистрируется примерно у 6% населения. Различные изменения кожи у лиц с СД как 1, так и 2-го типа встречаются достаточно часто и способны вызывать определенные трудности в диагностике и выборе терапевтической тактики. Такие пациенты могут нуждаться в помощи не только эндокринолога, но и врачей других специальностей – дерматолога, хирурга, аллерголога. В статье представлены данные о наиболее часто встречающихся дерматологических заболеваниях, ассоциированных с СД, обозначены основные звенья их патогенеза, методы диагностики и дифференциальной диагностики. Обсуждены возможности использования метода ультразвукового сканирования кожи в диагностике и дифференциальной диагностике одного из наиболее распространенных при диабете дерматозов – липоидного некробиоза. Отмечены особенности терапии дерматологических заболеваний у больных с нарушенным углеводным обменом.

Ключевые слова: сахарный диабет, дерматоз, патогенез, диагностика, ультразвуковое сканирование кожи.

Для цитирования: Токмакова А.Ю., Семенова Д.А., Зайцева Е.Л. Поражения кожи при сахарном диабете: клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика, особенности лечения. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 64–68. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200315

Best Practice

Skin lesions in diabetes mellitus: clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, features of treatment

Alla Yu. Tokmakova, Daria A. Semenova, Ekaterina L. Zaitseva

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

✉ alla-tokmakova@yandex.ru

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases, which occurs in about 6% of the population. Various skin changes in individuals with both type 1 and type 2 DM are quite common and can cause certain difficulties in diagnosis and choice of therapeutic tactics. Such patients may need the help of not only an endocrinologist, but also doctors of other specialties – a dermatologist, a surgeon, an allergist. The article presents data on the most common dermatological diseases associated with DM, identifies the main links of their pathogenesis, methods of diagnosis and differential diagnosis. It discusses the possibilities of using the ultrasound skin imaging for the diagnosis and differential diagnosis of one of the most common dermatoses in diabetes, necrobiosis lipoidica. It considers the features of therapy for dermatological diseases in patients with impaired carbohydrate metabolism.

Key words: diabetes mellitus, dermatosis, pathogenesis, diagnostics, ultrasound scan of the skin.

For citation: Tokmakova A.Yu., Semenova D.A., Zaitseva E.L. Skin lesions in diabetes mellitus: clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, features of treatment. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 64–68. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200315

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), число больных сахарным диабетом (СД) за последние 10 лет увеличилось более чем в 2 раза и к 2017 г. превысило 425 млн человек [1]. Согласно прогнозам к 2045 г. оно может достичь 629 млн. В России, по данным Федерального регистра СД, число пациентов в 2018 г. составляло 4 584 575 человек, что соответствует 3,1% населения [2].

Различные изменения кожи у лиц с СД как 1, так и 2-го типа встречаются достаточно часто и способны вызывать определенные трудности в диагностике и выборе терапевтической тактики. Такие пациенты могут нуждаться в помощи не только эндокринолога, но и врачей других специальностей – дерматолога, хирурга, аллерголога.

В современной медицинской литературе можно встретить упоминание более чем о 30 заболеваниях кожи, ассоциированных с СД. Дерматопатии диагностируются как на фоне уже манифестировавшего СД, так и могут являться предикторами нарушений углеводного обмена [3–5].

Механизмы возникновения заболеваний кожи при СД недостаточно изучены. Значимыми патогенетическими факторами признаются накопление конечных продуктов гликирования в различных слоях кожи, нарушение автономной иннервации, микро- и макроциркуляции, изменение местного и общего иммунитета [6].

Поражения кожи при СД условно можно разделить на 4 группы:

- 1) дерматозы, обусловленные нарушением метаболических процессов (липоидный некробиоз, диабетическая дерматопатия, диабетические пузыри, эруптивные ксантомы, черный акантоз, красный плоский лишай и др.);
- 2) инфекции кожи (грибковые и бактериальные);
- 3) кожные проявления хронических осложнений СД (микроангиопатии, макроангиопатии, нейропатии);
- 4) поражения кожи, ассоциированные с лечением СД и сопутствующих заболеваний (экзематозные реакции, крапивница, постинъекционные липодистрофии).

Более высокая распространенность заболеваний кожи среди пациентов с СД, по сравнению с общей популяцией, продемонстрирована во многих исследованиях. Так, при обследовании 150 больных СД наблюдали поражения кожи в 66% по сравнению с 21% в контрольной группе лиц с нормальным углеводным обменом. Описывают возникновение дерматозов у 61% из 200 обследованных пациентов с диабетом. S. Mahajan и соавт. обнаружили дерматологические нарушения в 64% случаев СД, что статистически значимо превышало количество таких нарушений в контрольных группах [3].

Наиболее часто встречающееся кожное заболевание при диабете – **диабетическая дерматопатия** (рис. 1). Заболевание начинается с папулезных высыпаний. Формируются множественные округлые атрофические красновато-коричневые пятна диаметром до 1 см на передней поверхности голени. Дерматоз чаще выявляется у мужчин с большой длительностью СД. Субъективные симптомы отсутствуют, элементы

могут исчезать самостоятельно в течение 1–2 лет [7]. Развитие заболевания связано с избыточным гликированием белков и мукополисахаридов, а также микроциркуляторными нарушениями вследствие диабетической ангиопатии. Установлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью диабетической дерматопатии и тяжестью микрососудистых осложнений СД (диабетической ретино- и нефропатией) [8]. Специфическое лечение дерматоза отсутствует.

Диабетический буллез – невоспалительное поражение кожи (рис. 2). Как правило, буллы безболезненны, поверхностно расположены, возникают внезапно, чаще на пальцах верхних и нижних конечностей, предплечьях. В большинстве случаев буллы заживают без рубцевания через 2–6 нед, но иногда осложняются вторичной бактериальной инфекцией или геморрагией [9]. В отсутствие инфицирования специфического лечения не требуется. При присоединении бактериальной инфекции возможно местное использование антисептиков.

Эруптивные ксантомы представляют собой бляшки желтоватого цвета, состоящие из скопления триглицеридов и гистиоцитов (рис. 3). Преимущественная локализация – кожа сгибательных поверхностей конечностей, груди, лица, шеи [10]. Дерматоз развивается на фоне гиперлипидемии (главную роль играет повышение содержания в крови триглицеридов и хиломикрон) и чаще отмечается при СД 2-го типа [11]. Комплексное обследование при eruptивной ксантоме включает обязательное определение уровня глюкозы и липидов крови. При морфологическом исследовании биоптата кожи пациентов с eruptивной ксантомой в дерме обнаруживается инфильтрат, состоящий из пенистых макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. Лечение дерматоза направлено на коррекцию гиперлипидемии [12].

Нарушение углеводного обмена может сопровождать **черный акантоз** (acanthosis nigricans), который характеризуется темно-коричневыми бархатистыми ворсинчатыми разрастаниями кожи [13]. Чаще всего поражаются шея (рис. 4), подмышечные впадины, паховая область и тыльная поверхность кистей [14]. Описана ассоциация acanthosis nigricans и гиперинсулинемии, что определяет преимущественное выявление дерматоза у лиц с СД 2-го типа. Предполагается, что избыток циркулирующего инсулина связывается с эпидермальными рецепторами инсулиноподобных ростовых факторов (IGF), что вызывает гипертрофию эпидермиса и гиперкератоз [15]. Учитывая то, что в ряде случаев черный акантоз может являться симптомом злокачественных заболеваний (аденокарциномы желудка и

кишечника, лимфомы и некоторых других), то при его выявлении необходимо провести онкопоиск.

У многих пациентов с СД, особенно при неудовлетворительном контроле заболевания, развиваются **грибковые поражения кожи**. Чаще всего встречается кандидоз – хроническое рецидивирующее заболевание, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida* и трудно поддающееся лечению [16]. Очаги локализуются преимущественно в области гениталий и крупных складок кожи, межпальцевых промежутках, на слизистых оболочках. Также достаточно часто регистрируются грибковые поражения кожи стоп и онихомикоз (рис. 5). Диагноз микоза должен основываться на данных клинического исследования и результатах бактериологического исследования соскоба пораженной кожи.

Одним из дерматозов, наиболее прочно ассоциированных с СД, является **липоидный некробиоз**. При условии частого изъязвления некробиотических очагов с формированием хронических инфицированных раневых дефектов данная патология находится в зоне интересов врачей разных специальностей – эндокринологов, дерматологов, хирургов.

Липоидный некробиоз – хронический дерматоз, в основе которого лежат метаболические и микроциркуляторные нарушения, характеризующийся дегенерацией коллагена. Первое описание дерматоза сделано Морисом Оппенгеймом в 1929 г. У пациента, продемонстрированного на заседании Венского дерматологического общества, имелись очаги на вентральной и дорсальной поверхностях голеней, туловище и лице. Заболевание получило название dermatitis atrophicans lipoidica diabetica. В 1960 г. Т. Rollins и R. Winkelmann показали, что липоидный некробиоз может развиваться и у пациентов с нормальным углеводным обменом, в связи с чем авторами предложено исключить слово «диабетический» из названия, однако до настоящего времени дерматоз сохранил прежнее название. В России липоидный некробиоз впервые описан в 1940 г. А.В. Устиновским.

Данные о распространенности заболевания неоднозначны. Согласно литературным источникам липоидный некробиоз чаще возникает у пациентов с СД 1-го типа (6,5%) и MODY-диабетом (2,8%), по сравнению с больными СД 2-го типа (0,4%).

Считают, что женщины болеют в 3 раза чаще, чем мужчины [17]. Первые симптомы обычно возникают в возрасте от 20 до 60 лет, хотя дерматоз может развиваться как у детей, так и у лиц пожилого и старческого возраста.

Липоидный некробиоз как самостоятельное заболевание (без СД) встреча-

Рис. 1. Диабетическая дерматопатия.



Рис. 2. Диабетический буллез.



Рис. 3. Эруптивные ксантомы.



Рис. 4. Черный акантоз.



Рис. 5. Онихомикоз.



ется в 10–50% случаев. Описаны его возможные ассоциации с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, болезнью Крона и язвенным колитом, саркоидозом, витилиго, псориазом, что может объясняться фенотипическими и функциональными дефектами клеточного иммунитета.

Генез липоидного некробиоза недостаточно изучен, его возникновение и прогрессирование мультифакториальны. В связи с тем, что заболевание наиболее тесно ассоциировано с СД, ведущей причиной патологии признается нарушение углеводного обмена. Изучение экспрессии транспортера глюкозы GLUT-1 выявило ее нарушение в фибробластах. Это может приводить к дегенерации коллагена и прогрессирующей потере чувствительности ткани к действию инсулина, а также к структурным изменениям дермы [18].

Признается значимость нарушений нервной трофики, в частности дистигдроза вследствие автономной нейропатии в генезе дерматоза. Результаты гистохимических исследований демонстрируют значительное снижение плотности расположения интрадермальных нервных волокон в центральной части некробиотического участка и на его периферии, что может объяснять снижение периферической чувствительности, обнаруживаемое у многих пациентов [19]. Значимым патогенетическим фактором является и диабетическая микроангиопатия со снижением перфузии и нарушением оксигенации кожи [20]. В качестве основной причины этих нарушений считают отложения иммуноглобулинов, С3-компонента комплемента и фибриногена в стенках артериол. Также высказывается предположение, что некробиоз может быть спровоцирован аутоиммунным васкулитом [21]. Определенную роль может играть нарушение венозного оттока, что объясняет характерную локализацию очагов на голенях (рис. 6) [22].

В генезе дерматоза принимает участие и нарушение структуры коллагена. Регистрируемое повышение уровня лизилоксидазы у ряда пациентов с липоидным некробиозом – возможная причина избыточного образования перекрестных сшивок коллагена, что может являться причиной утолщения базальной мембраны.

В литературе описаны семейные случаи данного дерматоза [23]. К настоящему моменту не удалось установить связь заболевания с наличием определенных антигенов системы HLA или выявить конкретные гены, ответственные за предрасположенность к нему. Значение генетических факторов в развитии заболевания остается спорным. Предполагается, что генетическая предрасположенность реализуется при воздействии неблагоприятных экзогенных

факторов: инфекционных, физических (травма), медицинских.

Выделяют 2 клинические формы липоидного некробиоза при СД: классическую и атипичную с 2 вариантами течения – склеродермоподобным и поверхностно-бляшечным.

Как правило, очаги некробиоза располагаются на голенях, и у 85% пациентов с СД и дерматозом поражение ограничивается данной областью [24]. В некоторых случаях дерматоз локализуется на локтевой поверхности предплечья, кистях рук, туловище, стопах, лице, волосистой части головы. Диссеминированное поражение встречается крайне редко (рис. 7).

Раневые дефекты в очагах дерматоза развиваются у 25–33% пациентов, чему чаще всего предшествуют травмы (рис. 8) [25].

Среди всех дерматозов, ассоциированных с СД, именно липоидный некробиоз чаще всего вызывает трудности у врачей различных специальностей (эндокринологов, хирургов, дерматологов) в диагностике и дифференциальной диагностике и выборе терапевтической тактики, особенно при наличии хронических раневых дефектов.

Классическая форма заболевания начинается с появления небольших розово-синюшных пятен или плоских узелков округлой формы, склонных к периферическому росту. В дальнейшем формируются четко отграниченные овальной формы бляшки от 1 до 10 см и более в диаметре. Весь очаг поражения возвышается над уровнем окружающей кожи. Границы четкие, цвет от желтовато-красного до бурого. На поверхности может наблюдаться легкое шелушение, в основании при пальпации определяется небольшая инфильтрация. Уже в этой стадии узелки, расположенные по краю очага, приобретают фиолетовые оттенки и возвышаются над уровнем его центральной части. В результате периферического роста элементы постепенно сливаются. После длительного существования (от нескольких месяцев до 2–3 лет) заболевание переходит в заключительную стадию, которая характеризуется образованием округлых бляшек с блестящей поверхностью, запавшим желтовато-бурным центром. С течением времени кожа в центральной зоне становится атрофичной, на ее поверхности видны телеангиэктазии. Очаги поражения обычно не вызывают субъективных ощущений, кроме легкого зуда и стягивания, лишь при изъязвлении могут появляться умеренная болезненность, жжение. Однако косметологические дефекты, обусловленные дерматозом, могут представлять значимую психологическую проблему у молодых пациентов.

Диагноз липоидного некробиоза ставится на основании характерной кли-

Рис. 6. Типичная локализация очага липоидного некробиоза.



Рис. 7. Диссеминированный липоидный некробиоз у больного СД 1-го типа.



Рис. 8. Хронический раневый дефект в очаге липоидного некробиоза на передней поверхности голени.



Рис. 9. Кольцевидная гранулема на тыльной поверхности кисти пациента с СД 2-го типа.



нической картины. При атипичных поражениях необходимо гистологическое исследование образца пораженной кожи.

Чаще всего изменения кожи при липоидном некробиозе необходимо дифференцировать с кольцевидной гранулемой, склеродермией и саркоидозом.

Ранние проявления липоидного некробиоза трудно дифференцировать с кольцевидной гранулемой, так как патоморфологические изменения в дерме могут иметь сходные признаки [24].

Локализованная кольцевидная гранулема характеризуется появлением мелких (0,1–0,5 см в диаметре), плотных, гладких полушаровидных, слегка уплотненных блестящих узелков розоватого цвета или цвета нормальной кожи, расположенных в типичных случаях кольцевидно или группами в виде полукольца на тыльной поверхности кистей, стоп, голени, предплечий (рис. 9). Диаметр очагов постепенно увеличивается, составляя 1–5 см и более, в центральной части очага кожа нормальная или слегка синюшная. Периферический край очага составляют соприкасающиеся узелки. Субъективные ощущения отсутствуют. При папулезной форме узелки расположены изолированно друг от друга [26].

Для глубокой кольцевидной гранулемы характерно подкожное расположение узелков. Данный вид дерматоза наблюдается практически исключительно у детей младше 6 лет в виде единичных или множественных клинически не выраженных глубоких дермальных или подкожных узлов на голени, предплечьях, локтях, тыльной стороне кистей, пальцах и особенно на волосистой части головы. Узлы на конечностях обычно подвижные, хотя могут быть связаны с фасциями, на волосистой части головы – всегда плотно соединены с надкостницей.

