

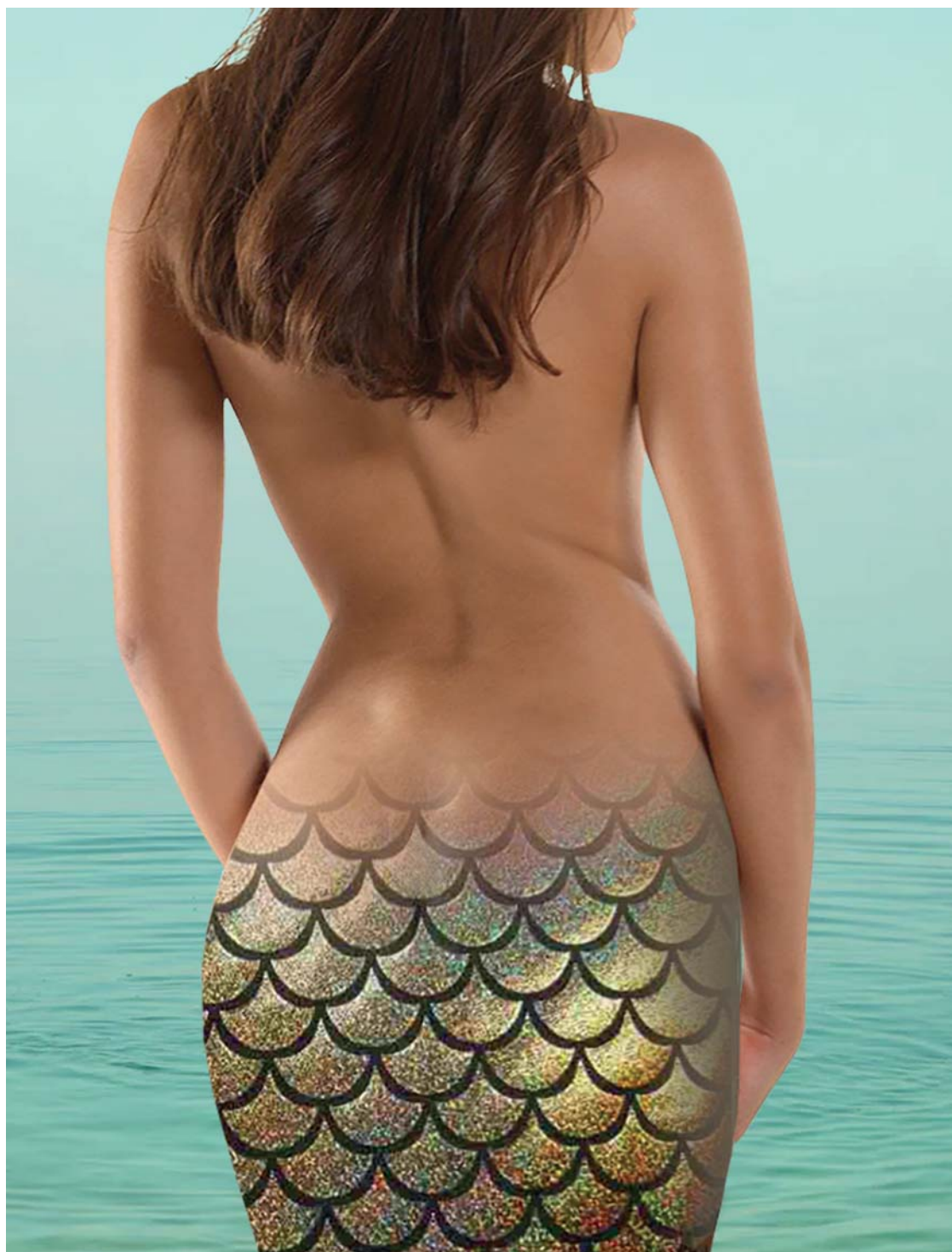


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 12

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ДЕРМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

DERMATOLOGY



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Редакторы: Людмила Головина,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
Наб. Академика Туполева, дом 15, корп. 2
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 октября 2020 г.

Тираж 6 500 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.03.2020
№4	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.05.2020
№5	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.05.2020
№6	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.05.2020
№7	Эндокринология Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2020
№9	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2020
№11	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.07.2020
№12	Дерматология Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2020
№14	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2020
№16	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	30.10.2020
№17	Пульмонология Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.10.2020
№18	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2020
№20	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2020

**Founder and publisher:**
Remedium Group LLC**Editor in Chief:**Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.**Editorial office:****Editor in Chief:** Aleksander Khitrov
e-mail: khitrov@remedium.ru**Responsible to sign-off:** Ksenia Kirillova**Editorial team:** Lyudmila Golovina,
Irina Filippova, Yulia Cherednichenko,
Natalya Shpynova**Executive Secretary:** Mariya Panarina**Correctors:** Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Svetlana Shvedova**Promotion and Distribution Department:**Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru**Cover Author:** Vladimir Tsesler©**Address of the founder and editorial office:**15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru**Tel./fax:** +7 (495) 780-34-25 (multi-line).**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru**Website of the journal:** www.med-sovet.proThe journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.Russian Post Catalog – subscription
index П15802Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office, exclusive (property) rights belong to the
editorial office from the date of receipt of mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazinePrinting house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.The Issue was sent to the printer on October 30, 2020.
The circulation is 6,500 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC **Year of journal foundation:** 2007**Publication frequency:** 21 issues per year

The goal of the journal **Medical Council (Meditsinskiy sovet)** is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine. The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:**List of thematic issues of the journal**

№1	Pediatrics	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
№8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№9	Oncology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	



Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Центрального федерального округа Российской Федерации (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ван ден Плас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнусев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

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

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

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

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

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

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Olga V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; External Expert in Dermatovenereology and Cosmetology for the Central Federal District of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Aydeev, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vigel, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

O.V. Dolya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svislushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkov, MD, PhD of Sci. (Med.), Assistant-Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), Assistant-Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, Dr. of Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*dermatovenereology*)

E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события. 7

Заболевания кожи

Н.Н. Потекаев, О.В. Жукова, С.И. Артемьева, М.Н. Острецова

Опыт ведения пациентов с псориазом, получающих таргетную терапию в период пандемии COVID-19. . . 10

Е.А. Хлыстова, А.Л. Савастенко

Применение 1%-ного ивермектина в комбинированных схемах лечения розацеа. 7

Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская

Микоз стоп: как помочь активным пациентам. 24

Н.Н. Потекаев, О.В. Жукова, С.И. Артемьева

Псориаз: персонифицированный подход к терапии. Предпочтительный выбор системных агентов с учетом коморбидных патологий. 28

Т.А. Белоусова, М.В. Каиль

Терапевтические возможности наружных глюкокортикостероидов в современной клинической практике. 36

Л.С. Круглова, Н.В. Грязева

Путь пациента к atopическому дерматиту: исследование приверженности пациентов к терапии. 46