Наиболее сложна дифференциальная диагностика липоидного некробиоза и диссеминированной кольцевидной гранулемы, которая проявляется множественными очагами высыпаний на различных участках тела. Такие очаги чаще встречаются у пациентов с СД, в большинстве случаев у лиц старше 50 лет.

При гистологическом исследовании образцов кожи пациентов с кольцевидной гранулемой, в отличие от липоидного некробиоза, регистрируются хронические инфильтраты и гранулематозное воспаление в верхнем и среднем слоях дермы, отложения гликозаминогликанов в очагах дистрофии коллагена. Отсутствуют сосудистые изменения, отложения липидов, гигантские клетки, изъязвление эпидермиса.

Следует отметить большое клиническое сходство склеродермоподобного липоидного некробиоза и бляшечной склеродермии на определенных стадиях развития процесса. Ограниченная склеродермия проявляется склеротическими бляшками на коже, имеющими лиловые края и гипопигментацию в центре. Линейная склеродермия больше распространена на конечностях и лице. При исследовании биопсийного материала выявляются различная степень воспаления и склероз дермы [27]. Коллагеновые пучки не разрываются, очагов некробиоза не наблюдается, липоидные зерна или их скопления не определяются.

Кольцевидные очаги саркоидоза могут имитировать диссеминированные пятнистые очаги липоидного некробиоза у пациентов без диабета, при этом для саркоидоза специфичны округлая или полушаровидная форма узелков и их синюшно-бурая окраска. Наряду с кожными проявлениями для заболевания характерны поражения легких, лимфаденопатия средостения, костей, печени. При гистологическом исследовании обнаруживаются ограниченные и сливающиеся между собой гранулемы без некротических изменений, состоящие из гистиоцитарных и эпителиоидных клеточных элементов с примесью гигантских многоядерных клеток типа Пирогова–Лангханса [28].

Безусловно, «золотым стандартом» диагностики и дифференциальной диагностики дерматозов остается гистологическое исследование биоптатов кожи пораженной зоны. Однако широкое использование данного метода у больных

диабетом ограничено его инвазивностью и риском присоединения инфекции. Это обуславливает поиск новых методов дифференциальной диагностики поражений кожи у лиц с нарушенным углеводным обменом. Все более широкое распространение в дерматологии в последние годы получает метод ультразвукового (УЗ)-сканирования кожи.

Для оценки информативности метода УЗ-сканирования кожи по сравнению с гистологическим анализом биоптата кожи в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проведено обследование 40 пациентов с СД (СД 1-го типа – 28, СД 2-го типа – 12) и поражениями кожи.

На основании данных общеклинического и дерматологического обследований у 28 из 40 пациентов диагностирована классическая форма липоидного некробиоза.

При проведении УЗИ-морфометрии кожи выявлено, что при данной форме заболевания медиана толщины дермы в очаге поражения статистически значимо больше ($p=0,0005$, U-критерий Манна–Уитни), чем в симметричных участках неизмененной кожи (0,17 см [0,15; 0,19] и 0,14 см [0,12; 0,16] соответственно). Также отмечались неравномерная эхоплотность дермы со снижением эхогенности, нечеткость границы дермы и подкожно-жировой клетчатки, что может быть обусловлено гранулематозным воспалением и разрушением волокон дермы, некробиозом соединительной ткани.

Проведен анализ корреляции тяжести изменений кожи у пациентов с липоидным некробиозом и толщины дермы в очаге дерматоза.

Пациенты ранжированы в зависимости от выраженности раневых дефектов:

- 1 – раневые дефекты отсутствуют;
- 2 – раневые дефекты в анамнезе;
- 3 – раневые дефекты на момент проведения УЗ-сканирования и возникшие в течение месяца после обследования.

Вычислена разность толщины дермы в некробиотическом очаге и толщины дермы здоровой кожи симметричных участков. Выявлена сильная прямая корреляция полученной разности с тяжестью поражений ($r=0,68$; $p=0,00006$). Предиктором формирования хронических раневых дефектов в очагах липоидного некробиоза у больных диабетом, по результатам УЗ-сканирования кожи, являлось утолщение дермы, превышающее 0,06 см (отношение шансов 165, 95% доверительный интервал [2,17; 8,03]). Таким образом, значительное утолщение дермы в очаге липоидного некробиоза по данным УЗ-сканирования может служить неблагоприятным прогностическим фактором.

Утолщение дермы (разность толщины дермы в очаге некробиоза и толщины дермы здоровой кожи) в группе СД 1-го типа составило 0,03 мм [0,01; 0,05], в группе СД 2-го типа – 0,06 мм [0,04; 0,08]. Различия между группами статистически значимы ($p=0,01$, U-критерий Манна–Уитни), что соответствовало более тяжелому клиническому течению липоидного некробиоза у пациентов с СД 2-го типа.

Толщина подкожно-жировой клетчатки в очаге некробиоза составила 0,70 см [0,6; 0,7], толщина клетчатки интактной кожи – 0,87 см [0,72; 0,9]. Несмотря на то, что отмечена тенденция к уменьшению толщины подкожно-жирового слоя в очаге дерматоза, различия статистически незначимы ($p=0,08$; U-критерий Манна–Уитни).

С целью окончательной верификации диагноза 12 пациентам, у которых клиническая картина нехарактерна для классической формы липоидного некробиоза, проведена эксцизионная биопсия кожи пораженных участков с последующей световой микроскопией полученного материала.

По результатам гистологического исследования у 4 пациентов с сомнительной УЗ-картиной диагностирована кольцевидная гранулема. В верхнем и среднем слоях дермы наблюдались хронические инфильтраты и гранулематозное воспаление. Обнаруживались ограниченные очаги дегенерации коллагена, окруженные инфильтратом из палисаднообразно расположенных гистиоцитов.

При морфологическом исследовании диагноз липоидного некробиоза установлен 8 из 12 пациентов. Наблюдались характерные для данного дерматоза обширные очаги дегенерации коллагеновых волокон дермы со склеротическими изменениями, гранулематозное воспаление нижних слоев дермы. Отмечались периваскулярные и интерстициальные инфильтраты лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток, гигантских многоядерных клеток. Стенки отдельных сосудов утолщены с явлениями фибриноидного некроза. Эпидермис в пределах нормы или атрофичен.

Выявлены следующие отличия липоидного некробиоза от кольцевидной гранулемы: более обширные и глубокие очаги дегенерации коллагена с явлениями фиброза, гиперплазия капилляров, вовлечение в патологический процесс глубоких отделов дермы и подкожной жировой клетчатки, обнаруживались инфильтраты гигантских многоядерных клеток, в некоторых случаях атрофия эпидермиса над очагом.

Полученные данные коррелировали с результатами УЗ-сканирования кожи, при котором в очагах липоидного некробиоза наблюдались статистически значимое утолщение дермы со снижением эхогенности, отсутствие границы между дермой и подкожно-жировой клетчаткой, атрофия эпидермиса.

Согласно полученным данным УЗ-морфометрия является достаточно информативным неинвазивным методом диагностики клинически сходных дерматозов у лиц с СД, позволяющим существенно дополнить общепринятые клинические методы и во многих случаях избежать проведения биопсии кожи у данной категории пациентов. УЗ-сканирование кожи может быть использовано у пациентов с СД и липоидным некробиозом для прогнозирования течения заболевания.

Как правило, дерматозы при диабете имеют длительное течение с частыми рецидивами, трудно поддаются лечению. При выборе терапевтической тактики, особенно при назначении глюкокортикоидных препаратов, необходимо проводить более тщательный гликемический контроль и модифицировать сахароснижающую терапию. Назначение пероральных и парентеральных глюкокортикоидных препаратов часто требует перевода пациента на комбинированное лечение или инсулинотерапию. При выборе антибактериального препарата необходимо учитывать состояние почек по уровню скорости клубочковой фильтрации и титровать дозировку антибиотика в соответствии с этими данными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Атлас IDF, 2018. <https://www.idf.org/50-idf-activities/533-idf-2018-statistics.html>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. 9-й вып. М., 2019. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovi, A.Yu.Mayorova. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovi, A.Iu.Maiorova. 9-i vyp. Moscow, 2019 (in Russian).]
3. Mahajan S, Karanne RV, Sharma SK. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69:105–8.

4. Sasmaz S, Buyukbese MA, Cetinkaya A et al. The prevalence of skin disorders in type-2 diabetic patients. *Int J Dermatol* 2005; 3: 1.
5. Bhat YJ, Gupta V, Kudyar RP. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Int J Diab Dev Ctries* 2006; 26: 152–5.
6. Goyal A, Raina S, Kaushal SS et al. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. *Indian J Dermatol* 2010; 55 (1): 39–41.
7. Мерцалова И.Б. Болезни кожи при сахарном диабете. *Лечащий врач*. 2007; 10: 56–9. [Mertsalova I.B. Bolezni kozhi pri sakharnom diabete. *Lechashchii vrach*. 2007; 10: 56–9 (in Russian).]
8. Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (3): 447–51.
9. Lopez PR, Leicht S, Sigmon JR, Stigall L. Bullosis diabeticorum associated with a prediabetic state. *South Med J* 2009; 102 (6): 643–4. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181a506d6. PubMed PMID: 19434030
10. Pickens S, Farber G, Mosadegh M. Eruptive xanthoma: a case report. *Cutis* 2012; 89 (3): 141–4. PubMed PMID: 22530333.
11. Digby M, Belli R, McGraw T, Lee A. Eruptive xanthomas as a cutaneous manifestation of hypertriglyceridemia: a case report. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4 (1): 44–6.
12. Henning JS, Fazio MG. Yellowish papules on a middle-aged man. Eruptive xanthoma. *Am Fam Physician* 2011; 83 (1): 73–4. PubMed PMID: 21888131.
13. Kong AS, Williams RL, Rhyne R et al. Acanthosis nigricans: high prevalence and association with diabetes in a practicebased research network consortium – a Primary care Multi-Ethnic Network (PRIME Net) study. *J Am Board Fam Med* 2010; 23: 476–85.
14. Kluczynek CE, Mariz LS, Souza LC et al. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol* 2012; 87 (4): 531–7.
15. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2427–32.
16. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ-Пресс, 2003.
17. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Fungal infections. A guide for doctors. Moscow: BINOM-Press, 2003 (in Russian).]
18. Lynch JM, Barrett TL. Collagenolytic (necrobiotic) granulomas: part II – the "red" granulomas. *J Cutan Pathol* 2004; 31 (6): 409–18.
19. Holland C, Givens V, Smoller BR. Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipoidica. *J Cutan Pathol* 2001; 28 (6): 287–90.
20. Fernandez-Flores A. Necrobiosis lipoidica and cutaneous anaesthesia: immunohistochemical study of neural fibres. *Folia Neuropathol* 2008; 46 (2): 154–7.
21. Eberle FC, Ghoreschi K, Hertl M. Fumaric Acid Esters in Severe Ulcerative Necrobiosis Lipoidica: A Case Report and Evaluation of Current Therapies. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 104–6.
22. Sizmaz S, Pelit A, Bolat F et al. Periorbital necrobiosis lipoidica diabeticorum: case report. *Int Ophthalmol* 2008; 28 (4): 307–9.
23. Nakajima T, Tanemura A, Inui S, Katayama I. Venous insufficiency in patients with necrobiosis lipoidica. *J Dermatol* 2009; 36 (3): 166–9.
24. Roche-Gamón E, Vilata-Corell JJ, Velasco-Pastor M. Familial Necrobiosis lipoidica not associated with diabetes. *Dermatol Online J* 2007; 13 (3): 26.
25. Vasilianna MS, Kouris A, Stavrianeas N. Correlation of diabetes mellitus with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Dermatol Online J* 2010; 16 (7): 73–78.
26. Bub JL, Olerud JE. Diabetes mellitus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York, NY: McGraw-hill 2003; p. 1656–7.
27. Дерматовенерология, 2010. Под ред. А.А.Кубановой. М.: ДЭК-Пресс, 2010. [Dermatovenerology, 2010. Pod red. A.A.Kubanovi. Moscow: DEX-Press, 2010 (in Russian).]
28. Кожные болезни. Диагностика и лечение. Томас П. Хэбиф; под общ. ред. А.А.Кубановой; пер. с англ. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2006; с. 578. [Skin diseases. Diagnostics and treatment. Tomas P. Khebig; pod obshch. red. A.A.Kubanovi; per. s angl. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2006; p. 578 (in Russian).]
29. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А.Д.Кацамба, Т.М.Лотти. М.: МЕДпресс, 2009; с. 630. [European guidelines for the treatment of dermatological diseases. Pod red. A.D.Katsambasa, T.M.Lotti. Moscow: MEDpress, 2009; p. 630 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Токмакова Алла Юрьевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния диабетической стопы ФГБУ «НИИЦ эндокринологии». E-mail: alla-tokmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2474-9924

Семенова Дарья Александровна – аспирант ФГБУ «НИИЦ эндокринологии»

Зайцева Екатерина Леонидовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния диабетической стопы ФГБУ «НИИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-3735-019X

Alla Yu. Tokmakova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: alla-tokmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2474-9924

Daria A. Semenova – Graduate Student, National Medical Research Center for Endocrinology

Ekaterina L. Zaitseva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0002-3735-019X

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Место комбинированных гормональных контрацептивов в терапии акне у женщин

Ю.Б. Успенская[✉]ООО «Медицинский центр НЕБОЛИТ», Москва, Россия
[✉]jusp@mail.ru**Аннотация**

Гиперандрогения играет значимую роль в патогенезе акне. Андрогены способствуют гиперплазии сальных желез, повышенной продукции кожного сала и гиперкератозу. Избыточные влияния андрогенов на кожу обусловлены гиперандрогенией на фоне различных эндокринных синдромов или повышенной чувствительностью рецепторов кожи к нормальным концентрациям мужских половых гормонов и локальной гиперпродукцией андрогенов. Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) имеет терапевтический потенциал при лечении акне у пациенток с гиперандрогенией и у женщин с нормальным уровнем андрогенов. Использование КОК может являться альтернативой системной терапии антибактериальными препаратами и ретиноидами. Решение вопроса о назначении КОК пациенткам с акне должно приниматься совместно, при участии дерматолога, гинеколога или эндокринолога.

Ключевые слова: угревая болезнь, гиперандрогения, андрогены, тестостерон, прогестины.

Для цитирования: Успенская Ю.Б. Место комбинированных гормональных контрацептивов в терапии акне у женщин. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 69–72. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200308

Review

The place of combined hormonal contraceptives in the therapy for acne in women

Yulia B. Uspenskaya[✉]Medical Center NEBOLIT, Moscow, Russia
[✉]jusp@mail.ru**Abstract**

Hyperandrogenism plays a very important role in the pathogenesis of acne. Androgens contribute to sebaceous gland hyperplasia, increased sebum production and hyperkeratosis. Excessive effects of androgens on the skin are caused by hyperandrogenism associated with various endocrine syndromes or an increased sensitivity of skin receptors to normal concentrations of male sex hormones and local hyperproduction of androgens. The use of combined oral contraceptives (COCs) has therapeutic potential in the treatment of acne in patients with hyperandrogenism and in women with normal androgen levels. The use of COCs can be an alternative to systemic therapy with antibacterial drugs and retinoids. The decision on the administration of COCs to patients with acne should be made together by a dermatologist, gynecologist or endocrinologist.

Key words: acne, hyperandrogenism, androgens, testosterone, progestins

For citation: Uspenskaya Yu.B. The place of combined hormonal contraceptives in the therapy for acne in women. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 69–72. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200308

Внимание к проблеме акне не перестает быть в фокусе внимания клиницистов в связи с ее высокой распространенностью. Около 42 млн человек в мире страдают различными формами угревой болезни, и более 1/2 из них – женщины молодого возраста [1]. Сопровождающие угревую болезнь косметические дефекты в ряде случаев оказывают выраженное влияние на психологическую и социальную составляющие качества жизни, часто даже более значимое, чем у больных с хроническими соматическими заболеваниями [2].

Роль гормональных факторов в патогенезе акне

Патогенез акне хорошо изучен и определяется несколькими механизмами: гипертрофия сальных желез, гиперпродукция ими кожного сала, усиленные процессы фолликулярной кератинизации, активация сапрофитных микроорганизмов *Propionibacterium acnes* и присоединение воспаления [3]. Хронический воспалительный процесс при угревой болезни является результатом сложного взаимодействия активации работы сальных желез, нарушения процесса ороговения в волосяном фолликуле с преобладанием гиперкератинизации, дисбиотических нарушений кожного микробиома, дисбаланса врожденного и клеточного иммунитета под влиянием генетических, стрессовых и, возможно, диетических факторов [4].

Согласно современным представлениям, своеобразным триггером повышенного себообразования в сальной железе у пациентов как женского, так и мужского пола является стимулирующее воздействие андрогенов на саль-

ную железу [5]. Подтверждением этому является дебют акне в конце пубертатного периода, когда отмечаются увеличение содержания андрогенов и их относительный избыток за счет повышения продукции в надпочечниках. У пациенток женского пола акне могут быть характерным клиническим проявлением гиперандрогении, сопровождающей различные эндокринные синдромы. Увеличение продукции андрогенов наблюдается при синдроме поликистозных яичников, врожденной гиперфункции коры надпочечников, а также при вирилизирующих опухолях надпочечников и яичников [6, 7]. Вместе с тем, у большинства пациенток, страдающих угревой болезнью, определяются нормальные сывороточные уровни андрогенов, а гиперандрогения выявляется лишь в 18% случаев [8, 9].

В коже андрогенные рецепторы обнаружены в базальном слое сальных желез и на кератиноцитах волосяных фолликулов [10]. В дополнение к влиянию на продукцию кожного сала андрогены усиливают процессы кератинизации, приводя к фолликулярному гиперкератозу [11]. Повышенная чувствительность сальных желез к андрогенам является предполагаемым механизмом развития угревой болезни у пациентов с нормальным сывороточным уровнем андрогенов. В основном, циркулирующие в крови андрогены синтезируются в надпочечниках и половых железах. В то же время андрогены образуются локально в коже. В сальной железе дегидроэпиандростеронсульфат, предшественник надпочечниковых андрогенов, конвертируется в тестостерон. Сам тестостерон в сальной железе под действием фермента 5 α -редуктазы превращается в дигидротестостерон

(ДГТ). ДГТ имеет более высокую андрогенную активность и в 5–10 раз более высокую аффинность к андрогенным рецепторам, чем тестостерон. Связываясь с андрогенными рецепторами, тестостерон и ДГТ транспортируются в клетку и далее в клеточное ядро, где инициируют транскрипцию андрогензависимых генов [1]. Предполагается, что у пациентов с акне и нормальным уровнем мужских половых стероидов на уровне кожи увеличена активность ферментов, конвертирующих андрогены, и повышена чувствительность рецепторов к их нормальным концентрациям.

Учитывая значимость половых стероидов в патогенезе угревой болезни, при определении тактики ведения больных акне, помимо дерматологического обследования, необходимо проводить детальное изучение гормонально-эндокринного статуса. При сборе анамнеза следует уделять внимание времени появления акне, его взаимосвязи с менструальным циклом, учитывать регулярность менструаций и детородную функцию. При объективном обследовании, наряду с оценкой характера кожных проявлений, учитывается тип телосложения, оволосения, индекс массы тела. Гиперандрогения может быть заподозрена при остро возникшем акне, при акне, ассоциированном с гирсутизмом, алопецией, себорее, нерегулярных менструациях. Другими клиническими признаками гиперандрогении являются повышенное либидо, *acanthosis nigricans*, клиторомегалия, снижение тембра голоса. Эта категория больных должна проходить обследование при участии эндокринолога или гинеколога и включать комплекс лабораторных и инструментальных обследований для оценки гормонального статуса и определения функциональных или органических причин гиперандрогении. В ряде случаев дерматолог оказывается первым врачом, к которому обращается пациентка, обеспокоенная внешними проявлениями гиперандрогении, не придавая значения другим ее симптомам. Именно поэтому дерматологу так важно помнить об эндокринных и эндокринно-гинекологических заболеваниях, протекающих под маской акне, и своевременно направлять пациенток к профильному специалисту.

Роль комбинированных оральных контрацептивов в терапии акне

Современная терапия акне предполагает комплексный подход к лечению, включающий воздействия на различные звенья патогенеза заболевания с учетом тяжести и распространенности процесса. В зависимости от целевого воздействия на звенья патогенеза акне, лекарственные препараты условно можно разделить на три большие группы:

1. Снижение продукции кожного сала.
2. Нормализация процессов кератинизации.
3. Микробные факторы.

Комбинация топических и системных препаратов позволяет повышать эффективность лечения. У пациенток обоих полов терапия акне включает различные комбинации ретиноидов, антибактериальных препаратов, противовоспалительных и кератолитических средств. Возможность патогенетического воздействия на гормон-обусловленные механизмы формирования акне у пациентов с тяжелым или упорным течением заболевания является чрезвычайно привлекательной терапевтической опцией. К препаратам, имеющим потенциал воздействия на андрогензависимые механизмы угревой болезни у женщин, относят комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и спиронолактон.

Антиандрогенные эффекты гормональных контрацептивов опосредованы через подавление синтеза гонадотропных гормонов, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона, и как следствие – подавления овуляции и биосинтеза мужских половых гормонов в яичниках. Другой механизм действия КОК связан с ингибированием андрогенных рецепторов и ферментов, конвертирующих тестостерон в ДГТ [12, 13]. Однако следует отметить, что

антиандрогенные эффекты неодинаковы у различных КОК и зависят от их состава. В состав КОК входят два компонента – эстрогеновый, в большинстве случаев представленный этинилэстрадиолом, и прогестиновый, отличающийся в разных препаратах. Эстрогены подавляют синтез андрогенов в яичниках и способствуют увеличению продукции в печени глобулина, связывающего половые стероиды, и снижению уровня свободного биологически активного тестостерона в сыворотке крови [1, 12, 14].

Прогестины в составе КОК отличаются по своей химической структуре и способности взаимодействовать с андрогенными рецепторами. Гестагены I и II поколения конвертируются в метаболиты тестостерона и способны оказывать андрогенподобные эффекты. Прогестины, относящиеся к III и IV поколению (дезогестрел, норгестимат, гестоден и дроспиренон) имеют минимальную андрогенную активность. Кроме того, некоторые прогестины, включая ципротерона ацетат и хлормадинона ацетат, дроспиренон и диенгест, обладают антиандрогенными свойствами [15].

Несмотря на различие гестагенов в их проандрогенной и антиандрогенной активности, при применении в комбинации с этинилэстрадиолом достигается суммарный антиандрогенный эффект [16]. Теоретически любые современные КОК могут оказывать положительное влияние при лечении акне. Однако данные о возможности обострения и усиления выраженности проявлений угревой болезни при использовании КОК, имеющих в составе прогестины, менее селективно связывающихся с рецепторами тестостерона, ограничивают число гормональных контрацептивов, рекомендуемых для лечения акне. К примеру, FDA (Food and Drug Administration) зарегистрированы в качестве КОК для лечения акне лишь препараты, содержащие дроспиренон, норгестимат и норэтиндрона ацетат [17]. В рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов, опубликованных в 2016 г., в качестве КОК для лечения акне указывается комбинация 20 или 30 мг этинилэстрадиола с 3 мг дроспиренона, а также ципротерона ацетат в сочетании с этинилэстрадиолом [18]. В 2020 г. ожидается публикация обновленных российских клинических рекомендаций, в которые, возможно, будут внесены дополнительные данные в отношении показаний к гормональной антиандрогенной терапии акне.

Чисто прогестиновые контрацептивы у пациенток с акне не оказывают положительного эффекта КОК и, более того, могут провоцировать утяжеление проявлений заболевания. По-видимому, частичная андрогенная активность гестагенов в отсутствие антагонистических эффектов эстрогенов обуславливает проандрогенные влияния гормональных контрацептивов, содержащих только прогестины [19].

КОК и акне – показания к применению

В многочисленных исследованиях была продемонстрирована эффективность КОК при лечении акне с уменьшением выраженности воспалительных и невоспалительных проявлений заболевания [15, 16, 20–24].

Согласно европейским и российским рекомендациям, препараты с антиандрогенными свойствами показаны при среднетяжелых и тяжелых формах угревой болезни и не рекомендуются при комедональных формах акне [18, 25]. Гормональные контрацептивы могут быть эффективными при воспалительных формах акне у женщин с локализацией на нижней части лица и шеи при предменструальных высыпаниях и в качестве вспомогательной терапии в комбинации с наружными и системными средствами [26]. Гормональная антиандрогенная терапия имеет терапевтический потенциал и у пациенток с акне в отсутствие гиперандрогении. КОК также рассматриваются как альтернатива системным антибактериальным средствам или ретиноидам при среднетяжелых и тяжелых папуло-пустулезных формах акне в комбинации с топическими ретиноидами и бензоила пероксидом [19].

Противопоказания к применению КОК [33]	
Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Возраст старше 35 лет и выкуривание более 15 сигарет в день	Возраст старше 35 лет и выкуривание менее 15 сигарет в день
Артериальная гипертензия (систолическое АД>160 или диастолическое АД>100 мм рт. ст.)	Артериальная гипертензия (систолическое АД>140–160 или диастолическое АД 90–100 мм. рт. ст.)
Заболевания коронарных сосудов или сосудов головного мозга	Множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; гиперлипидемия
Наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен, легочной тромбоэмболии, выявленные тромбогенные мутации	Рак молочной железы более 5 лет назад без рецидива
Обширные хирургические вмешательства с длительной иммобилизацией	Компенсированный цирроз печени легкой степени, внутриспеченочный холестаз беременных или КОК-индуцированный внутриспеченочный холестаз в анамнезе, желчнокаменная болезнь; одновременный прием потенциально гепатотоксичных препаратов
Мигрень с аурой или без ауры в возрасте старше 35 лет	
Рак молочной железы в настоящее время	
Сахарный диабет с осложнениями	
Заболевания клапанов сердца с осложнениями (фибрилляция предсердий, легочная гипертензия)	
Острый вирусный гепатит, декомпенсированный цирроз печени, опухоли печени	
Примечание. АД – артериальное давление.	

Антиандрогенные препараты назначаются на срок не менее 6–12 мес [27]. Следует отметить, что видимый клинический эффект КОК наступает через 3–6 мес. В связи с этим на начальном этапе лечения целесообразным считается дополнительное применение лекарственных средств с другими механизмами действия [16, 21, 24, 28].

В отличие от существующей в некоторых странах практики, назначение КОК пациенткам с угревой болезнью в Российской Федерации остается прерогативой акушера-гинеколога или эндокринолога. Таким образом, решение о назначении гормональной терапии должно приниматься совместно дерматологом и акушером-гинекологом или эндокринологом.

При определении показаний для назначения КОК следует помнить о наличии противопоказаний и возможных побочных эффектах данной группы препаратов.

Побочные эффекты КОК наблюдаются достаточно часто, обычно умеренные, носят временный характер и отмечаются в первые 1–3 мес от начала приема препарата. Наиболее частыми нежелательными симптомами, сопровождающими прием КОК, являются тошнота, прибавка массы тела, масталгия, мастодиния, маточные кровотечения прорыва, колебания настроения. Наличие и выраженность этих нежелательных симптомов зависят от дозы эстрогенового компонента и типа прогестина и реже наблюдаются при применении низко- и микродозированных КОК последних поколений [29]. Более грозными, но при этом значительно более редкими являются тромбоэмболические осложнения. Минимизировать этот риск позволяет применение низко- и микродозированных КОК, содержащих 20–30 мкг этинилэстрадиола [1, 30]. Риск венозных тромбоэмболий наиболее высок в первый год приема КОК и в 6–8 раз превышает этот риск у женщин, не принимающих КОК [31]. Риск венозных тромбоэмболий повышается при наличии сопутствующего сахарного диабета, курения, избыточной массы тела, при длительной иммобилизации и после обширных хирургических вмешательств [31, 32]. Некоторые, встречающиеся нечасто, наследственные формы тромбофилий также ассоциированы с риском развития тромбоэмболических осложнений [33].

Данные относительно увеличения риска рака молочной железы при применении КОК противоречивы. Возможная взаимосвязь применения КОК с раком шейки матки была показана при наличии сопутствующей папилломавирусной инфекции [34, 35]. В то же время через 10 лет после прекра-

щения использования КОК данный показатель для указанных типов рака не отличается от наблюдаемого у женщин, никогда не принимавших эту терапию [33].

Противопоказания к применению КОК представлены в таблице.

Совместное применение антибактериальных препаратов не нарушает кишечную абсорбцию и биодоступность КОК. Применение антибиотиков негативно влияет на кишечную микрофлору, однако фармакокинетические исследования не подтвердили уменьшения кишечной абсорбции эстрогенов при применении тетрациклина и доксициклина, традиционно используемых при лечении акне [36, 37].

Заключение

Таким образом, антиандрогенная терапия КОК расширяет терапевтические возможности лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне у женщин и может рассматриваться в ряде случаев как альтернатива системным формам антибактериальных средств и ретиноидов. Решение вопроса о назначении КОК должно приниматься совместно дерматологом и акушером-гинекологом или эндокринологом.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 188–96.
- Горячкина М.В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне. *Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2008; 2: 8–12. [Goriachkina M.V. Rol' psikhoeemotsional'nykh faktorov v razvitii akne. *Dermatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2008; 2: 8–12 (in Russian).]
- Горячкина М.В. Комбинированная терапия акне у женщин: поиск оптимальных решений. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2014; 2: 90–5. [Goriachkina M.V. Kombinirovannaya terapiia akne u zhenshchin: poisk optimal'nykh reshenii. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2014; 2: 90–5 (in Russian).]
- O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome* 2018; 6 (1): 177. DOI: 10.1186/s40168-018-0558-5
- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl. 1): S1–S37. DOI: 10.1067/mjd.2003.618
- Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин. *Рус. мед. журн.* 2012; 22: 1153–8.