О.И. Сидорович, А.А. Цывкина, Г.Д. Абдуллаева

Эффективность и безопасность местной терапии atopического дерматита у детей дошкольного и школьного возраста. 54

О.О. Мельниченко, А.Л. Пирузян, И.М. Корсунская

Диффузное поредение волос у женщин: причины и терапевтический подход. 60

Н.Н. Потекаев, О.В. Жукова, С.И. Артемьева

Успешное применение препарата наталимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориагической ониходистрофии. 64

Диссертант

В.В. Соболев, Е.В. Денисова, И.М. Корсунская

Изменение экспрессии гена *STAT3* при лечении псориаза. 71

О.А. Камилов, М.Н. Острецова, Р.Т. Камилова

Дерматологическая заболеваемость населения сельских районов Республики Узбекистан в условиях использования минеральных удобрений. 75

Content

News, discoveries and events8

Dermal diseases

N.N. Potekaev, O.V. Zhukova, S.I. Artemyeva, M.N. Ostretsova

Experience in managing psoriasis patients receiving targeted therapy during the COVID-19 pandemic 10

E.A. Khlystova, A.L. Savastenko

1% ivermectin in combination therapy regimens for rosacea17

L.R. Sakaniya, I.M. Korsunskaya

Foot mycosis: how to help active patients. 24

N.N. Potekaev, O.V. Zhukova, S.I. Artemyeva

Psoriasis: a personalized approach to therapy. The preferred choice of systemic agents considering comorbid pathologies. 28

T.A. Belousova, M.V. Kail

Therapeutic possibilities of topical corticosteroids in modern clinical practice. 36

L.S. Kruglova, N.V. Griazeva

The patient's path to AD: a study of patients adherence to therapy. 46

O.I. Sidorovich, A.A. Tsyvkina, G.D. Abdullaeva

The efficacy and safety of local therapy of atopic dermatitis in infants and school-age children 54

O.O. Melnichenko, A.L. Piruzyan, I.M. Korsunskaya

Diffuse hair loss in women: causes and therapeutic approach 60

N.N. Potekaev, O.V. Zhukova, S.I. Artemyeva

Successful use of Netakimab in the treatment of psoriasis accompanied by the psoriatic onychodystrophy. . . 64

Dissertant

V.V. Sobolev, E.V. Denisova, I.M. Korsunskaya

Alteration of *STAT3* gene expression in psoriasis treatment 71

O.A. Kamilov, M.N. Ostretsova, R.T. Kamilova

Dermatological morbidity of the rural areas' population of the Republic of Uzbekistan under the conditions of use of mineral fertilizers 75

Опыт ведения пациентов с псориазом, получающих таргетную терапию в период пандемии COVID-19

Н.Н. Потекаев^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, e-mail: klinderma@mail.ru

О.В. Жукова^{2,3}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru

С.И. Артемьева², ORCID: 0000-0002-2793-8862, e-mail: sofya.chern@gmail.com

М.Н. Острецова³, ORCID: 0000-0003-3386-1467, e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. С началом пандемии, вызванной COVID-19, широко обсуждаются дерматологические проявления инфекции, изменение тактики ведения пациентов с хроническими дерматозами, в первую очередь находящихся на иммуносупрессивной терапии. Пациенты с ослабленным иммунитетом чрезмерно уязвимы к инфекциям, что особенно актуально в контексте пандемии. В статье приведена информация, касающаяся общих рисков заражения пациентов, получающих иммуномодулирующие средства для лечения псориаза, даны рекомендации по терапии, основанные на фактических данных, в т. ч. на примере собственного клинического опыта применения таргетных препаратов во время пандемии COVID-19.

Цель исследования. Целью исследования стал анализ терапевтической эффективности и безопасности проведения терапии системными иммуномодулирующими препаратами в условиях глобальной пандемии COVID-19.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 142 пациента с псориазом, получающих терапию ГИБП и малыми молекулами на базе МНПЦДК ДЗМ. Больным было проведено определение уровня антител класса IgM и IgG к штамму вируса SARS-CoV-2 в сыворотке крови. Пациенты продолжали получать терапию согласно режиму дозирования. Исследование проводили в момент высокого уровня заболеваемости в г. Москве.

Результаты. Общая заболеваемость среди исследуемых составила 13,4%, большую часть составили пациенты с асимптомным течением болезни. Необходимо отметить низкий процент заболеваемости среди пациентов, получающих терапию ингибиторами ИЛ-17 (секукинумаб, натакинаб).

Заключение. Проведенное исследование подтверждает мировые данные об отсутствии доказательств повышенного риска COVID-19 среди пациентов, получающих таргетную терапию. По нашему мнению, отмена текущего лечения может привести к неоправданному риску, таким как рецидив псориаза, в т. ч. с тяжелыми проявлениями, и последующей возможной неэффективности при возобновлении терапии.

Потенциально прекращение терапии, подавляющей выработку провоспалительных цитокинов, приведет к усилению «цитокинового шторма» и ухудшению течения вирусной инфекции при ее возникновении.

Ключевые слова: таргетная терапия псориаза, ГИБП, секукинумаб, цитокины, биологические препараты, COVID-19

Для цитирования: Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И., Острецова М.Н. Опыт ведения пациентов с псориазом, получающих таргетную терапию в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет.* 2020;(12):10–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-10-16.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in managing psoriasis patients receiving targeted therapy during the COVID-19 pandemic

Nikolay N. Potekaev^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, e-mail: klinderma@mail.ru

Olga V. Zhukova^{2,3}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva², ORCID: 0000-0002-2793-8862, e-mail: sofya.chern@gmail.com

Maria N. Ostretsova³, ORCID: 0000-0003-3386-1467, e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. With the onset of the COVID-19 pandemic the dermatological manifestations of the infection are widely discussed along with the correct management tactics for patients with severe chronic dermatoses, primarily those on immunosuppressive therapy. Immunocompromised patients are overly vulnerable to infections, which is especially important in the context of the pandemic. The article provides up-to-date literature information regarding the general risks of infection in patients receiving systemic immunomodulatory agents for the treatment of psoriasis, as well as evidence based treatment recommendations, including the example of our own clinical experience of using targeted therapy during the COVID-19 pandemic.

Purpose of the study. The aim of the study was to analyze the therapeutic efficacy and safety of the systemic immunomodulatory drugs therapy in the context of the global COVID-19 pandemic.

Materials and methods. The study included 142 patients with psoriasis receiving GEBD and small molecules therapy at the Department of Anti-Cytokine Therapy and Efferent Methods of Treatment of MNPCDK DZM. All patients were examined to determine their level of IgM and IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus strain in the blood serum. All patients continued to receive therapy according to their individual dosing regimen. The study was conducted at a time of high morbidity in the city of Moscow.

Results. The overall morbidity among the studied patients was 13.4% of which the majority were patients with an asymptomatic course of the disease. It should be noted that there was a low incidence rate among patients receiving therapy with IL-17 inhibitors (secukinumab, netakimab).