- [Goriachkina M.V., Belousova T.A. Sovremennye predstavleniia o patogeneze, klinike i terapii akne u zhenshchin. Rus. med. zhurn. 2012; 22: 1153–8 (in Russian).]
7. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Рагимова З.Ю. и др. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога, эндокринолога: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
[Dobrokhotova Yu.E., Dzjobava E.M., Ragimova Z.Yu. et al. Hyperandrogenic syndrome in the practice of obstetrician-gynecologist, dermatologist, endocrinologist: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian).]
 8. Bansal P, Sardana K, Sharma L et al. A prospective study examining isolated acne and acne with hyperandrogenic signs in adult females. *J Dermatolog Treat* 2020; 1–4. DOI: 10.1080/09546634.2019.1708245
 9. Zaenglein A, Pathy A, Schlosser B et al. Guidelines of care for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (5): 945–73.
 10. Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH et al. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol* 1992; 133 (3): 467–75. DOI: 10.1677/joe.0.1330467
 11. Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 1997; 136 (2): 166–71
 12. Arrington E, Patel N, Gerancher K et al. Combined oral contraceptives for the treatment of acne: a practical guide. *Cutis* 2012; 90 (2): 83–90.
 13. Kurokawa I, Danby F, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009; 18: 821–32.
 14. Arowojolu O, Gallo M, Lopez L et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD004425.
 15. Katsambas AD, Dessinoti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28 (1): 17–23.
 16. Lucky A, Koltun W, Thiboutot D et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/20-microg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 2008; 82: 143–50.
 17. Marson JW, Baldwin HE. An Overview of Acne Therapy, Part 2: Hormonal Therapy and Isotretinoin. *Dermatol Clin* 2019; 37 (2): 195–203. DOI: 10.1016/j.det.2018.12.002
 18. Акне. Клинические рекомендации. 2016. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава РФ. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=721#/text>
[Акне. Клинические рекомендации. 2016. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава РФ (in Russian).]
 19. Oon HH, Wong SN, Aw DCW et al. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol* 2019; 12 (7): 34–50.
 20. Bhate K, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2011–2012. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39 (3): 273–8.
 21. Koltun W, Lucky A, Thiboutot D et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008; 77: 249–56.
 22. Maloney J, Dietze P, Watson D et al. A randomized controlled trial of a low-dose combined oral contraceptive containing 3 mg drospirenone plus 20 microg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: lesion counts, investigator ratings and subject self-assessment. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 837–44.
 23. Maloney J, Dietze P, Watson D et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 773–81.
 24. Plewig G, Cunliffe W, Binder N et al. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Contraception* 2009; 80: 25–33.
 25. Nast A, Dréno B, Bettoli V et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 (8): 1261–8. DOI: 10.1111/jdv.13776
 26. Rich P. Hormonal contraceptives for acne management. *Cutis* 2008; 81 (Suppl. 1): 13–8.
 27. Zouboulis CC, Rabe T. Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 1 (Suppl. 8): S60–S74.
 28. Koltun W, Maloney J, Marr J et al. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 171–5.
 29. Beral V, Hermon C, Kay C et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners: oral contraception study. *BMJ* 1999; 318: 96–100.
 30. Kim G, Michaels B. Post-adolescent acne in women: more common and more clinical considerations. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 708–13.
 31. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 235–40.
 32. Lidegaard O, Edstrom B, Keriner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187–96.
 33. Lam C, Zaenglein A. Contraceptive use in acne. *Clin Dermatol* 2014; 32 (4): 502–15.
 34. Drife J. The contraceptive pill and breast cancer in young women. *BMJ* 1989; 298: 1269–70.
 35. Sasieni P. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Lancet* 2007; 370: 1591–2.
 36. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218 (1): 88–97.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.07.003
 37. Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. A literature review. *Contraception* 1999; 59 (2): 71–8. DOI: 10.1016/s0010-7824(99)00009-8

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Успенская Юлия Борисовна – д-р мед. наук, ООО «Медицинский центр НЕБОЛИТ».
E-mail: jusp@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5714-3462

Yulia B. Uspenskaya – D. Sci. (Med.), Medical Center NEBOLIT. E-mail: jusp@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5714-3462

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Коморбидность акне и нарушений кишечного микробиоценоза: теоретическая и реальная

Д.И. Трухан[✉]

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Совершенствование диагностических возможностей обуславливает значимый рост клинических ситуаций, когда уже сложно говорить о наличии у пациента одного заболевания – в настоящее время в большинстве клинических случаев присутствует сочетанная или сопутствующая патология. В рамках обзора рассмотрены вопросы коморбидности акне и нарушений кишечного микробиоценоза в теоретическом и практическом аспектах. В 1930 г. был сформулирован гастроэнтерологический механизм связи между эмоциональными и нервными состояниями (беспокойством, депрессией) и кожными заболеваниями (такими как прыщи/акне) и обозначен как gut-brain-skin axis (ось «кишечник–мозг–кожа»). В течение нескольких десятилетий эта гипотеза была бездействующей. Однако в обзорах последнего десятилетия приведены многочисленные факты, косвенно свидетельствующие о праве гипотезы «кишечник–мозг–кожа» на существование и являющиеся базисом предположительной коморбидности акне и нарушений кишечного микробиоценоза. В реальной клинической практике эта связь не представляется столь очевидной и требует дальнейшего изучения механизмов и эффектов оральных пробиотиков при акне.

Ключевые слова: акне, нарушения кишечного микробиоценоза, коморбидность, гипотеза «кишечник–мозг–кожа», пробиотик, пребиотик, гастроэнтеролог, дерматолог.

Для цитирования: Трухан Д.И. Коморбидность акне и нарушений кишечного микробиоценоза: теоретическая и реальная. Consilium Medicum. 2020 (22); 7: 73–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200280

Review

Comorbidity of acne and disorders of intestinal microbiocenosis: theoretical and real

Dmitry I. Trukhan[✉]

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Improving diagnostic capabilities leads to a significant increase in clinical situations, when it is already difficult to talk about the presence of a single disease in a patient – currently, in most clinical cases, there is a combined or concomitant pathology. The review considers the issues of acne comorbidity and disorders of intestinal microbiocenosis in theoretical and practical aspects. In 1930, the gastroenterological mechanism of the relationship between emotional and nervous conditions (anxiety, depression) and skin diseases (such as acne) was formulated and designated as the "gut-brain-skin axis". For several decades, this hypothesis was dormant. However, reviews of the last decade provide numerous facts that indirectly indicate the validity of the "intestine-brain-skin" hypothesis, and are the basis for the theoretical comorbidity of acne and intestinal microbiocenosis disorders. In real clinical practice, this relationship does not seem so obvious and requires further study of the mechanisms and effects of oral probiotics in acne.

Key words: acne, intestinal microbiocenosis disorders, comorbidity, "gut-brain-skin" hypothesis, probiotic, prebiotic, gastroenterologist, dermatologist.

For citation: Trukhan D.I. Comorbidity of acne and disorders of intestinal microbiocenosis: theoretical and real. Consilium Medicum. 2020 (22); 7: 73–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200280

Совершенствование диагностических возможностей обуславливает значимый рост клинических ситуаций, когда уже сложно говорить о наличии у пациента одного заболевания – в настоящее время в большинстве клинических случаев присутствует сочетанная или сопутствующая патология [1]. В эпидемиологических исследованиях используются термины «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи). В клинической практике в последние годы чаще используется термин «мультиморбидность», который, в отличие от клинического диагноза, включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами/синдромами [2].

Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические; ятрогенные; социальные; экологические; сосудистые (атеросклероз); инфекционные (хроническая инфекция); инволютивные изменения. К фундаментальным базисным причинам коморбидности относятся не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов; временная причинно-следственная связь между болезнями; «одна болезнь как осложнение другой», а также «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [3].

Поражения кожи при соматических заболеваниях отражают связь кожной патологии с нарушениями гомеостаза

и состоянием внутренних органов. Эта связь возможна в нескольких вариантах: соматическое заболевание является причиной кожной болезни и наоборот; поражения кожи и соматическое заболевание имеют общую этиологию и представляют лишь разные проявления одного и того же процесса, например, при диффузных болезнях соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия).

При патологии кишечника изменения со стороны кожи часто сопровождают синдром мальабсорбции, для которого характерны неспецифические (приобретенный ихтиоз, изменения волос, ногтей; гиперпигментации, атрофия кожи, экземагтозные и псориазиформные сыпи) и специфические (энтеропатический акродерматит) проявления. При воспалительных заболеваниях кишечника к наиболее известным системным проявлениям относятся узловатая эритема, гангренозная пиодермия [4].

Обсуждается связь изменений кожи и дерматологических заболеваний с патологией кишечника и других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, в реальной клинической практике пациенты с одним из часто встречающихся кожных заболеваний – акне – нередко направляются дерматологами на консультацию к гастроэнтерологу.

В рамках данной статьи рассмотрим вопрос целесообразности такой консультации и возможность реальной помощи гастроэнтеролога в курации этой категории пациентов.

Акне вульгарные (*acne vulgaris*) – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов. Акне – это мультифакторальный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез. Выделяют четыре основных звена патогенеза акне: увеличение продукции кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, размножение *Propionibacterium acnes*, воспаление [5–7].

В федеральных [5–7] и европейских [8] клинических рекомендациях отсутствуют указания на связь акне с патологией кишечника и ЖКТ. Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога, в отличие от эндокринолога и акушера-гинеколога, не входит в стандарт медицинской помощи больным с акне [9].

В 1930 г. дерматологи Джон Х. Стоукс (J. Stokes) и Дональд М. Пиллсбери (D. Pillsbury) в своей статье «The effect on the skin of emotional and nervous states: theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism» впервые сформулировали гастроэнтерологический механизм связи между эмоциональными и нервными состояниями (беспокойством, депрессией) и кожными заболеваниями (такими как прыщи/акне) и обозначили его как gut–brain–skin axis (ось «кишечник–мозг–кожа») [10].

Исторический экскурс позволяет предполагать, что определенное влияние на возникновение данной гипотезы оказали работы И.П. Павлова и И.И. Мечникова.

Стоукс и Пиллсбери предположили, что эмоциональные состояния могут изменить нормальную микрофлору кишечника, увеличить проницаемость кишечника и способствовать системному воспалению и местному воспалению кожи. Они отметили, что большая часть пациентов имели гипохлоридрию, что снижает защитный барьер ЖКТ и способствует изменению кишечного микробиоценоза, рекомендовали использование ацидофильного молока (пробиотик *Lactobacillus acidophilus*) и масла печени трески (богатый источник омега-3-полиненасыщенных жирных кислот) [10].

Вместе с тем последующие 70 лет XX в. не сопровождались исследованиями, подтверждающими положения этой гипотезы. В единичных работах указывалось на повышение выявления частоты патологии кишечника и других отделов ЖКТ у пациентов с акне, при этом авторы не уточняли, проводилась ли пациентам предшествующая системная антибактериальная терапия. В результате проведенного поиска в англоязычной базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed не найдено работ, в которых в первичном лечении пациентов с акне был сделан акцент на коррекцию эмоционального статуса пациента, а исследования применения пробиотиков при акне также немногочисленны, в основном экспериментальные (*in vitro*), с преимущественным акцентом на топические пробиотики.

Таким образом, в течение нескольких десятилетий гипотеза «кишечник–мозг–кожа» оставалась бездействующей. Исследования микробиома человека и доказательства его влияния на здоровье и болезни, проведенные в настоящем веке, позволяют говорить о ренессансе этой гипотезы.

В настоящее время установлено, что кишечная микрофлора выполняет ряд важнейших функций, участвует в процессе пищеварения, синтезе витаминов, гормонов, а также биологически активных веществ, необходимых для жизнедеятельности организма. Она определяет здоровье человека, его иммунный ответ на различные неблагоприятные факторы и формирование механизма первичной профилактики заболеваний, начиная с перинатального периода. Микробиом человека представляет собой многочисленные сообщества бактерий, вирусов и грибов. Современные достижения медицинской науки позволяют рассматривать микробиотоп

кишечника как новый орган или систему организма, отвечающую основным признакам систем, таким как целостность и делимость, наличие устойчивых связей, организованность и эмерджентность [11–14].

В обзорах последнего десятилетия [10, 15–25] приведены многочисленные факты, косвенно свидетельствующие о правоте гипотезы «кишечник–мозг–кожа» на существование и являющиеся базисом предположительной коморбидности акне и нарушений кишечного микробиоценоза.

В качестве одного из возможных механизмов в рамках этой гипотезы в ряде обзоров указывается на повышенную проницаемость кишечника [10, 15, 20, 22]. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) слизистой оболочки ЖКТ, в первую очередь кишечника, является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. [26–29]. В англоязычной литературе для его обозначения широко используется термин *leaky gut syndrome* («синдром протекающей, или дырявой, кишки») [30]. Еще один иногда используемый термин – *gut and psychology syndrome* («кишечно-психологический синдром») представляется наиболее близким к гипотезе «кишечник–мозг–кожа» [31].

Повышенная кишечная проницаемость является индикатором дисфункции кишечного барьера. Широко обсуждается участие СПЭП в развитии воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника (СРК) и других гастроэнтерологических и негастроэнтерологических заболеваний и патологических состояний [29, 31–33].

В гастроэнтерологии общепризнанным является подход к функциональным заболеваниям ЖКТ как к расстройствам взаимодействия «кишка–головной мозг» – «ЖКТ – центральная нервная система» (*disorders of gut-brain interaction*) [34, 35]. В этой связи определенный интерес представляют результаты проспективного контролируемого исследования, в котором участвовали 300 пациентов с акне и 300 здоровых добровольцев [36]. Участники, включенные в исследование, были оценены с точки зрения наличия СРК на основании диагностических критериев Rome IV – им соответствовали 183 (61,0%) пациента с акне и 84 (28,0%) добровольца в контрольной группе. Таким образом, частота СРК была статистически значимо выше в группе пациентов с акне, чем в контрольной группе ($p=0,001$). Были также установлены статистически значимые связи между показателями глобальной системы оценки угрей (GAGS) и диагнозом СРК ($p=0,001$), патологической формой стула ($p=0,001$), вздутием живота ($p=0,001$) и ощущением неполной эвакуации кишечника ($p=0,001$).

Однако в аспекте практического применения системных пробиотиков и пребиотиков при акне и других воспалительных заболеваниях кожи в современных обзорах [37–45] отмечаются перспективность и безопасность их применения, но отсутствуют конкретные рекомендации, для которых, по мнению авторов, необходимо проведение масштабных исследований.

Коррекция кишечного микробиоценоза может оказывать позитивное влияние на СПЭП [46, 47], однако из препаратов, доказанно действующих на кишечную проницаемость, доступным является только ребамипид, который способен восстанавливать барьерную функцию кишечника на всех ее трех уровнях [48]. Вместе с тем исследований применения ребамипида при заболеваниях кожи до настоящего времени не проводилось.

Вернемся к вопросам реальной клинической практики. Первичный пациент с акне и наличием гастроэнтерологических жалоб и симптомов, безусловно, может быть направлен к гастроэнтерологу для проведения соответствующего обследования и лечения.

Необходимо отметить, что до сих пор диагностика нарушений кишечного микробиоценоза является серьезной проблемой, поскольку самым популярным в России мето-

дом верификации является посев кала на дисбактериоз, который отражает состояние только просветной микрофлоры дистальных отделов толстой кишки. «Золотым стандартом» диагностики является посев тонкокишечного аспирата или биоптата слизистой оболочки, который широко используется зарубежными коллегами, однако крайне редко применяется в России в связи с технической сложностью и дороговизной. Кроме этого, необходимо отметить, что термин «дисбактериоз» отражает состояние бактериальных форм представителей микрофлоры. Дисбактериоз наиболее часто характеризуется уменьшением общего числа бактерий, иногда до полного исчезновения отдельных видов нормальной микрофлоры с одновременным количественным увеличением числа тех бактерий, которые в норме присутствуют в минимальных количествах. Для характеристики состояния всех групп микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы, простейшие, а также гельминты, используется термин «дисбиоз».

Различные проявления дисбактериоза в разнообразных сочетаниях обнаруживаются практически у всех пациентов с хроническими заболеваниями кишечника при изменениях характера и режима питания, воздействии ряда факторов окружающей среды, приеме антибактериальных и антисекреторных препаратов, а также ряда других лекарственных средств. Поэтому в первую очередь дисбактериоз кишечника является бактериологическим понятием. Таким образом, дисбактериоз рассматривается как состояние, характеризующееся нарушением подвижного равновесия кишечной микрофлоры, которая в норме заселяет нестерильные полости и кожные покровы, и возникновением качественных и количественных изменений кишечного микробиоценоза. В соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 91500.11.0004–2003 дисбактериоз кишечника рассматривается как клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части больных клиническими проявлениями [49].

Для стабилизации нормальной микрофлоры применяются различные препараты, которые принято подразделять на пробиотики, пребиотики и синбиотики.

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина. К пробиотикам относятся лечебно-профилактические препараты, конструируемые на основе живых бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Aerococcus* или апатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромыцет, которые при естественном способе введения положительно влияют на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию функции его нормальной микрофлоры [49, 50].

Пребиотики – это пищевые вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, плохо перевариваемых человеческими ферментами), которые питают определенную группу кишечных микроорганизмов. В отличие от пробиотиков, большинство пребиотиков используются в качестве пищевых добавок – в бисквитах, кашах, шоколаде, пастообразных и молочных продуктах. К наиболее известным пребиотикам относятся: лактулоза, инулин, олигофруктоза, галакто-олигосахариды, олигосахариды грудного молока [49, 50].

Синбиотики – продукты, содержащие пробиотики и пребиотики. Синбиотики представляют собой соответствующую комбинацию про- и пребиотиков. Синбиотический эффект совмещает эффекты тех и других [49, 50].

Вместе с тем целесообразно учитывать, что коррекция микробного пейзажа кишечника с использованием пробиотиков проводится не *in vitro*, а *in vivo*, и поэтому для эффек-

тивного восстановления кишечного микробиоценоза в ряде клинических ситуаций может потребоваться дополнительная коррекция хронической билиарной недостаточности, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, нарушений моторики кишечника и проявлений астено-невротического синдрома [51, 52].

В большинстве случаев пациент с акне приходит на консультацию к гастроэнтерологу с отсутствием гастроэнтерологических жалоб, и в этой ситуации ожидать реальной помощи от гастроэнтеролога не стоит ни пациенту, ни дерматологу.

Проводимая длительная традиционная терапия акне с использованием системных антибиотиков отрицательно влияет на состояние микрофлоры кишечника [53, 54]. Таким образом, пациент с акне, получающий системную антибактериальную терапию, входит в группу риска по развитию дисбактериоза кишечника. Соответственно, дерматолог, назначая эту терапию, может для повышения ее эффективности и безопасности назначить препараты, способствующие сохранению и нормализации кишечного микробиоценоза. Соответствующий пример можно привести из гастроэнтерологической практики. В Маастрихтском консенсусе V [55], регламентирующем проведение антихеликобактерной терапии, отмечено, что некоторые пробиотики, в том числе разные штаммы рода *Lactobacillus*, штаммы *Bifidobacterium* и *Saccharomyces boulardii*, могут быть эффективны в снижении частоты побочных эффектов, связанных с эрадикационной терапией *Helicobacter pylori*.

Системные пробиотики на сегодняшний день не рассматриваются в качестве потенциальных терапевтических направлений в терапии акне, в отличие от топических пробиотиков [56–58]. Вместе с тем в ряде исследований отмечается, что они могут оказывать синергетический противовоспалительный эффект при одновременном приеме с системными антибиотиками, а также снижают их потенциальные побочные эффекты [40, 59].

Пациент с акне и появлением кишечных симптомов на фоне антибактериальной терапии, безусловно, может быть направлен для уточнения диагноза к гастроэнтерологу, но как было отмечено выше – диагностика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза может быть непростой задачей, что предполагает целесообразность применения препаратов для коррекции нарушений кишечного микробиоценоза совместно с системной антибактериальной терапией.

В заключение в аспекте гипотезы «кишечник–мозг–кожа» необходимо отметить и важность соблюдения пациентом диетических рекомендаций [18, 21, 60]. Накопленные к сегодняшнему дню данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота, связанная с диетой «западного стиля» (молоко, другие молочные продукты, рафинированные углеводы, шоколад и насыщенные жиры), характеризуется более низким уровнем у пациентов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [61] и играет важную роль в развитии ряда болезненных состояний, таких как иммунные, метаболические и в том числе кожные заболевания [62–64]. Известно, что диеты с высоким содержанием жиров снижают уровень кишечных микробов и повышают концентрацию липополисахаридов, которые способствуют развитию системного воспаления за счет нарушения целостности эпителия толстой кишки и барьерной функции, уменьшения толщины слизистого слоя и увеличения секреции провоспалительных цитокинов [65–67].

Таким образом, при наличии теоретической коморбидности акне и нарушений кишечного микробиоценоза в реальной клинической практике эта связь не представляется столь очевидной и требует дальнейшего изучения механизмов и эффектов оральных пробиотиков при акне. В этой связи с учетом имеющихся сложностей в диагностике и коррекции нарушений кишечного микробиоценоза на сегодняшний день дерматологу не стоит ожидать «чуда» от

консультации гастроэнтерологом пациента с акне, если у него до начала лечения отсутствовали гастроэнтерологические симптомы и в дальнейшем в процессе лечения использовались системные антибиотики.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (5): 367–75. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5
- Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2018; 6 (154): 4–9. <https://www.nogr.org/jour/article/view/629/624> [Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 154 (6): 4–9. <https://www.nogr.org/jour/article/view/629/624> (in Russian).]
- Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амитолетин гуацил. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (2): 27–33. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.2.27-33 [Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amlolmetin guatsil. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (2): 27–33. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.2.27-33 (in Russian).]
- Трухан Д.И., Лебедев О.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменение органа зрения, кожи и слизистых оболочек при заболеваниях кишечника. Терапия. 2018; 2 (20): 34–40. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32706743> [Trukhan D.I., Lebedev O.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Change of the organ of vision, skin and mucosium shells in diseases of the intestine. *Therapy*. 2018; 2 (20): 34–40. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32706743> (in Russian).]
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. 2013. <http://www.minzdrav.ru/minzdrav/docs/akne.pdf> [Federal clinical guidelines for the management of patients with acne. 2013. <http://www.minzdrav.ru/minzdrav/docs/akne.pdf> (in Russian).]
- Акне. Клинические рекомендации 2016. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/akne_13842/ [Acne. Clinical guidelines 2016. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/akne_13842/ (in Russian).]
- Клинические рекомендации. Акне вульгарные. Проект. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020. <http://www.rodv.ru/events/274.html> [Clinical guidelines. Acne vulgaris. Project. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2020. <http://www.rodv.ru/events/274.html> (in Russian).]
- Nast A, Dréno B, Bettoli V et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 (8): 1261–8. DOI: 10.1111/jdv.13776
- Приказ от 11.12.2007 №750 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с акне». <http://docs.cntd.ru/document/902077901> [Order of 11.12.2007 №750 "On approval of the standard of medical care for patients with acne". <http://docs.cntd.ru/document/902077901> (in Russian).]
- Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis – back to the future? *Gut Pathog* 2011; 3 (1): 1. DOI: 10.1186/1757-4749-3-1
- Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2019; 161 (1): 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63 [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 161 (1): 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63 (in Russian).]
- Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И. и др. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019; 8 (4–5): 36–43. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05136 [Yudina Yu.V., Korsunsky A.A., Aminova A.I. et al. Gut microbiota as a separate body system. Evidence-based gastroenterology. 2019; 8 (4–5): 36–43. DOI: 10.17116/dokgastro2019804-05136 (in Russian).]
- Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9 (2): 42–55. DOI: 10.17116/dokgastro2020902142 [Kaybysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Human microbiome: age-related changes and functions. Evidence-based gastroenterology. 2020; 9 (2): 42–55. DOI: 10.17116/dokgastro2020902142 (in Russian).]
- Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (1): 18–24. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078 [Komarova O.N., Khavkin Anatoly I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (1): 18–24. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078 (in Russian).]
- Bowe W, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes* 2014; 5 (2): 185–99. DOI: 10.3920/BM2012.0060
- Forsythe P, Kunze W, Bienenstock J. Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC Med* 2016; 14: 58–72. DOI: 10.1186/s12916-016-0604-8
- Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr* 2016; 13: 43. DOI: 10.1186/s12970-016-0155-6
- Clark AK, Haas KN, Sivamani RK. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (5): 1070. DOI: 10.3390/ijms18051070
- Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clin Dermatol* 2018; 36 (3): 390–8. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.03.012
- Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol* 2018; 9: 1459. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01459
- Deng Y, Wang H, Zhou J et al. Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Derm Venereol* 2018; 98 (8): 783–90. DOI: 10.2340/00015555-2968
- Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2019; 8 (7): 987. DOI: 10.3390/jcm8070987
- Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R et al. Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2019; 67 (1): 1–18. DOI: 10.1007/s00005-018-0528-4
- Goodarzi A, Mozafarpour S, Bodaghabadi M, Mohamadi M. The potential of probiotics for treating acne vulgaris: A review of literature on acne and microbiota. *Dermatol Ther* 2020; 33 (3): e13279. DOI: 10.1111/dth.13279
- Lu CY, Hsieh MS, Wei KC et al. Gastrointestinal involvement of primary skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. DOI: 10.1111/jdv.16676
- Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55 (10): 1512–20. DOI: 10.1136/gut.2005.085373
- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 11: 799–809. DOI: 10.1038/nri2653
- Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: Is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (9): 1075–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.001
- Graziani C, Talocco C, De Sire R et al. Intestinal Permeability in Physiological and Pathological Conditions: Major Determinants and Assessment Modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (2): 795–810. DOI: 10.26355/eurrev_201901_1689
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016; 4: e1251384. DOI: 10.1080/21688370.2016.1251384
- Chang J, Leong RW, Wasinger VC et al. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology* 2017; 153: 723–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.056
- Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis* 2016; 1 (3): 135–45. DOI: 10.1159/000447252
- Eutamene H, Beaufrand C, Harkat C, Theodorou V. The role of mucoprotectants in the management of gastrointestinal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12 (1): 83–90. DOI: 10.1080/17474124.2018.1378573
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
- Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med* 2017; 6 (11). DOI: 10.3390/jcm6110099
- Demirbaş A, Elmas ÖF. The relationship between acne vulgaris and irritable bowel syndrome: A preliminary study. *J Cosmet Dermatol* 2020. DOI: 10.1111/jocd.13481
- Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (4): 814–21. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.04.050
- Kumar S, Mahajan BB, Kamra N. Future perspective of probiotics in dermatology: an old wine in new bottle. *Dermatol Online J* 2014; 20 (9): 13030/q18br333fc
- Fuchs-Tarlovsky V, Marquez-Barba MF, Sriram K. Probiotics in dermatologic practice. *Nutrition* 2016; 32 (3): 289–95. DOI: 10.1016/j.nut.2015.09.001
- Fabbrocini G, Bertona M, Picazo O et al. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes* 2016; 7 (5): 625–30. DOI: 10.3920/BM2016.0089
- Mottin VHM, Suyenaga ES. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2018; 57 (12): 1425–32. DOI: 10.1111/ijd.13972
- Trivedi MK, Bosanac SS, Sivamani RK, Larsen LN. Emerging Therapies for Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19 (4): 505–16. DOI: 10.1007/s40257-018-0345-x

43. Syzon OO, Dashko MO. Indicators of phagocytosis in women with acne during comprehensive treatment that included immunotherapy and probiotics. *Wiad Lek* 2018; 71 (1 Pt 2): 144–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602922/>
44. Rahmayani T, Putra IB, Jusuf NK. The Effect of Oral Probiotic on the Interleukin-10 Serum Levels of Acne Vulgaris. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7 (19): 3249–52. DOI: 10.3889/oamjms.2019.718
45. Yu Y, Dunaway S, Champer J et al. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol* 2020; 182 (1): 39–46. DOI: 10.1111/bjd.18088
46. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis* 2016; 1 (3): 135–45. DOI: 10.1159/000447252
47. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion* 2017; 95 (1): 22–8. DOI: 10.1159/000452356
48. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 55–62. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x
49. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2015; 5: 13–50. <https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korreksiya/viewer>
[Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P. et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 5: 13–50. <https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korreksiya/viewer> (in Russian).]
50. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2013. <https://www.razym.ru/nauchmed/vnutri/321103-truhan-d-bolezni-kishechnika-klinika-diagnostika-i-lechenie-uchebnoe-posobie.html>
[Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bowel diseases. Clinic, diagnosis and treatment. Saint Petersburg: SpecLit, 2013. <https://www.razym.ru/nauchmed/vnutri/321103-truhan-d-bolezni-kishechnika-klinika-diagnostika-i-lechenie-uchebnoe-posobie.html> (in Russian).]
51. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. https://lettercan.at.ua/news/differencialnyj_diagnoz_osnovnykh_gastroenterologicheskikh_sindromov_i_simptomov_trukhan_filimonov/2017-09-10-306
[Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms. Moscow: Prakticheskaja medicina. 2016. https://lettercan.at.ua/news/differencialnyj_diagnoz_osnovnykh_gastroenterologicheskikh_sindromov_i_simptomov_trukhan_filimonov/2017-09-10-306 (in Russian).]
52. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Иванова Д.С. Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Мед. совет*. 2018; 21: 110–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-110-116
[Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Ivanova D.S. Actual issues of diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 111–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-110-116 (in Russian).]
53. Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: A review. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 655–64.
54. Зайнуллина О.Н., Хисматуллина З.Р., Хайретдинова Т.Б. Коррекция дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры у больных с акне. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012; 1: 38–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22808777/>
[Zainullina O.N., Khismatullina Z.R., Khairetdinova T.B. Correction of dysbiotic intestinal microflora imbalance in patients with acne. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012; (1): 38–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22808777/> (in Russian).]
55. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66 (1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
56. Well D. Acne vulgaris: A review of causes and treatment options. *Nurse Pract* 2013; 38 (10): 22–31; quiz 32. DOI: 10.1097/01.NPR.0000434089.88606.70
57. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L et al. Quality of life measurement in acne. Position Paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes and Acne, Rosacea and Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 (2): 194–208. DOI: 10.1111/jdv.14585
58. Львов А.Н., Корнят М.С., Игошина А.В., Назаренко А.Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клин. дерматология и венерология*. 2019; 18 (2): 115–28. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115>
[Lvov A.N., Kornyat M.S., Igoshina A.V., Nazarenko A.R. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019; 18 (2): 115–28. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115> (in Russian).]
59. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg* 2013; 17 (2): 114–22. DOI: 10.2310/7750.2012.12026
60. Kucharska A, Szmurlo A, Sinska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33 (2): 81–6. DOI: 10.5114/ada.2016.59146
61. Shinohara K, Ohashi Y, Kawasumi K et al. Effect of apple intake on fecal microbiota and metabolites in humans. *Anaerobe* 2010; 16: 510–5. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2010.03.005
62. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol* 2015; 159: 122–7. DOI: 10.1016/j.clim.2015.05.014
63. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535: 56–64. DOI: 10.1038/nature18846
64. Song H, Yoo Y, Hwang J et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 852–60. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.021
65. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470–81. DOI: 10.2337/db07-1403
66. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N et al. Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut* 2014; 63: 116–24. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304119
67. Morales P, Fujio S, Navarrete P et al. Impact of dietary lipids on colonic function and microbiota: an experimental approach involving orlistatin-induced fat malabsorption in human volunteers. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7 (4): e161. DOI: 10.1038/ctg.2016.20

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Панникулиты в практике интерниста и дерматолога (лекция)

О.Н. Егорова[✉], Б.С. Белов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Москва, Россия
✉ onegorova@yandex.ru

Аннотация

Панникулиты представляют собой совокупность гетерогенных воспалительных заболеваний, протекающих с поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и имеющих общие клинические и патоморфологические признаки. Частота панникулитов в разных регионах мира широко варьирует и зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором рассматриваемой патологии. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют септальный и лобулярный панникулиты. Оба типа могут протекать с признаками васкулита и без такового. Клиническая картина панникулитов характеризуется уплотнениями разной окраски, сопровождающимися болью разнообразной интенсивности, с преимущественной локализацией на нижних конечностях. Изменения общепринятых лабораторных показателей при панникулитах носят неспецифический характер, как правило, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса. Гистоморфологическое исследование биоптатов кожи, подкожной жировой клетчатки и фасции является «золотым стандартом» диагностики заболевания, особенно лобулярных форм. В процессе обследования может возникнуть ряд вопросов, связанных с дифференциальным диагнозом вариантов панникулита. Лечение панникулитов окончательно не разработано и проводится в основном с учетом терапии основного заболевания.

Ключевые слова: панникулиты, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение.

Для цитирования: Егорова О.Н., Белов Б.С. Панникулиты в практике интерниста и дерматолога (лекция). Consilium Medicum. 2020 (22); 7: 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200288

Best Practice

Panniculitis in the practice of an internist and a dermatologist (a lecture)

Olga N. Egorova[✉], Boris S. Belov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
✉ onegorova@yandex.ru

Abstract

Panniculitis is a group of heterogeneous inflammatory diseases that involve subcutaneous adipose tissue (SAT) and have common clinical and pathomorphological signs. The rate of panniculitis varies widely in different regions of the world and depends on the prevalence of a particular disease, which is the etiological factor of the pathology discussed. According to the predominance of inflammatory changes in the connective tissue septa or fatty lobules, septal and lobular panniculitis are distinguished. Both types can occur with or without vasculitis. Clinically, panniculitis is characterized by indurations of different colors which are accompanied by varying intensity pain, with a predominant localization on the lower extremities. Changes in laboratory parameters in panniculitis are non-specific, reflecting the presence and severity of the inflammatory process. Histomorphological examination of biopsies of skin, subcutaneous adipose tissue and fascia is the "gold standard" for the diagnosis of the disease, especially lobular forms. During the examination, a number of questions related to the differential diagnosis of panniculitis variants may arise. Treatment of panniculitis has not been fully developed and consists mainly of the treatment for the underlying disease.

Key words: panniculitis, diagnosis, differential diagnosis, treatment.

For citation: Egorova O.N., Belov B.S. Panniculitis in the practice of an internist and a dermatologist (a lecture). Consilium Medicum. 2020 (22); 7: 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200288

В современных условиях панникулиты (Пн) рассматривают как совокупность гетерогенных воспалительных заболеваний, протекающих с поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и имеющих общие клинические и патоморфологические признаки [1–3]. Пн нередко представляют собой одну из наиболее сложных диагностических задач для интернистов, дерматологов и клиницистов других специальностей.