Conclusion. Our study confirms worldwide records that there is no evidence of an increased risk of COVID-19 among patients receiving targeted therapy for psoriasis. In our opinion, the discontinuation of the current treatment can lead to unjustified risks, such as a relapse of psoriasis, including with severe manifestations and subsequent possible ineffectiveness when resuming therapy.

Potentially, the termination of therapy that suppresses the production of proinflammatory cytokines will lead to an increase in the "cytokine storm" and a worsening of the course of viral infection when it occurs.

Keywords: targeted therapy for psoriasis, GEBD, secukinumab, cytokines, biologic(s), COVID-19

For citation: Potekae N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I., Ostretsova M.N. Experience in managing psoriasis patients receiving targeted therapy during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):10–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-10-16.

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

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китае произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в г. Ухань (провинция Хубэй). Позже было выявлено и описано, что новый вид вируса вызывает высококонтагиозное респираторное заболевание с основным путем передачи от человека к человеку. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) вынесла официальную декларацию о Чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (PHEIC)¹.

11 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 ("Coronavirus disease 2019").

Заболевание повсеместно стремительно распространилось с экспоненциальным ростом числа заболевших².

В мире зарегистрировано 14 007 791 случаев и 597 105 смертей по состоянию на 19 июля 2020 г. В Москве на сегодняшний день подтверждено более 240 тыс. случаев заболевания, из них количество смертей превысило 4 тыс. человек³.

Одной из особенностей патогенеза данного заболевания является высвобождение большого количества цитокинов, что может быть причиной «цитокинового шторма», который дополнительно повреждает органы (главным образом легкие), усугубляя клиническое течение болезни. Действительно, пациенты с COVID-19 – преимущественно те, кто нуждается в интенсивной терапии, в проведенных исследованиях показали повышенные уровни ИЛ-17 и TNF-α [1, 2].

Более того, рассматривая все возможные терапевтические мишени для COVID-19 в своей недавней статье в *Lancet*,

A. Zumla et al. также выдвигают гипотезу о том, что блокирование ИЛ-17 могло бы способствовать снижению аберрантного иммунного ответа COVID-19 и смертности, связанной с синдромом острого респираторного дистресса [3].

Исходя из вышесказанного, одной из актуальных проблем в период пандемии является понимание стратегии ведения пациентов с хроническими дерматозами, в особенности находящихся на иммуносупрессивной терапии.

Псориаз – распространенное, хроническое, воспалительное заболевание кожи с иммунной дисрегуляцией в качестве основного патогенетического механизма, исходя из этого основные направления лечения включают системную иммуномодулирующую терапию [4, 5].

В статье приведена существующая литературная информация по поводу общих рисков заражения пациентов, получающих системные иммуномодулирующие средства для лечения псориаза. Даны рекомендации по лечению, основанные на фактических данных. Описан собственный клинический опыт применения ГИБТ и малых молекул во время пандемии COVID-19.

РИСКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ

Апремиласт

Апремиласт – пероральный низкомолекулярный ингибитор фосфодиэстеразы 4, продемонстрировал эффективность у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести [6–8].

Несмотря на то что препарат модулирует иммунологические каскады, этот путь, по-видимому, лишь незначительно увеличивает восприимчивость к инфекциям. В объединенном анализе двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием пациентов с псориазом, получавших апремиласт (n = 1184), инфекции верхних дыхательных путей и назофарингиты встречались у 19,2 и 16,6% пациентов соответственно; тяжелые инфекции имели место у 1,4% [9].

¹ WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report –59: Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200319-sitrep-59-covid-19.pdf?sfvrsn=c3dcdef9_2.

² CDC. COVID-19: U.S. at a Glance: Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>.

³ Available at: <https://covid19.who.int>.

Кроме того, в другом обсервационном когортном исследовании число возникновения серьезных инфекций у пациентов с псориазом, получающих терапию апремиластом, было значительно ниже по сравнению с пациентами, получающими терапию метотрексатом [10].

В настоящее время мнение экспертов заключается в том, что апремиласт является одним из более безопасных вариантов лечения псориаза средней и тяжелой степени тяжести с учетом его специфического неиммуносупрессивного механизма действия. Недавний опыт лечения больного с COVID-19, который продолжал лечение апремиластом во время двусторонней пневмонии и полностью выздоровел, подтверждает безопасность и совместимость с лечением критически больных пациентов [11–13].

Генно-инженерные биологические препараты

Биологические препараты широко используются для лечения псориаза. Поскольку ГИБП ингибируют иммуноопосредованные пути с участием специфических цитокинов, существует по крайней мере теоретический риск повышенной восприимчивости и усиления степени тяжести инфекции. Одной из наиболее распространенных причин прекращения использования биологических препаратов является возникновение инфекции [14].

Среди целевых цитокинов в терапии псориаза фактор некроза опухолей альфа (TNF-α) играет решающую роль в иммунном ответе против внутриклеточных патогенов и формировании гранулем [15], интерлейкины-12 и -23 (IL-12 и IL-23) участвуют в клеточно-опосредованном иммунитете, индуцируя выработку интерферона-γ [16].

IL-23 также индуцирует дифференцировку клеток Th17 и секрецию IL-17, что является фундаментальным для обеспечения иммунитета против бактерий, вирусов, грибов и паразитов [17, 18].

Ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб)

Ингибиторы ФНО-α воздействуют на важнейший иммунологический путь, следовательно, ожидаемый иммуносупрессивный эффект повышает риск заражения инфекциями.

В 10-летнем когортном исследовании 422 пациентов с псориазом, получавших инфликсимаб из Регистра биологических и иммуномодулирующих препаратов Британской ассоциации дерматологов (BADBIR), выявлен повышенный риск инфицирования по сравнению с пациентами, не получавшими биологические препараты [19].

Используя реальные данные из Регистра долгосрочной оценки псориаза, среди 11 466 пациентов с псориазом выявлен повышенный риск заболеваемости серьезными инфекциями у пациентов, получающих терапию инфликсимабом, далее в порядке понижения риска инфицирования следуют адалимумаб, этанерцепт и устекинумаб. Целлюлит и пневмония были двумя наиболее распространенными серьезными инфекциями [20].

В другом исследовании BADBIR, в котором участвовали группы пациентов, получающих терапию препаратами этанерцепт (n = 1352), адалимумаб (n = 3271) и

устекинумаб (n = 994), не обнаружено повышенного риска инфекции по сравнению с пациентами, получающими терапию небиологическими методами [21].

В другом ключевом исследовании сообщалось о повышенном риске инфицирования пациентов, получающих адалимумаб, на 7% по сравнению с плацебо; у пациентов, получающих этанерцепт, корреляции не выявлено [22].

Кроме того, терапия ингибиторами ФНО-α связана с реактивацией латентной туберкулезной инфекции, а прием инфликсимаба связан с повышенным риском возникновения опоясывающего герпеса [23, 24].