На сегодняшний день отсутствуют данные по частоте Пн в популяции в целом. Встречаемость в разных регионах мира широко варьирует и зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором рассматриваемой патологии в конкретной местности. Пн чаще наблюдаются у женщин в любом возрасте, но особенно часто в фертильном периоде – у 3–47% населения [2, 4, 5].

Термин «панникулит» впервые предложил J. Salin в 1911 г. Однако несколько ранее, в 1892 г., V. Pfeifer и A.H. Казем-Бек впервые описали распространенные узлы на лице, молочных железах, верхних и нижних конечностях, что сопровождалось прогрессирующей слабостью, лихорадкой, суставным синдромом и алопецией. В 1894 г. M. Rotmann наблюдал аналогичные изменения на нижних конечностях и груди без поражения внутренних органов. H. Christian в 1928 г. обра-

тил внимание на стойкую лихорадку при этой болезни. В 1936 г. I. Brill предложил новый термин – «болезнь Пфейфера–Вебера–Крисчена». Изменения ПЖК в виде узлов, возникающих на местах инъекций камфоры у больных тифом, впервые наблюдали в период гражданской войны А.И. Абрикосов и его сотрудники С.П. Шуенинов, С.В. Гольдберг. Позднее В.Г. Гаршин отмечал появление аналогичных узлов не только в местах инъекций масляных растворов камфоры, но и на отдаленных участках кожи. Дальнейшие наблюдения показали, что узлы возникают у больных спустя несколько месяцев и даже лет после перенесенного сыпного тифа и локализируются на участках кожи, не связанных с инъекциями. Эти опухолевидные узелковые разрастания грануляционной ткани, рассасывающей жир, G. Henschen и А.И. Абрикосов обозначили термином «олеогранулема». В дальнейшем А.И. Абрикосов разработал классификацию олеогранулем, которая почти полностью совпадает с классификациями Пн, появившимися позже [2, 4–7].

Единая концепция этиологии и патогенеза Пн в настоящее время отсутствует. Определенная роль отводится инфекционным факторам (вирусам, бактериям), травмам, приему лекарственных препаратов, иммуновоспалительным и аутовоспалительным заболеваниям [1, 2, 4, 5].

Клинико-морфологическая классификация Пн [2–5]			
Вид	Тип	Гистоморфологические особенности	Вариант
СПн	С васкулитом	Артерии	Кожный/системный узелковый полиартериит
		Вены	Поверхностный мигрирующий тромбофлебит, болезнь Бехчета
		Венулы	Лейкоцитокластический васкулит
	Без васкулита	Лимфоциты и плазмоциты	Склеродерма-Пн, липоидный некробиоз
		Гистиоциты	УЭ
Лобулярный Пн	С васкулитом	Артерии/вены	Подострый мигрирующий узелковый васкулит Вилановы–Пиньоля, индуративная эритема Базена
		Венулы	Лепрозная УЭ, феномен Люцио (диффузная лепроматозная лепра), нейтрофильный ЛПн, Пн при заболеваниях кишечника
	Гистиоциты	Склероз септ	Послелучевой Пн
		Кристаллы	Кристаллический гистиоцитоз, Пн при подагре, постстероидный Пн, неонатальный Пн
		Отсутствие кристаллов	Липодерматосклероз, травматический Пн, подкожный саркоид
		Цитофагоцитоз	Цитофагический гистиоцитарный Пн
	Нейтрофилы	Инородные тела	Искусственный Пн
		Бактерии, грибы, простейшие	Инфекционный Пн
		Нейтрофилы между пучками коллагена	Дефицит α 1-антитрипсина, синдром Свита
		Омыление адипоцитов	Панкреатический Пн
	Лимфоциты	Лимфоидные фолликулы и плазмоциты	Л-Пн, Пн при дерматомиозите и другие ревматологические заболевания
		Поверхностный и глубокий периваскулярный инфильтрат	Холодовой Пн
	Отсутствие воспалительных клеток	Игольчатые кристаллы в адипоцитах	Склерема новорожденных
		Кальцификация	Кальцификация, оксалоз
		Некроз в центре адипоцита	ИЛПн

Следует отметить, что до сих пор обсуждается **классификация Пн**. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют септальный (СПн) и лобулярный Пн. Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания (см. таблицу) [2–5, 8].

Клиническая картина Пн характеризуется уплотнениями, которые имеют разную окраску (от телесной до багрово-синюшной), сопровождаются болью разнообразной интенсивности при пальпации и в покое, преимущественно локализируются на нижних конечностях, реже – на верхних конечностях, туловище и лице. Для СПн типичен симптом «цветения синяка», уплотнения регрессируют без образования язв и рубцов. При лобулярном Пн узлы чаще множественные, возможно их слияние с формированием неровных конгломератов, которые рассасываются в течение нескольких недель, оставляя «блюдообразные» западения кожи вследствие атрофии ПЖК. Иногда узел вскрывается с выделением маслянисто-пенистой массы и формированием плохо заживающих изъязвлений и атрофических рубцов. Часто развитию Пн предшествуют лихорадка (до 41°C), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, по поводу чего пациент обращается к терапевту [1, 2, 4, 5, 7].

Успех в **диагностике Пн** зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, принимаемых лекарственных препаратах, фоновой патологии, а также адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических изменений.

Изменения общепринятых лабораторных показателей при Пн носят неспецифический характер, как правило, отражая

наличие и выраженность воспалительного процесса. Поэтому они большей частью позволяют судить только об активности болезни, а не о нозологической принадлежности.

Большое значение для верификации Пн имеет гистоморфологическое исследование, которое по сути представляет собой «золотой стандарт» диагностики заболевания, особенно лобулярных форм [3, 9, 10]. Принципиально важным является правильное проведение биопсии с соблюдением следующих требований: большой биоптат должен быть взят из свежего очага поражения, состоять из кожи, ПЖК и фасции, что позволяет выявить весь спектр гистологических проявлений заболевания. Различные варианты пункционной биопсии менее травматичны, но полученные мелкие фрагменты клетчатки и цитологический материал не позволяют установить правильный диагноз [10].

Возможно атипичное течение болезни со слабо выраженной кожной симптоматикой и отсутствием характерных морфологических признаков. В подобных случаях определенный диагноз устанавливают через несколько месяцев и даже лет.

Дифференциальная диагностика узловатых поражений ПЖК, особенно с локализацией на нижних конечностях, нередко представляется весьма затруднительной.

Одним из распространенных вариантов Пн, который относится к СПн без васкулита (см. таблицу), является **узловатая эритема (УЭ)** – неспецифический иммуновоспалительный синдром, возникающий в результате разных причин. Расовые и географические статистические данные по заболеванию варьируют по всему миру. УЭ встречается с частотой 1–5 случаев на 100 тыс. населения, она более характерна для женщин независимо от возраста [2, 4, 11].

Несмотря на то, что УЭ не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цель-

ной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинко-морфологического субстрата и терапии. Большинство литературных данных подтверждают участие реакции гиперчувствительности замедленного типа IV на многочисленные антигены-триггеры, включая инфекции, лекарства, злокачественные новообразования, беременность и другие сопутствующие заболевания. Следует отметить, что УЭ, обусловленная стрептококковой инфекцией, чаще встречается в детском и молодом возрасте, тогда как аллергическая реакция на лекарства, саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника, ревматологические заболевания и аутоиммунная патология являются основными этиологическими факторами у лиц более старшего возраста [4, 11, 12].

Поражение кожи протекает в виде болезненных мягких эритематозных узлов диаметром 1–5 см, локализующихся преимущественно на нижних конечностях, реже на верхних конечностях (рис. 1). Типичной для УЭ является цветовая динамика поражений кожи от бледно-красной до желто-зеленой окраски («цветение синяка») в зависимости от стадии процесса. При УЭ узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии или образования рубцов. Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями [4, 11, 12].

Другой представитель СПн без васкулита – **склеродерма-панникулит**, который является одним из вариантов локализованной склеродермии. Сообщается, что эта болезнь более распространена среди кавказоидов с ежегодным заболеванием 2,7 на 100 тыс. человек, преимущественно у женщин [13].

В возникновении склеродермы-Пн участвуют самые разные факторы: аутоиммунитет, генетическая предрасположенность (аллели HLA класса I и II) и экологические триггеры (инфекции, травмы, токсины, наркотики и радиация). Возникающий фиброз вторичен и обусловлен проникновением мононуклеарных клеток в дерму с последующим поражением кровеносных сосудов (особенно субэпидермальных). Ряд исследователей отмечают повышенную регуляцию молекул межклеточной адгезии 1-го типа и молекул адгезии сосудистых клеток в ответ на такие цитокины, как интерферон- γ , интерлейкин-1 и факторы некроза опухоли. Интерлейкин-4, продуцируемый CD4+ Th2-лимфоцитами, регулирует выработку трансформирующего фактора роста β (TGF- β). Фиброз индуцируется избыточной активностью трансформирующего фактора роста- β и интерлейкина-4 [14, 15], что влечет за собой поражение кожи, ПЖК (рис. 2) с распространением на фасции, мышцы и кости. Примерно у 20% пациентов могут развиваться артрит, увеит и судороги.

СПн с васкулитом встречается **при болезни Бехчета** – аутовоспалительной мультисистемной патологии. Заболевание чаще диагностируется в регионах, через которые проходил Великий шелковый путь, а именно в странах Средиземноморья, Центральной и Восточной Азии. Выявлена генетическая детерминанта с подтипом B51, особенно с аллелем B*5101, а также с Ha-Cw14 и Cw15 и геном MICA [16, 17].

Клиническая картина болезни Бехчета характеризуется язвами полости рта (>95% пациентов) и гениталий (60–90%), поражением кожи (псевдофолликулит/эритемоподобные изменения, 40–90%), глаз (увеит/васкулит сетчатки, 45–90%), суставов (артралгия/артрит/анкилозирующий спондилит, 11,6–93%), желудочно-кишечного тракта (диарея/кровоизлияние/перфорация, 4–38%), сосудов (венозный/артериальный тромбоз, аневризма, 2,2–50%) и центральной нервной системы (в основном менингоэнцефалит, 2,3–38,5%).

Эритемоподобные поражения являются довольно распространенным кожным проявлением, встречающимся почти у 30% пациентов с болезнью Бехчета [17]. Они характеризуются узловатыми эритематозно-отечными болезненными изменениями разных размеров на нижних и, реже, верхних конечностях без изъязвления (рис. 3). В отличие от

Рис. 1. УЭ при остром саркоидозе (синдром Лефгрена). Наблюдение авторов.



Рис. 2. Склеродерма-Пн (наблюдение авторов).



УЭ, при болезни Бехчета узелки более отечные и эритематозные, медленно регрессируют и часто рецидивируют [16]. Образования язв не наблюдается. При патоморфологическом исследовании узла выявляется септальный и/или смешанный Пн с нейтрофильным инфильтратом, в 40% случаев сочетающийся с поражением сосудов, вовлекающим артериолы и венулы, и развитием лейкоцитокластического васкулита [18].

Одним из типичных представителей ЛПн с васкулитом является **подострый мигрирующий узловатый васкулит Вилановы–Пиньоля**, который характеризуется появлением на коже нижних конечностей немногочисленных малоболезненных узловатых уплотнений. В течение 2–3 нед элементы увеличиваются в размере с выраженным склеродермоподобным углублением. Окраска неравномерная: по периферии – красная, в центре – с желтоватым оттенком. Изменения локализируются в основном в глубоких отделах дермы на границе с ПЖК и захватывают главным образом капилляры (гиподермальный капиллярит) без заметных изменений сосудов более крупного калибра. В капиллярах выявляется резко выраженная пролиферация эндотелия, приводящая к значительному сужению их просветов, а местами к полному стенозу. Вокруг сосудов отмечается выраженная воспалительная реакция с инфильтратами, состоящими из лимфоцитов с примесью нейтрофильных гранулоцитов и гистиоцитов [2, 4, 7].

К одной из разновидностей ЛПн без васкулита относится **липодерматосклероз** – дегенеративно-дистрофические изменения ПЖК, возникающие у женщин среднего возраста на фоне хронической венозной недостаточности. Заболевание характеризуется острым началом с развитием болезненных гиперемированных уплотнений на коже нижней трети голени (голеней), преимущественно на медиальной их поверхности. По мере прогрессирования склероза и атрофии ПЖК и перехода процесса в хроническую стадию в очаге поражения отмечаются гиперпигментация, индурация кожи вплоть до формирования деревянистой плотности с четкой демаркационной линией (рис. 4). Указанное приводит к характерной деформации нижней трети голени по типу «бокала» (см. рис. 4). В дальнейшем при отсутствии лечения венозной патологии формируются трофические язвы [2, 5, 19]. Полагают, что при наличии характерной клинической картины болезни проведение биопсии не является обязательной по причине плохого заживления кожи и возможного изъязвления в месте взятия образца для гистологического исследования [5, 19].

Заболеваемость **панкреатическим Пн** составляет 2–3% [2, 5, 20]. Патология встречается преимущественно у мужчин в возрасте 40–60 лет с хроническим алкоголизмом,

Рис. 3: а – эритемоподобные поражения при болезни Бехчета (→); б – афта слизистой оболочки полости рта (→). Наблюдение авторов.



Рис. 4. Липодерматосклероз, симптом «бокала» (→). Наблюдение авторов.



Рис. 5. Панкреатический Пн (наблюдение авторов).



дебютом новообразований, псевдокистами и/или свищами сосудов поджелудочной железы [21, 22]. Впервые панкреатический Пн описан в 1883 г. австрийским патологоанатомом Н. Chiari [23].

Панкреатический Пн характеризуется триадой синдромов: панкреатит, Пн и полиартрит, совокупность которых в литературе обозначают как панкреатит- Пн -полиартрит-синдром (ППП-синдром) [20, 21]. Значительно реже можно встретить сочетание поражения поджелудочной железы, ПЖК, суставов и полисерозита, что характеризует клиническую картину ПППП-синдрома [24]. Смертность от ППП/ЛППП-синдрома, связанного с острым и хроническим панкреатитом, составляет приблизительно 24–40%, в то время как смертность от рака поджелудочной железы – 74% [20, 21, 24]. Раннее выявление взаимосвязи между заболеванием поджелудочной железы, Пн и артритом имеет решающее значение для прогноза заболевания.

Клиническая картина Пн при ППП/ЛППП-синдроме характеризуется эритематозными красно-коричневыми, нередко болезненными уплотнениями (0,5–5 см) на нижних конечностях, которые могут распространяться на туловище при прогрессировании заболевания (рис. 5). При изъязвлении уплотнения выделяется стерильное маслянистое вязкое содержимое коричневого цвета [20, 21, 24]. Суставной синдром как бы «преследует» Пн симметричным полиартритом (реже моноартритом) с вовлечением голеностопных, коленных, локтевых, плечевых и мелких суставов кистей [20].

Синдром Свита является редким рецидивирующим вариантом нейтрофильного ЛПн. Средний возраст пациентов – 56 лет. Женщины заболевают чаще мужчин в соотношении 5:4 [25, 26]. Ряд авторов связывают развитие этого состояния с миелодиспластическим синдромом, острым миелогенным лейкозом, множественной миеломой, карциномой молочной железы, инфекциями (сальмонелла), аллергической реакцией на лекарственные препараты [25–27]. Нередко установить причину развития синдрома Свита не представляется возможным.

Заболевание дебютирует с появления ярко-красных папул диаметром 2–8 мм на коже рук, груди, шеи и головы, сопровождается лихорадкой (до 40°C) и артралгиями. Через 7–10 дней папулы сливаются в болезненные эритематозные узлы и бляшки неправильной формы диаметром до 7 см, иногда с развитием кожного зуда средней интенсивности. В редких случаях множественные папулы возникают сразу по всей поверхности тела, что свидетельствует о генерализованной форме синдрома Свита. Большинство поражений регрессирует в течение короткого времени, оставляя гиперпигментацию или атрофические рубцы [25–27].