В статье, посвященной исследованию риска развития инфекций верхних дыхательных путей у пациентов, принимавших этанерцепт, не было обнаружено различий с группой получавших плацебо [25].

Прекращение использования некоторых биопрепаратов может привести к потере ответа при повторном возобновлении лечения, в т. ч. из-за образования антител к вводимым биопрепаратам [26]. В исследовании K.N. Price et al. рекомендуют продолжать лечение ингибиторами ФНО-α в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции; отмечено, что терапия должна быть продолжена и при заболевании COVID-19 в легкой степени тяжести либо при бессимптомном течении. Отмена препарата может быть оправдана в случае, если симптомы инфекции ухудшаются или развивается длительная лихорадка [27].

Целевое ингибирование TNF-α может более конкретно модулировать «цитокиновый шторм» при COVID-19 и уменьшать альвеолярное повреждение [28].

В недавнем исследовании G. Monteleone et al. делают предположение о том, что ингибиторы ФНО-α помогают сдерживать «цитокиновый шторм» у пациентов, больных COVID-19 [29].

В дополнение, по мнению авторов из Китая, следует избегать профилактического прекращения использования ГИБП для лечения псориаза с целью снижения риска инфицирования SARS-CoV-2, поскольку в настоящее время в лечении тяжелой пневмонии COVID-19 применяются агенты, нацеленные на провоспалительные цитокины, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли (адалимумаб) [30].

Ингибиторы интерлейкина 17 (секукинумаб, натакимаб, иксекизумаб)

Секукинумаб избирательно воздействует на IL-17A и не влияет на другие важные функции Th17, включая высвобождение IL-22 и TNF, следовательно, ожидается более низкий риск инфицирования по сравнению с анти-TNF-альфа-терапией [31].

Поскольку ингибиторы IL-17 являются относительно новыми лекарственными средствами, долгосрочные исследования «в реальной практике» единичны и оценка риска инфицирования основана на анализе РКИ.

В объединенном анализе 10 исследований 2-й и 3-й фазы, в которых оценивалась долгосрочная безопасность секукинумаба и этанерцепта, были повышены показатели инфицирования для всех видов терапии по сравнению с плацебо в течение первых 12 нед. [32].

В другом объединенном анализе из 10 исследований 2-й и 3-й фазы на 3 430 пациентах с псориазом, получавших секукиумаб 300 мг (n = 11 410), 150 мг (n = 1395) и этанерцепт (n = 323), инфекции *Candida* были зарегистрированы в 2,9, 1,5 и 1,2% случаев соответственно. Все инфекции были легкими, спонтанно проходили или отвечали на стандартное лечение без прекращения терапии [33].

В статье M. Galluzzo et al. проведен анализ 119 пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, получающих терапию препаратом секукиумаб. Препарат не был отменен во время пандемии, и в этой группе не было случаев подтвержденной инфекции SARS-CoV-2. В клинической практике нет никаких доказательств в пользу прекращения терапии секукиумабом у пациентов с псориазом. Использование биологических агентов, по-видимому, не увеличивает риск вторичных инфекций.

Предполагается, что нацеливание на ИЛ-17 приведет к снижению рекрутирования нейтрофилов и, соответственно, к подавлению факторов, играющих ключевую роль в остром респираторном дистресс-синдроме [34].

Ингибиторы ИЛ-12/23 (устекиумаб)

Устекиумаб ингибирует ИЛ-12 и ИЛ-23, причем ИЛ-12 играет важную роль в защите от вирусных инфекций [25, 35, 36].

Однако в клинических исследованиях не сообщалось об увеличении восприимчивости к инфекции во время терапии устекиумабом. В объединенном анализе 4 исследований 2-й и 3-й фазы среди 3 117 пациентов с псориазом, получавших устекиумаб, показатели заболеваемости были идентичны с группой плацебо [37].

Более того, биологическое лечение с использованием иммунодепрессантов, таких как устекиумаб, может даже защитить от появления и развития инфекции COVID-19 [38].

M. Lebwohl et al. сообщили о сходных рисках инфицирования между устекиумабом и плацебо [25].

A. Abdelmaksoud et al. проведен анализ использования препарата устекиумаб в условиях пандемии COVID-19, рекомендовано индивидуализировать протоколы лечения пациентов с псориазом в зависимости от тяжести заболевания, состояния здоровья пациента и вирусной инвазивности [39].

Ингибиторы интерлейкина-23 inhibitors (гуселькумаб)

В отличие от ингибиторов ИЛ-12/23, анти-ИЛ-23-терапия не нацелена на ИЛ-12, а ИЛ-12 играет ключевую роль в борьбе с вирусными инфекциями [25, 40].

Тем не менее РКИ ингибиторов ИЛ-23 показали противоречивые результаты в отношении риска инфекции. В фазе 3-го двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие 837 пациентов с псориазом, получающих лечение гуселькумабом, адалимумабом или плацебо, кандидоз и тяжелые инфекционные заболевания проявлялись с одинаковой частотой среди всех групп пациентов [41].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ НА БАЗЕ ОТДЕЛЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ И ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МНПЦДК ДЗМ

В исследование было включено 142 пациента с псориазом в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст 47 лет). Все исследуемые получали терапию ГИБП и малыми молекулами на базе отделения антицитокиновой терапии и эфферентных методов лечения МНПЦДК ДЗМ согласно режиму дозирования/графику введений. Были сформированы 7 групп пациентов согласно получаемым методам терапии.

Исследование проводили в момент высокой степени заболеваемости коронавирусной инфекцией в Москве (май – июль 2020 г.).

Всем больным было проведено обследование по определению уровня антител класса IgM и IgG к штамму вируса SARS-CoV-2 в сыворотке крови.

Лабораторную диагностику COVID-19 проводили в соответствии с актуальной на момент исследования версией временных методических рекомендаций (Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7).

Забор, транспортировку и хранение биологического материала осуществляли в соответствии с рекомендациями разработчика тест-системы.

Исследования выполняли на анализаторе CL 6000i (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.; Китай).

Качественное определение антител IgG и IgM к вирусу SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-IgG, SARS-CoV-2-IgM) проводили иммунохемилуминесцентным методом (чувствительность и специфичность метода составляют, согласно данным разработчика, 97,8 и 97,9% соответственно). Референсные значения для примененной нами методики определения антител класса IgM и IgG к вирусу, вызывающему COVID-19, составляли 0,00–0,999 ООЕ и 0,00–9,90 Ед/мл соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного обследования были выявлены повышенные показатели IgG к вирусу SARS-CoV-2 у 19 человек из общей группы (142 пациента), у 5 из которых также обнаружено повышение уровня IgM – 13,4 и 3,5% соответственно.

Полученные результаты приведены в *табл.*

Следует отметить, что лишь 6 пациентов сообщили о перенесенных симптомах заболевания, остальные 13 пациентов никаких проявлений инфекции не отмечали.

У 4 человек отмечалось легкое течение заболевания в виде субфебрильной лихорадки, купируемой либо самостоятельно, либо после приема препарата парацетамол, также сообщалось о явлениях назофарингита и общего недомогания в течение первых 3 сут. болезни.

У 2 пациентов заболевание протекало в тяжелой форме.

● **Таблица.** Подтвержденные случаи COVID-19 среди пациентов, получающих таргетную терапию

● **Table.** Confirmed cases of COVID-19 found in patients treated with targeted therapy

Препарат	Мишень препарата	Общий % заболевших (в группе)
Секукинумаб	ИЛ-17А	5,8%
Инфликсимаб	ФНО-α	22,2%
Адалимумаб	ФНО-α	6,6%
Апремиласт	ФДЭ-4	10,8%
Устекинумаб	ИЛ-12/23	16%
Этанерцепт	ФНО-α	50%*
Нетакимаб	ИЛ-17	0
Всего 142	-	13,4%

*Малая выборка.

Пациент Г. 52 лет с диагнозом «псориаз артропатический». Пациент имеет сопутствующие коморбидные патологии: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных сосудов; гипертоническая болезнь 3-й степени, риск ССО 3–4; метаболический синдром, ожирение 1-й степени; сахарный диабет 2-го типа. Получает терапию препаратом инфликсимаб на протяжении 4 лет в дозе 5 мг/кг 1 раз в 8 нед. с положительным эффектом. Последняя инъекция препарата инфликсимаб была выполнена 27 марта 2020 г., введение перенес хорошо. Со слов пациента, в апреле 2020 г. отметил повышение температуры тела до 39 °С, ухудшение общего состояния, в связи с чем после вызова бригады СМП был госпитализирован в суточный стационар, состояние значительно ухудшилось, по результатам дообследования пациенту диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19 подтвержденная, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелая, КТ 3–4. Осложнения: дыхательная недостаточность I–II. В связи с чем находился в ОИТ, далее после стабилизации состояния переведен в терапевтическое отделение, после проведения лечения выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем с учетом общего состояния, клинической картины, а также результатов лабораторного скрининга терапия препаратом инфликсимаб была возобновлена (с задержкой 10 дней согласно графику введений) с положительной динамикой как со стороны кожного процесса, так и со стороны суставного синдрома.

Пациент Г.П., 58 лет, находится под наблюдением в МНПЦДК ДЗМ с диагнозом «псориаз артропатический». Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й степени, 3-й степени, риск ССО 3; дислипидемия; ожирение 2-й степени. С 2014 г. получает терапию препаратом адалимумаб, в течение года с учетом усиления суставной симптоматики ревматологом рекомендовано комбинированное лечение препаратом адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 14 дней совместно с препаратом р-р метотрексат в дозе 10 мг 1 раз в неделю п/к. Терапия с

положительным эффектом. Со слов пациента, в мае 2020 г. заболел остро, отметил лихорадку, быстро прогрессирующий кашель и появление одышки, усиление общей слабости, в связи с чем госпитализирован в ОИТ, по данным клинико-лабораторного обследования выставлен диагноз «COVID-19 подтвержденная, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелая, КТ 3–4». После проведенной терапии пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание. За период вирусной инфекции отметил распространение псориазического процесса, ухудшение суставного синдрома. Терапия препаратом адалимумаб и метотрексат, согласно рекомендациям врача-терапевта, была приостановлена в период активного проявления инфекции. После стабилизации состояния иммуномодулирующая терапия была возобновлена с положительным эффектом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование подтверждает мировые данные об отсутствии доказательств повышенного риска заболевания COVID-19 среди пациентов, получающих таргетную терапию псориаза. По нашему мнению, отмена текущего лечения может привести к неоправданным рискам, таким как рецидив псориаза, в т. ч. с тяжелыми проявлениями и последующей возможной неэффективностью при возобновлении терапии [26, 42, 43].

Необходимо отметить низкий процент заболеваемости среди пациентов, получающих терапию ингибиторами ИЛ-17 (секукинумаб, нетакимаб). В группе исследуемых, получающих терапию препаратом секукинумаб, лишь у 1 выявлено повышение титра АТ класса IgG к SARS-CoV-2, течение вирусного заболевания прошло бессимптомно, несмотря на то что пациент находился в группе риска тяжелого течения инфекций с учетом ряда коморбидных патологий (возраст 74 года, патология ССС). Также в группе пациентов, получающих препарат нетакимаб, не было зафиксировано ни одного случая заболевания. Учитывая полученные данные, считаем важным продолжение изучения вопроса безопасности применения таргетных препаратов для лечения псориаза в условиях повышенного риска вирусного инфицирования, однако уже можно сделать вывод об отсутствии очевидных противопоказаний к продолжению терапии.

Потенциально прекращение терапии, подавляющей выработку провоспалительных цитокинов, приведет к усилению «цитокинового шторма» и ухудшению течения вирусной инфекции при ее возникновении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом проведенного анализа литературы, а также собственного клинического опыта можно сделать следующие выводы, касающиеся изменений стратегии лечения пациентов с псориазом, находящихся на иммуносупрессивной терапии:

Не рекомендуется прерывать терапию ГИБП. В настоящее время не выявлено дополнительных рисков развития вирусных инфекций у пациентов, получающих терапию анти-ИЛ-17, анти-ИЛ-23 и анти-ИЛ-12/23, а также препаратом апремиласт.

Для TNF-блокаторов возможен умеренно повышенный риск, особенно для инфликсимаба.

Риск несколько выше у пациентов с коморбидными патологиями, соответственно, важно придерживаться персонализированного подхода к тактике ведения пациентов.

Рекомендуется проводить мониторинг оценки риска и пользы терапии ГИБП у пациентов с рисками тяжелого течения COVID-19 с учетом возраста пациента (группа риска – 60 лет и старше); наличия серьезных сопутствующих заболеваний, повышающих риск более тяжелого течения COVID-19 в случае его возникновения (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия, заболевания печени и почек, злокачественные новообразования).

Каждый пациент должен оцениваться индивидуально, исходя из особенностей заболевания, профиля сопутствующих патологий и предпочтений самого пациента.

При диагностике COVID-19 в случае клинических проявлений болезни применение иммуносупрессивных препаратов, в т. ч. ГИБП, должно быть отложено в зависимости от конкретной клинической ситуации с пациентом.

Рекомендовано прерывание терапии ГИБП до выздоровления от инфекции COVID-19 (как и при возникновении любого острого инфекционного заболевания), однако обсуждаемым остается вопрос о продолжении применения препаратов ингибиторов ИЛ-17 во время активного заболевания.

Все пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, должны быть проинформированы о мерах по индивидуальной профилактике распространения COVID-19.