Люпус-панникулит (Л-Пн), или красная волчанка глубокая, впервые описанная М. Кароси в 1883 г., отличается от

большинства других разновидностей Л-Пн без васкулита преобладанием лимфоцитов. Л-Пн ассоциируется с торпидным течением системной красной волчанки (СКВ) [28]. Заболевание вдвое чаще встречается у женщин, преимущественно в возрасте 40 лет. Л-Пн характеризуется глубокими подкожными узлами или бляшками, нередко болезненными, сопровождающимися изъязвлением. Уплотнения располагаются на верхних конечностях, туловище, ягодичной области, иногда на голове, лице и шее (рис. 6) [29, 30]. Поражение нижних конечностей обычно не характерно и может служить дифференциально-диагностическим признаком при разграничении с другими вариантами Пн. Описаны атипичные локализации узлов в области молочных желез («волчаночный мастит»), щитовидной железы и периферической области [31]. Л-Пн характеризуется рецидивирующим течением, воспалительный процесс нередко завершается образованием атрофических рубцов. Л-Пн включен в современные диагностические критерии СКВ (индекс повреждения, разработанный Международным сообществом клиник СКВ 2012 г.). Большое значение в диагностике Л-Пн имеют характерные для СКВ результаты лабораторных исследований [32].

Наиболее ярким представителем лобулярного Пн является **идиопатический лобулярный Пн (ИЛПн)**, или болезнь Пфейфера–Вебера–Крисчена – редкое малоизученное заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани. В отечественной литературе ИЛПн впервые описан Ю.В. Постновым и Л.Н. Николаевой (1961 г.). Наибольшее число наблюдений (60 больных) в нашей стране принадлежит Е.В. Вербенко, которая выделила основные три клинические формы заболевания: узловатую, бляшечную и инфильтративную [1]. В последние годы представлено около 230 случаев ИЛПн в мировой литературе и 82 – в отечественной.

Заболевание характеризуется быстрым развитием ограниченных подкожных узлов, расположенных в ПЖК на разной глубине, как правило, множественных, с преимущественной локализацией на нижних и верхних конечностях, реже на груди, животе. Обычно в течение нескольких недель узлы рассасываются, оставляя бляшкообразные западения кожи вследствие развития атрофии ПЖК, в которой иногда откладываются соли кальция.

Клиническая симптоматика зависит от формы ИЛПн [1, 33]. Так, при узловатой форме узлы четко отграничены от окружающей ткани, их окраска в зависимости от глубины залегания варьирует от цвета нормальной кожи до ярко-розовой, а диаметр уплотнения колеблется от нескольких миллиметров до 5 см и более. Бляшечная разновидность является результатом слияния отдельных узлов в плотное эластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним варьирует от

Рис. 6. Л-Пн (наблюдение авторов).



Рис. 7. ИЛПн, инфильтративная форма (наблюдение авторов).



розового до синюшно-багрового. Инфильтративная форма характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета, вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы [1, 2, 5, 33]. Больным с этой клинической формой ИЛПн часто диагностируют «абсцесс» или «флегмону», хотя при вскрытии очагов гнойное содержимое не получают (рис. 7). При системном варианте заболевания в патологический процесс вовлекается ПЖК забрюшинной области и сальника (мезентериальная форма), выявляются гепатоспленомегалия, панкреатит, нефропатия, что не всегда сопровождается кожной симптоматикой. Длительность болезни варьирует от нескольких недель до нескольких лет. Течение может быть доброкачественным и ограничивается только кожными проявлениями.

Современная клиническая практика (в том числе наш собственный опыт) свидетельствует о том, что у пациента с описанной клинической симптоматикой ЛПн бывает невозможно установить причину болезни даже с применением всех доступных методов исследования [33]. В то же время не подлежит сомнению факт, что разработка и внедрение новых высокотехнологичных методик обследования больных позволят в будущем верифицировать причину ИЛПн значительно чаще, чем в настоящее время.

Лечение

Лечение Пн окончательно не разработано и проводится в основном с учетом терапии основного заболевания. Основные цели терапии Пн – уменьшение выраженности симптомов и предотвращение или замедление прогрессирования болезни с последующим достижением ремиссии. Большинство лекарственных средств, которые применяются в ревматологии для лечения системных воспалительных заболеваний, эффективны и при многих вариантах Пн за исключением инфильтративной формы ИЛПн [33, 34].

В настоящее время в терапии Пн (преимущественно СПн) успешно применяется гидроксихлорохин, который рассматривается как препарат первой линии [2, 4, 5]. При отсутствии эффекта необходимо назначение нестероидных противовоспалительных препаратов и/или глюкокортикоидов в малых дозах, в частности при узловой форме и хроническом течении заболевания. В XX в. при СПн и узловой форме лобулярного Пн подострого и хронического течения использовали антибактериальные препараты преимущественно пенициллинового и тетрациклинового ряда [35]. В настоящее время в литературе практически не обсуждается терапия этими средствами, поскольку при отсутствии инфекции в качестве этиологического агента их применение не влияет на течение Пн. При единичных узлах хороший терапевтический эффект (без развития атрофии ПЖК) отме-

чается от введения глюкокортикоидов методом обкалывания очагов поражения. Курсовые дозы глюкокортикоидов при этом методе лечения значительно уменьшаются по сравнению с пероральным применением препаратов [35]. При лобулярном Пн перечисленные препараты в умеренных дозах не подавляют полностью воспалительный процесс в ПЖК, особенно при подостром и остром течении заболевания. В ряде публикаций сообщается об успешном применении глюкокортикоидов и различных цитостатических препаратов – циклофосфана, метотрексата, азатиоприна, циклоспорина А и микофенолата мофетила, а также колхицина [1, 2, 5, 33, 36, 37]. Имеются данные, свидетельствующие об успешном применении генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α [36, 37]. Несомненно, необходимо дальнейшее изучение эффективности и переносимости указанных препаратов у данной категории больных.

В заключение необходимо подчеркнуть, что Пн представляют собой мультидисциплинарную проблему и могут встретиться в практике клиницистов разных специальностей (интернистов, дерматологов, хирургов, гинекологов, инфекционистов и др.). Многообразие форм и вариантов течения Пн требует проведения тщательного опроса и всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больного с целью верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования (AAAA-A20-120040190012-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Вербенко Е.В. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение спонтанного панникулита. Методические рекомендации для врачей. Под ред. Е.В. Вербенко. М., 1975; с. 3–36. [Verbenko E.V. Clinical presentation, differential diagnosis and treatment of spontaneous panniculitis. Methodical recommendations for doctors. Ed. E.V. Verbenko. Moscow, 1975; p. 3–36 (in Russian).]

2. Wick MR. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34 (3): 261–72. DOI: 10.1053/j.semdp.2016.12.004
3. Caputo V, Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermatologic diseases. *G Ital Dermatol Venereol* 2018; 153 (2): 194–207. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05845-X
4. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (2): 163–83. DOI: 10.1067/mjd.2001.114736
5. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (3): 325–61. DOI: 10.1067/mjd.2001.114735
6. Хабиф ТП. Кожные болезни. Диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2016. [Hebif TP. Skin diseases. Diagnostics and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian).]
7. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol* 2000; 22 (6): 530–49. DOI: 10.1097/00000372-200012000-00009
8. Mar Llamas Velasco, Yosmar Carolina Pérez-González, Werner Kempf et al. Clues in histopathological diagnosis of panniculitis. *Am J Dermatopathol* 2018; 40 (3): 155–67. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000985
9. Velter C, Lipsker D. Cutaneous panniculitis. *Rev Med Interne* 2016; 37 (11): 743–50. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.05.008
10. Раденска-Лоповок С.Г., Егорова О.Н., Белов Б.С. и др. Идиопатический лобулярный панникулит: клинико-морфологические корреляции. *Архив патологии.* 2019; 81 (3): 37–44. DOI: 10.17116/patol20198103137 [Radenska-Lopovok S.G., Egorova O.N., Belov B.S. et al. Idiopathic lobular panniculitis: clinical-morphological correlations. *Arkhiv patologii.* 2019; 81 (3): 37–44. DOI: 10.17116/patol20198103137 (in Russian).]
11. Caputo V, Rongioletti F. Erythema nodosum. Part of the series encyclopedia of Pathology. Milan: Springer, 2016; p. 110–2.
12. Егорова О.Н., Белов Б.С. Узловатая эритема: вопросы диагностики. *Врач.* 2019; 2: 75–9. DOI: 10.29296/25877305-2019-02-14 [Egorova O.N., Belov B.S. Uzlovataia eritema: voprosy diagnostiki. *Vrach.* 2019; 2: 75–9. DOI: 10.29296/25877305-2019-02-14 (in Russian).]
13. Peterson LS, Nelson AM, Su WP et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993. *J Rheumatol* 1997; 24: 73–80.
14. Badaea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatol* 2009; 48: 213–21. DOI: 10.1093/rheumatology/ken405
15. Zulian F, Vallongo C, Woo P et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2873–81. DOI: 10.1002/art.21264
16. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H. et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. *Clin Immunol* 2017; 13: 57–65. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1205486
17. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция). *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (1): 52–8. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1202 [Alekbérova Z.S. Bolezn' Bekhçeta (lekcija). *Nauchno-prakticheskaia revmatologija.* 2013; 51 (1): 52–8. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1202 (in Russian).]
18. Gündüz Ö. Histopathological evaluation of Behçet's disease and identification of new skin. *Patholog Res Int* 2012; 2012: 209316. DOI: 10.1155/2012/209316
19. Suehiro K, Morikage N, Harada T et al. Compression therapy using bandages successfully manages acute or subacute lipodermatosclerosis. *Ann Vasc Dis* 2019; 12 (1): 77–9. DOI: 10.3400/avd.cr.18-00135
20. Graham PM, Altman DA, Gildenberg SR. Panniculitis, pancreatitis, and polyarthritis: a rare clinical syndrome. *Cutis* 2018; 101: E34–E37.
21. Kim EJ, Park MS, Son HG et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis syndrome simulating cellulitis and gouty arthritis. *Korean J Gastroenterol* 2019; 74 (3): 175–82. DOI: 10.4166/kjg.2019.74.3.175
22. De Frutos Rosa D, Espinosa Taranilla L, González de Canales de Simón P et al. Pancreatic panniculitis as a presentation symptom of acinar cell carcinoma. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110 (6): 448–50. DOI: 10.17235/reed.2018.5203/2017
23. Chiari H. Über die sogenannte fettnekrose. *Prag Med Wochenschr* 1883; 8: 255–6.
24. Jo S, Song S. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis syndrome caused by pancreatic pseudocyst: A case report. *World J Clin Cases* 2019; 7 (18): 2808–14. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i18.2808
25. Guhl G, Garcia-Diez A. Subcutaneous sweet syndrome. *Dermatol Clin* 2008; 26: 541–51. DOI: 10.1016/j.det.2008.06.003
26. Zheng S, Li S, Tang S et al. Insights into the characteristics of Sweet syndrome in patients with and without hematologic malignancy. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 20. DOI: 10.3389/fmed.2020.00020
27. Heath MS, Ortega-Loayza AG. Insights into the pathogenesis of Sweet's. *Front Immunol* 2019; 10: 414. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00414
28. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г. Паникулиты в современной ревматологической клинике: собственные данные. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 33–8. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/34583> [Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G. Panniculitis in a modern rheumatological clinic: own data. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (5): 33–8. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/34583> (in Russian).]
29. Prieto-Torres L, Alegria-Landa V, Morales-Moya AL et al. Lupus panniculitis refractory to multiple therapies treated successfully with rituximab: A case report and literature review. *Australasian J Dermatol* 2018; 59 (2): 159–60. DOI: 10.1111/ajd.12685
30. Espirito Santo J, Gomes MF, Gomes MJ et al. Intravenous immunoglobulin in lupus panniculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38 (2–3): 307–18. DOI: 10.1007/s12016-009-8162-x
31. Fraga J, Garcia-Diez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin* 2008; 26 (4): 453–63. DOI: 10.1016/j.det.2008.06.002
32. Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Rheumatology: clinical guidelines. Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
33. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г. Идиопатический лобулярный панникулит как общеклиническая проблема. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 49–53. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000187 [Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G. Idiopathic lobular panniculitis as a general clinical problem. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 49–53. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000187 (in Russian).]
34. Moulounguet I. Lipoatrophic panniculitis in adults: treatment with hydroxychloroquine. *Ann Dermatol Vénéréol* 2011; 138 (10): 681–5. DOI: 10.1016/j.annder.2011.05.017
35. Кулага В.В., Романенко И.М. Лечение заболеваний кожи. Киев: Здоровье, 1988; с. 59–60. [Kulaga V.V., Romanenko I.M. Treatment of skin diseases. Kiev: Health, 1988; p. 59–60 (in Russian).]
36. Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies. *Scand J Rheumatol* 2009; 38 (4): 311–6. DOI: 10.1007/s10227-005-0110-7
37. Miranda-Bautista J, Fernández-Simón A, Pérez-Sánchez I, Menchén L. Weber-Christian disease with ileocolonic involvement successfully treated with infliximab. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (17): 5417–20. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5417

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Егорова Ольга Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: onegorova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4846-5531

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук, зав. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-7091-2054

Olga N. Egorova – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: onegorova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4846-5531

Boris S. Belov – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020

Тема сифилиса в художественной литературе XVI–XX вв.

И.Ю. Голоусенко[✉], К.И. МедведевФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]igor_golousenko5@mail.ru**Аннотация**

До начала XX в. сифилис был довольно распространенным заболеванием, что нашло яркое, запоминающееся отражение в художественной литературе тех времен. Этот факт сыграл большую роль в распространении знаний о последствиях этого заболевания среди читающей публики, так как специальная медицинская литература доступна лишь небольшой прослойке населения, преимущественно вооруженной специальным образованием.

Ключевые слова: сифилис, последствия инфекции, художественная литература.

Для цитирования: Голоусенко И.Ю., Медведев К.И. Тема сифилиса в художественной литературе XVI–XX вв. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 84–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200326

History of Medicine

The theme of syphilis in fiction XVI–XX centuries

Igor Yu. Golousenko[✉], Kirill I. MedvedevYevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
[✉]igor_golousenko5@mail.ru**Abstract**

Until the beginning of the XX century, syphilis was a fairly common disease, which found a bright, memorable reflection in the fiction of those times. This fact has played a great role in spreading knowledge about the consequences of this disease among the reading public, since special medical literature is available only to a small segment of the population, mainly armed with special education.

Key words: syphilis, consequence of infection, fiction.

For citation: Golousenko I.Yu., Medvedev K.I. The theme of syphilis in fiction XVI–XX centuries. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 84–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200326

Во все времена лучшие врачи посвящали свою жизнь борьбе с сифилисом. Еще основоположник научной сифилидологии А. Фурнье понимал, что как бы популярно ни излагать перед широкой публикой научные истины, как бы красочно, интересно и увлекательно ни говорить, это не может сравниться с тем впечатлением, которое остается после чтения художественного произведения.

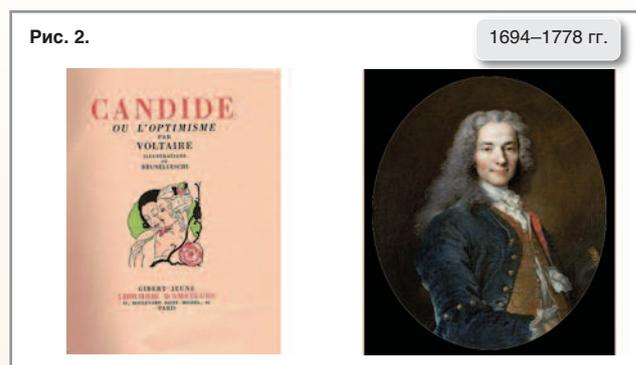
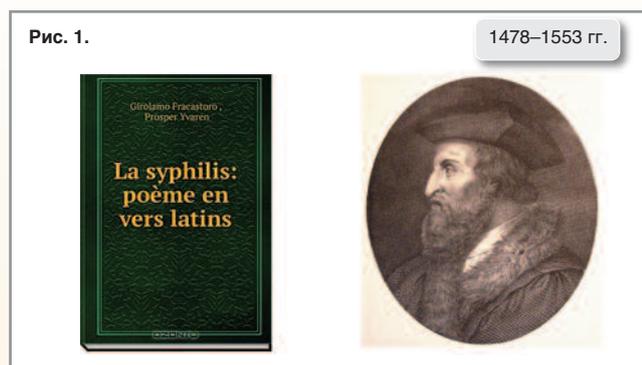
Так, сифилис получил свое название от поэмы Д. Фракасторо «Сифилис, или О галльской болезни» (1530 г.). Поэма повествует о том, как пастух по имени Сифилус разгневал богов Олимпа и был наказан ими ужасной болезнью, поразившей все его тело сыпью, бубонами и язвами: «Жил-был в древние времена пастух по имени Сифилус, который отвергал женскую любовь и ласку и знал лишь одну страсть к животным. Пренебрежительное отношение пастуха к женской красоте не могло не вызвать к нему гнева со стороны Венеры, богини красоты, и в наказание она поразила его тяжким недугом». Также в произведении имеются определенные указания на способы лечения сифилиса ртутью, серой и гваяковым корнем, тут же содержатся и намеки на то, что сифилис был занесен в Европу из Америки матросами Колумба [1] (рис. 1).