Поступила / Received 18.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2020

Принята в печать / Accepted 24.09.2020

Список литературы / References

- Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Zumla A., Hui D.S., Azhar E.I., Memish Z.A., Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet.* 2020;395(10224):e35–e36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.
- Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017;48:68–73. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.008.
- Strober B., Ryan C., van de Kerkhof P., van der J. Walt, Kimball A.B., Barker J. et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):117–122. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.026.
- Fala L. Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(Spec Feature):105–110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665061/>.
- Simpson E.L., Imafuku S., Poulin Y., Ungar B., Zhou L., Malik K. et al. A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(5):1063–1072. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.043.
- Samrao A., Berry T.M., Goreski R., Simpson E.L. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol.* 2012;148(8):890–897. doi: 10.1001/archdermatol.2012.812.
- Crowley J., Taçi D., Joly P., Peris K., Papp K.A., Goncalves J. et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):310–317. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.052.
- Dommasch E.D., Kim S.C., Lee M.P., Gagne J.J. Risk of serious infection in patients receiving systemic medications for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(10):1142–1152. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1121.
- Melis D., Mugheddu C., Sanna S., Atzori L., Rongioletti F. Clinical efficacy, speed of improvement and safety of apremilast for the treatment of adult Psoriasis during COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13722. doi: 10.1111/dth.13722.
- Papadavid E., Rompoti N., Theodoropoulos K., Kokkalis G., Rigopoulos D. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1173–1179. doi: 10.1111/jdv.14832.
- Mugheddu C., Pizzatti L., Sanna S., Atzori L., Rongioletti F. COVID-19 pulmonary infection in erythrodermic psoriatic patient with oligodendroglioma: safety and compatibility of apremilast with critical intensive care management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e376–e378. doi: 10.1111/jdv.16625.
- Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z.N., Ashcroft D.M., Burden A.D. et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2632–2640. doi: 10.1038/jid.2015.208.
- Zganiacz A., Santosuosso M., Wang J., Yang T., Chen L., Anzulovic M. et al. TNF-alpha is a critical negative regulator of type 1 immune activation during intracellular bacterial infection. *J Clin Invest.* 2004;113(5):401–413. doi: 10.1172/JCI18991.
- Watford W.T., Hissong B.D., Bream J.H., Kanno Y., Muul L., O'Shea J.J. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev.* 2004;202(1):139–156. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x.
- Matsuzaki G., Umehara M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol.* 2018;62(1):1–13. doi: 10.1111/1348-0421.12560.
- Puel A., Picard C., Cypowyj S., Lilic D., Abel L., Casanova J.L. Inborn errors of mucocutaneous immunity to *Candida albicans* in humans: a role for IL-17 cytokines? *Curr Opin Immunol.* 2010;22(4):467–474. doi: 10.1016/j.coi.2010.06.009.
- Yiu Z.Z.N., Ashcroft D.M., Evans I., McElhone K., Lunt M., Smith C.H. et al. Infliximab is associated with an increased risk of serious infection in patients with psoriasis in the U.K. and Republic of Ireland: results from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol.* 2019;180(2):329–337. doi: 10.1111/bjd.17036.
- Kalb R.E., Fiorentino D.F., Lebwohl M.G., Toole J., Poulin Y., Cohen A.D. et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):961–969. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
- Yiu Z.Z.N., Smith C.H., Ashcroft D.M., Lunt M., Walton S., Murphy R. et al. Risk of serious infection in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):534–541. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.005.
- Lebwohl M., Rivera-Oyola R., Murrell D.F. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1217–1218. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.031.
- Ergun T., Seckin D., Baskan Bulbul E., Onsun N., Ozgen Z., Unalan P. et al. The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol.* 2015;54(5):594–599. doi: 10.1111/ijd.12628.
- Adelzadeh L., Jourabchi N., Wu J.J. The risk of herpes zoster during biological therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(7):846–852. doi: 10.1111/jdv.12307.
- Tyring S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A. et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006;367(9504):29–35. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67763-x.
- Ortonne J.-P., Taieb A., Ormerod A., Robertson D., Foehl J., Pedersen R., Motta C., Freundlich B. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1190–1195. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09238.x.

27. Price K.N., Frew J.W., Hsiao J.L., Shi V.Y. COVID-19 and Immunomodulator/Immunosuppressant Use in Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):e173–e175. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.046.
28. Bashyam A.M., Steven R.F. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):317–318. doi: 10.1080/09546634.2020.1742438.
29. Monteleone G., Sarzi-Puttini P.C., Arizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet.* 2020;2(5):e255–e256. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8.
30. Megna M., Ruggiero A., Marasca C., Fabbrocini G. Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):328–329. doi: 10.1080/09546634.2020.1757605.
31. Deodhar A., Mease P.J., McInnes I.B., Baraliakos X., Reich K., Blauvelt A. et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):111. doi: 10.1186/s13075-019-1882-2.
32. Van de Kerkhof P.C., Griffiths C.E., Reich K., Leonardi C.L., Blauvelt A., Tsai T.F. et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):83–98. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.024.
33. Conrad C., Reich K., Blauvelt A., Armstrong A., Krueger J., York N. et al. Secukinumab-treated subjects experience low rates of Candida and recurrent Candida infections: a pooled analysis from 10 phase 2 and 3 clinical studies in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5). doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1057.
34. Galluzzo M., Tofani L., Bianchi L., Talamonti M. Status of a real-life cohort of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with secukinumab and considerations on the use of biological agents in the Covid-19 era. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(8):829–830. doi: 10.1080/14712598.2020.1779217.
35. Gee K., Guzzo C., Che Mat N.F., Ma W., Kumar A. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8(1):40–52. doi: 10.2174/187152809787582507.
36. Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(6):1059–1068. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.016.
37. Gordon K.B., Papp K.A., Langley R.G., Ho V., Kimball A.B., Guzzo C. et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(5):742–751. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.041.
38. Benhadou F., Del Marmol V. Improvement of SARS-CoV2 symptoms following Guselkumab injection in a psoriatic patient. *J Eur Acad Dermatol.* 2020;34(8):e363–e364. doi: 10.1111/jdv.16590.
39. Abdelmaksoud A., Goldust M., Vestita M. Comment on COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13360. doi: 10.1111/dth.13360.
40. Komatsu T., Ireland D.D., Reiss C.S. IL-12 and viral infections. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9(3–4):277–285. doi: 10.1016/s1359-6101(98)00017-3.
41. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y.K. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041.
42. Reich K., Ortonne J.P., Gottlieb A.B., Coteur G., Tasset C., Mease P. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):180–190. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10941.x.
43. Blauvelt A., Papp K.A., Sofen H., Augustin M., Yosipovitch G., Katoh N. et al. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):1004–1013. doi: 10.1111/jdv.14163.

Информация об авторах:

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: klinderma@mail.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: klinderma@inbox.ru

Артемяева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: sofya.chern@gmail.com

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

Information about the authors:

Nikolay N. Potekaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: klinderma@mail.ru

Olga V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Institute of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva, Junior Researcher, Dermatologist, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: sofya.chern@gmail.com

Maria N. Ostretsova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Institute of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

Применение 1%-ного ивермектина в комбинированных схемах лечения розацеа

Е.А. Хлыстова¹✉, ORCID: 0000-0002-5484-5653, e-mail: dermacentr@gmail.com

А.Л. Савастенко², ORCID: 0000-0002-8604-3612, e-mail: savastenko_al@pruf.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. В статье приведены актуальные данные по современным методам терапии розацеа. Приводятся данные собственных клинических наблюдений пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами папуло-пустулезной розацеа, получающих комбинированное лечение и сравнительный анализ эффективности различных схем терапии.

Цель исследования. Целью исследования стал сравнительный анализ терапевтической эффективности комбинированной терапии с наружным препаратом ивермектин 1% в сочетании с препаратами системной терапии (доксциклин, миноциклин, изотретиноин).

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 37 пациентов с папуло-пустулезным подтипом розацеа среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Пациенты были разделены на 4 группы (А, В, С, D). Пациенты группы контроля получали монотерапию наружным 1%-ным ивермектином, в остальных группах применялась комбинированная терапия (ивермектин 1% в сочетании с доксициклином, миноциклином и изотретиноином в низких дозировках). Оценка эффективности терапии проводилась на основании определения степени тяжести розацеа с помощью Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР), клинических проявлений по критериям IGA (Investigator Global Assessment), а также оценки качества жизни больных с помощью опросника ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) до и через 3 мес. лечения.

Результаты. В результате сравнительного анализа динамики показателей степени тяжести кожного процесса и качества жизни у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами папуло-пустулезной розацеа после проведенной наружной и комбинированной терапии, у пациентов, получающих комбинированную терапию, результаты проведенного лечения оказались более значимыми, чем в группе, получающей монотерапию.

Заключение. Сочетанное применение 1%-ного ивермектина с системными препаратами является наиболее эффективным для пациентов с тяжелыми формами папуло-пустулезного подтипа розацеа. Комбинированное лечение с учетом клинических форм и тяжести розацеа позволяет оптимизировать клинические результаты терапии, что значительно влияет на качество жизни больных и открывает возможности индивидуального подхода в алгоритмах лечения розацеа.

Ключевые слова: розацеа, папуло-пустулезная форма, терапия, 1%-ный ивермектин, доксициклин, миноциклин, изотретиноин

Для цитирования: Хлыстова Е.А., Савастенко А.Л. Применение 1%-ного ивермектина в комбинированных схемах лечения розацеа. *Медицинский совет.* 2020;(12):17–23. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-17-23.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

1% ivermectin in combination therapy regimens for rosacea

Elena A. Khlystova¹✉, ORCID: 0000-0002-5484-5653, e-mail: dermacentr@gmail.com

Aleksey L. Savastenko², ORCID: 0000-0002-8604-3612, e-mail: savastenko_al@pruf.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. The article provides latest data on modern methods of treating rosacea. The results of own clinical observations of patients with moderate to severe papulopustular rosacea receiving combination treatment and a comparative analysis of the efficacy of various therapy regimens are presented.

Objective of the study. The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the therapeutic efficacy of combination therapy using the ivermectin 1% topical drug combined with systemic therapy drugs (doxycycline, minocycline, isotretinoin).

Materials and methods. We observed 37 patients with moderate to severe papulo-pustular rosacea subtype. The patients were divided into 4 groups (A, B, C, D). Patients in the control group received monotherapy with 1% ivermectin topical drug, patients in the other groups received combination therapy (1% ivermectin combined with low-dose doxycycline, minocycline and isotretinoin). The efficacy of the therapy was evaluated by measuring rosacea severity on the Scale for Diagnostic Assessment of Rosacea (SDAR), clinical manifestations according to the IGA (Investigator Global Assessment) criteria, and by assessing the patients' quality of life using the DLQI (Dermatology Life Quality Index) questionnaire before and after 3-month treatment.

Results. The comparative analysis of changes in severity indicators of the skin process and quality of life in patients with moderate to severe papulopustular rosacea after topical and combination therapy showed that the results of the treatment in patients receiving combination therapy were more significant than those in the group receiving monotherapy.

Conclusion. The concomitant use of 1% ivermectin and systemic drugs is most effective in patients with severe papulopustular rosacea subtype. The combination treatment tailored to the clinical forms and severity of rosacea allows to optimize the clinical results of the therapy, which significantly affects the patients' quality of life and opens up potential for an individual approach in the algorithms for the treatment of rosacea.

Keywords: rosacea, papulopustular form, therapy, 1% ivermectin, doxycycline, minocycline, isotretinoin

For citation: Khlystova E.A., Savastenko A.L. 1% ivermectin in combination therapy regimens for rosacea. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):17–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-17-23.

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

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа (acne rosacea, gutta rosacea, erythrosis facialis, cuperosis) – это хроническое, рецидивирующее заболевание, преимущественно кожи лица, имеющее в своей основе разную этиологическую природу и характеризующееся стадийным течением [1]. Исходя из его клинических особенностей, разнообразия клинических форм – от транзиторной эритемы до тяжелых папуло-пустулезных, конглобатных и фиматозных проявлений, а также важной роли триггерных факторов в этиологии розацеа, можно сделать выводы о сложном мультифакториальном генезе данного заболевания с участием различных регуляторных систем. Несмотря на то что в последние годы множество исследований пролило новый свет на патофизиологию розацеа, нет однозначных и точных данных о взаимодействии иммунной, сосудистой, нервных систем в формировании данного воспалительного заболевания кожи лица [2]. Известны основные ключевые звенья запуска каскада воспалительных реакций при розацеа: нарушение в системе врожденного и адаптивного иммунитета, нарушение кожного барьера, где немаловажную роль играют экзогенные триггерные факторы, а также нейрососудистая дисрегуляция, ведь, по сути, розацеа представляет собой ангиотрофоневроз в зоне иннервации тройничного нерва [3, 4].

Актуальность данного заболевания поддерживается широкой распространенностью розацеа среди других дерматозов, торпидностью патологического процесса к терапии, значимому снижению качества жизни больных при отсутствии поддерживающего лечения [5].

Основными трудностями в терапии розацеа являются осуществление персонифицированного подхода в лечении различных форм розацеа и ограниченные возможности применения комбинированных схем лечения, т. к. по настоящее время не существует стандартов и оптимальных алгоритмов лечения розацеа с учетом особенностей течения, тяжести заболевания и разнообразия его клинических проявлений.

Современные подходы к терапии розацеа основываются на местном лечении в легких стадиях патологического процесса и системном лечении среднетяжелых и тяжелых форм. Традиционно для системного лечения тяжелых форм розацеа применяются три группы препа-

ратов: антибактериальные препараты (чаще всего тетрациклинового ряда), противопаразитарные средства – производные имидазола (метронидазол, орнидазол и др.) и ретиноиды. Широко распространена схема лечения среднетяжелых и тяжелых форм розацеа изотретиноином в низких дозировках от 0,2 до 0,4 мг на кг массы тела в сутки в зависимости от выраженности клинических проявлений, длительность терапии составляет не менее 4–6 мес. Принцип действия системных ретиноидов основывается на снижении экспрессии патоген-ассоциированных рецепторов (TLRs) и дезорганизации работы сально-волосных фолликулов [6, 7].