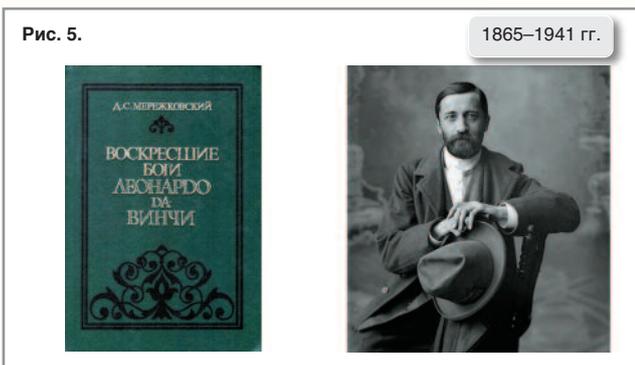
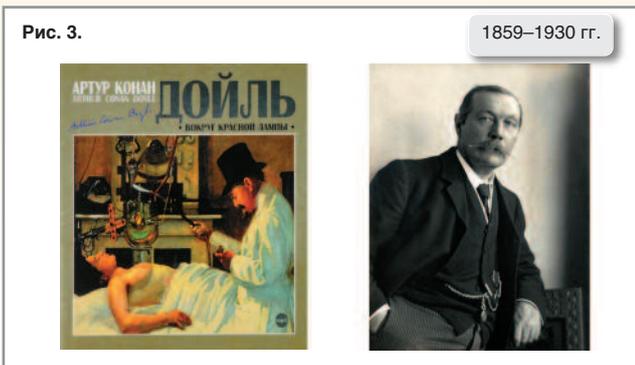
Франсуа-Мари Аруэ, он же Вольтер, в своей знаменитой сатире «Кандид, или Оптимизм» (1759 г.) дает замечательное описание больного с третичной формой сифилиса:

«Кандид, гуляя однажды по улице, встретил нищего, покрытого гнойными язвами, с безжизненными глазами, кривым ртом, изъязвленным носом, черными зубами, глухим голосом, измученного жестоким кашлем, от которого он каждый час выплевывал по зубу. На вопрос, что привело его в такое жалкое состояние, Панглос не без гордости отвечает – любовь...» [2] (рис. 2).

У английского писателя А. Конан Дойла в сборнике рассказов «Вокруг красной лампы» (1894 г.) есть три рассказа, которые затрагивают вопрос о сифилисе. Наиболее сильное впечатление оставляет первый из них, «За грехи отцов», в котором рассказывается о молодом человеке, который накануне своего вступления в брак узнает, что болен наследственным сифилисом: «Но где же справедливость, доктор? Если бы я был таким же порочным человеком, как мой дед, тогда это было бы понятно, но я вышел не в него, а в своего отца. В чем была моя вина? Разве в том, что я родился на свет? И вот я уничтожен, втоптан в грязь в тот самый момент, когда жизнь казалась мне такой прекрасной. Мы говорим о грехах отцов. Как же велик тогда грех самого Создателя!»

Из второго короткого рассказа «У камина» можно получить представление о симптомах прогрессивного паралича. Наконец, в третьем рассказе, называемом «Из впечатлений врача», хорошо описаны симптомы спинной сухотки [3] (рис. 3).





При чтении этих замечательных рассказов невольно вспоминается повесть М. Горького «Трое» (1900 г.). Там Павел любит проститутку Веру и кое-как мирится с сознанием, что принадлежит она не только ему, но и всякому, кто платит ей за любовь. Но, когда кто-то заражает ее венерической болезнью, которую она, еще не зная о том, что больна, передает в свою очередь Павлу, он зажигается ненавистью к ней.

М. Горький вновь поднимает эту тему в рассказе «Страсти-мордасти» (1913 г.), где профессионально, с присущим писателю мастерством описывается картина третичного сифилиса: «Переносье провалилось, остаток носа торчит пуговкой, вверх, верхняя губа, подтянутая шрамом, обнажает мелкие зубы, ее маленькое пухлое лицо улыбается отталкивающей улыбкой» [4, 5] (рис. 4).

В романе Д.С. Мережковского «Воскресшие боги. Леонардо да Винчи» (1901 г.) есть характерное место:

«Монсиньор, – обратился к врачу герцогский астролог Вальгулио, – правда ли, будто эта болезнь передается через воздух?»

Врач сомнительно пожал плечами.

– Конечно, через воздух! – подтвердил Макиавелли с лукавой усмешкой. – Как же иначе могла бы она распространиться не только в мужских, но и в женских обителях?»

Эта характерная сценка не лишена исторической правды. Когда сифилис впервые получил эпидемическое распространение в Италии (1495 г.) и стал быстро распространяться по соседним странам, он не щадил ни возраста, ни

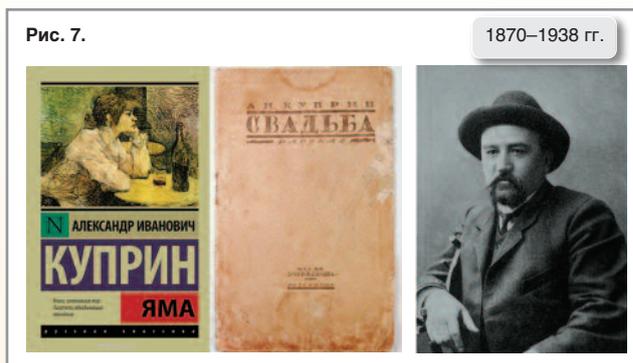
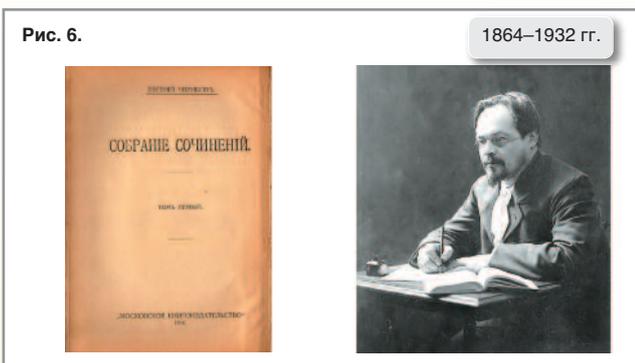
пола. Не зная, как его лечить, устраивали молебны, крестные ходы, сжигали еретиков. И только спустя несколько лет стали догадываться, что болезнь является результатом любовных утех [6] (рис. 5).

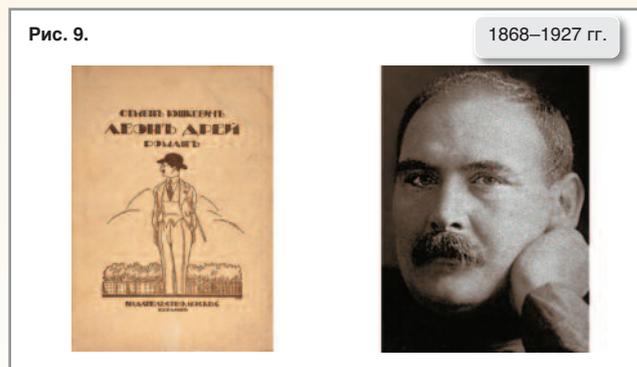
В рассказе Е.Н. Чирикова «Танино счастье» (1903 г.) можно узнать об истории любви между проституткой Таней и обычным банщиком Никифором: «Однажды у самых дверей кто-то робко окликнул Никифора по имени и отчеству. Еле-еле узнал он Таню. Она была худая и бледная, и все лицо ее было покрыто красными точками; глаза смотрели тускло, и не было в ней прежней радости жизни» [7] (рис. 6).

Во времена Куприна среди военных сифилис был распространен в большей степени, чем среди остального населения. Сразу вспоминается произведение автора «Свадьба» (1908 г.). Там офицер Штейн, страдающий третичной формой сифилиса, возмущается несправедливостью и даже подлостью командира полка, который посоветовал ему или серьезно лечиться, или уходить из полка: «Весь полк болен этой же самой болезнью, – говорили однополчане. – Разве Штейн виноват, что она бросилась ему именно в лицо, а не в ноги или на мозг, как другим? Это свинство! В третичном периоде болезнь вовсе не заразительна – это всякий дурак знает. А службу он несет не хуже любого другого в полку». [8].

Все знают яркое и смелое произведение А.И. Куприна «Яма» (1909 г.), в котором одна из проституток, Женя, заболела сифилисом. Это открытие производит на нее гнетущее впечатление и приводит ее к мысли умереть. Прежде чем покончить с собой, она хочет сначала насладиться мястью, передав свою болезнь мужчинам: «Нет, Коля, не только нос! Человек заболевает весь: заболевают его кости, жилы, мозги... Человек гниет десять, двадцать, тридцать лет. Каждую секунду его может разбить паралич, так, что правая половина, правая рука, правая нога умирают, живет не человек, а какая-то половинка. Получеловек-полутруп... У сифилитиков дети рождаются уродами, недоносками, чахоточными, идиотами... Вот, Коля, что собой представляет эта болезнь» [9] (рис. 7).

На жесткость и несправедливость людей, отшатывающихся от больного сифилисом, как от чумного или прокаженного, жалуется и отверженная некогда очень известная





артистка Матузова в романе А.В. Амфитеатрова «Десяти-десятники» (1909 г.).

В одном маленьком провинциальном городишке какой-то поклонник заразил ее сифилисом: «Товарищи едва здороваются, прикоснуться боятся, репетируют со мной в перчатках, нарочно чтобы мне презрение свое показать. Словно я одна? Разве я не знаю, что половина их больна не хуже меня, да не пойманы, не воры... Вы не бойтесь, что я вас за руку взяла. Ведь то давно было. Большие не опасно. Гумозная форма. Вы знаете? – это значит, что женщина где-то внутри гниет и погибает, как яблоко от червяка...» [10] (рис. 8).

Произведение С.С. Юшкевича «Леон Дрей» (1911 г.) хорошо рассказывает о похождениях легкомысленного донжуана, соблазнителя честных девиц, состоящего на содержании «порядочных семейных дам», от одной из которых он и получает свое заболевание: «Прежде чем лечить, Леон стал осматривать свое тело, не вскочил ли прыщик какой-нибудь, и вдруг вздрогнул. Он почувствовал отчаянный холод. Как будто длинная игла пронзила его сердце, раз, другой... "Нос упадет", – пронеслось у него в голове, и он с ужасом схватился за нос, на месте ле он. И снова длинная и отравленная игла мучительно возлилась в его сердце. "Пулю в лоб! Сейчас!" – мысленно кричал он через минуту» [11] (рис. 9).

Заключение

В заключение хотелось бы сказать, что до начала XX в. сифилис был довольно распространенным заболеванием. И, хотя в художественной литературе мало уделялось внимания этой «неприличной» теме, совершенно обойти ее она не могла. Слишком большое место в жизни отдельной личности и целого общества занимала эта проблема. Кроме указанных в статье авторов ярко отразили эту непростую

тему такие писатели, как Г. Флобер («Бувар и Пекюше», 1881), Г. Ибсен («Привидения», 1881), Ги де Мопассан («Койка №29», 1885), И. Зангвиль («Мечтатели гетто», 1898), Л. Андреев («В тумане», 1902), В. Маргерит («Проститутка», 1907).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Fracastoro G. Syphilidis, sive Morbi Gallici, 1530.
2. Arouet FM. Candide, ou l'Optimisme, 1759.
3. Дойл А.К. Вокруг красной лампы (записки врача). Сб. Лондон: Methnen, 1894. [Doyle A.K. Around the red lamp (doctor's notes). Collector. London: Methuen, 1894 (in Russian).]
4. Горький М. Трое. Жизнь; 1900–1901. [Gorky M. Three. St. Petersburg: Zhizn Magazine; 1900–1901 (in Russian).]
5. Горький М. Страсти-мордасти. Цикл «По Руси». Современник. 1913. [Gorky M. Passions-mordasti. Cycle "In Russia". Magazine "Sovremennik". 1913 (in Russian).]
6. Мережковский Д.С. Воскрешение боги. Леонардо да Винчи. Trajectory, 1901. [Merezhkovsky D.S. Resurrected gods. Leonardo da Vinci. Trajectory, 1901 (in Russian).]
7. Чириков Е.Н. Танино счастье. Рассказы в 3 т. Т. 3. СПб.: Знание, 1903. [Chirikov E.N. Tanya's happiness. Stories in 3 vol. Vol. 3. Saint Petersburg: Knowledge, 1903 (in Russian).]
8. Куприн А.И. Свадьба. Сб. Зарницы. СПб.: Изд. З.И. Гржебина, 1908. [Kuprin, A.I. The Wedding. A Collection of "Summer Lightning". Saint Petersburg: Ed. Z.I. Grzheбина; 1908 (in Russian).]
9. Куприн А.И. Яма. Сб. Земля. М., 1909. [Kuprin A.I. The Pit. Collection "Earth". Moscow, 1909 (in Russian).]
10. Амфитеатров А.В. Десяти-десятники. СПб.: Прометей, 1910. [Amfiteatrov A.V. The Nineties (Novel). Saint Petersburg: Prometheus, 1910 (in Russian).]
11. Юшкевич С.С. Леон Дрей. СПб.: Жизнь. Знание, 1911. [Yushkevich S.S. Leon Drey (A Novel). Saint Petersburg: Life. Knowledge, 1911 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Голоусенко Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: igor_golousenko5@mail.ru

Медведев Кирилл Игоревич – студент 4-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Igor Yu. Golousenko – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: igor_golousenko5@mail.ru

Kirill I. Medvedev – Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

22-24 октября 2020

Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов

Санкт-Петербург, с трансляцией в режиме реального времени

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского (отделение Российского общества дерматовенерологов и косметологов)
- ОО «Человек и его здоровье»
- Технический организатор: ООО «Ай Си Эс»

УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ СЛУШАТЕЛЯ БЕСПЛАТНОЕ, РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА.
ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: WWW.CONGRESS-PH.RU

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Дерматовенерология: инновации и перспективы диагностики и терапии
- Микология: что нового для дерматовенерологов и дерматокосметологов
- Инфекции в дерматовенерологии
- Неврологические аспекты в дерматокосметологии и дерматовенерологии
- Возрастные изменения кожи, проблемы преждевременного старения кожи
- Дерматозы в детском и пожилом возрасте
- Наследственные заболевания в дерматологии
- Кожные проявления заболеваний обмена веществ
- Косметология: практические решения актуальных задач
- Трихология
- Современные лазерные технологии
- Аппаратная косметология
- Инъекционные методики
- Реабилитация в косметологии
- Конкурс редких клинических случаев
- Семинар по дерматоонкологии
- Секционное заседание по генетике



Подробная информация:
www.congress-ph.ru

(812)677-31-56
(812)677-31-16
welcome@congress-ph.ru

ЛАМИЗИЛ
Уно



ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКА СТОПЫ ВСЕГО ЗА 1 ПРИМЕНЕНИЕ!¹

**ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ:
ВЫСВОБОЖДЕНИЕ АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА
(ТЕРБИНАФИНА) В КОЖЕ СТОПЫ В ТЕЧЕНИЕ**

13 ДНЕЙ¹



Реклама



АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», Российская Федерация,
123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, помещение III,
комната 9, эт. 6. Тел.: 8 495 777 98 50

Товарный знак принадлежит или используется
Группой Компаний ГлаксосмитКляйн
PM-RU-LAM-20-00002

1. Инструкция по медицинскому применению препарата
Ламизил Уно РУ ЛСР-003583/07 от 06.11.2007
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ
СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Лечение
грибка стопы за
одно применение