Антибиотики тетрациклинового ряда до сих пор считаются наиболее эффективными антибактериальными препаратами в терапии розацеа. Данные препараты ингибируют ангиогенез, снижают продукцию воспалительных цитокинов и оксида азота, подавляют хемотаксис нейтрофилов, угнетают активацию протеолитических ферментов – металлопротеаз ММП-2 и ММП-9 [8]. Начальная доза доксициклина варьирует от 200 мг до 100 мг/сут. Лечение обычно длительное, до 12 нед. [8, 9]. Широко используется схема длительного применения «субантибиотических доз» доксициклина, принцип которой заключается в назначении препарата от 40 до 100 мг/сут на 6–12 нед. Такие дозы препарата оказывают именно противовоспалительное действие, в частности путем ингибирования ферментов системы протеаз. Эффективность применения «противовоспалительных доз» доксициклина при розацеа показана в отдельных исследованиях [10].

Альтернативным препаратом для лечения розацеа является миноциклин. В крупном рандомизированном исследовании проведен сравнительный анализ эффективности миноциклина 100 мг и доксициклина 40 мг. По результатам исследования Миноциклин 100 мг не уступает доксициклину 40 мг по эффективности в течение 16-недельного периода лечения. При последующем наблюдении RosaQoL и PaGA было показано преимущество миноциклина в статистически значимом клиническом улучшении у пациентов с тяжелыми формами розацеа по сравнению с доксициклином, а также было выявлено, что терапия миноциклином 100 мг дает более длительную ремиссию. В этом исследовании не было выявлено никаких существенных различий в безопасности дан-

ных препаратов, однако, основываясь на данных литературы, Миноциклин имеет более низкое соотношение риска и пользы, чем доксициклин [11]. В других исследованиях показана хорошая эффективность новой формы пролонгированного Миноциклина в дозировке 45 мг в сочетании с наружным лечением азелаиновой кислотой [12]. Есть данные, что системная терапия Миноциклином приводит к значительному уменьшению эритемы, нормализации себорегуляции, уровня PH кожи и степени гидратации у пациентов с розацеа [13]. Чуть позже появились данные о наружной форме Миноциклина в виде пены, результаты применения которой у больных тяжелой папуло-пустулезной розацеа оказались эффективными, позволяя достигнуть результатов 0–1 балл по IGA, что соответствует коже, свободной или почти свободной от высыпаний. Препарат показал хорошую переносимость, безопасность и удобство в применении, что создает высокую комплаентность лечению у пациентов [14].

Учитывая данные современных исследований об эффективности и хорошей переносимости, Миноциклин является перспективным препаратом для лечения тяжелых форм розацеа, однако требуются дальнейшие исследования по применению Миноциклина при различных формах розацеа на крупных выборках больных для более глубокого понимания действия препарата на патофизиологические аспекты розацеа и его преимуществ в продлении периода ремиссии данного дерматоза.

Среди топических препаратов наибольшую эффективность показали во многих исследованиях 1%-ный крем Ивермектин и 0,5%-ный гель Бримонидина Тартрат. Ивермектин относится к группе авермектина, который оказывает противовоспалительное действие путем подавления выработки провоспалительных цитокинов, индуцированной липополисахаридами. Ивермектин также действует на клещей *Demodex folliculorum*, главным образом, посредством селективного связывания и высокого сродства к глутамат-регулируемым хлорным каналам, находящимся в нервных и мышечных клетках беспозвоночных. Эффективность и безопасность 1%-ного крема Ивермектина при применении 1 раз в день была исследована у пациентов с умеренным и тяжелым течением папуло-пустулезного подтипа розацеа в возрасте 18 лет и старше в рамках двух многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых 12-недельных исследований в США и Канаде. Также показана эффективность применения 1%-ного крема Ивермектин 1 раз в сутки в сравнении с 15%-ным гелем азелаиновой кислоты при применении 2 раза в сутки. Результаты исследований показали статистически достоверное преимущество 1%-ного крема Ивермектин над плацебо по эффективности и постоянное клиническое улучшение при длительном применении 1%-ного крема Ивермектин (в течение 40 нед.), а также благоприятный профиль безопасности 1%-ного крема Ивермектин на протяжении 52 нед. терапии розацеа. Также была показана статистически значимая превосходящая эффективность применения крема Ивермектина 1% один раз в сутки в сравнении с 0,75%-ным кремом метронидазола

при применении 2 раза в сутки у 962 пациентов в возрасте 18 лет и старше с умеренным и тяжелым течением папуло-пустулезного типа розацеа. При пролонгировании исследования у пациентов была достигнута статистически значимая более длительная ремиссия при наружном применении Ивермектина по сравнению с метронидазолом [15–17].

Бримонидина Тартрат является высокоселективным агонистом альфа2-адренергических рецепторов. Принцип действия данного препарата заключается в уменьшении эритемы за счет прямой вазоконстрикции кровеносных сосудов дермы. В двух идентичных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, проведенных в США и Канаде у взрослых пациентов с эритематозной и эритематозно-папулезной формой розацеа, 0,5%-ный гель бримонидина Тартрат продемонстрировал эффективность, значительно превосходящую таковую при применении плацебо. В открытом многоцентровом исследовании III фазы, проведенном в США у 449 пациентов с эритемой лица средней и тяжелой степени выраженности, было показано, что 0,5%-ный гель бримонидина Тартрата был эффективен при длительной терапии пациентов в течение 12 мес. с приемлемым профилем безопасности. Необходимо отметить, что данные клинических исследований показывают, что применение 0,5%-ного геля бримонидина Тартрата индуцирует уменьшение интенсивности эритемы уже через 30 мин с достижением максимального эффекта приблизительно через 3 ч и продолжительностью максимального снижения интенсивности эритемы приблизительно в течение 6 ч после однократного применения препарата [18–21].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РОЗАЦЕА

Комбинированная терапия является распространенным вариантом лечения розацеа и стала преимущественной для пациентов с различными клиническими проявлениями среднетяжелой и тяжелой папуло-пустулезной розацеа. При одновременном воздействии на различные симптомы заболевания комбинированная терапия может быть предпочтительнее монотерапии [22]. Однако исследования комбинированной терапии при розацеа носят ограниченный характер, поскольку отсутствуют доказательства высокого уровня относительно превосходства комбинированной терапии.

Вопрос эффективности сочетания наружных препаратов Ивермектина 1% и бримонидина Тартрата был исследован в многоцентровом 12-недельном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором принимали участие пациенты с розацеа от средней до тяжелой степени, с выраженной персистирующей эритемой лица и папуло-пустулезными поражениями (n = 190). Значительно более высокая эффективность («чистая», «почти чистая кожа»), основанная на оценке IGA, была у пациентов, получающих сочетанную терапию двумя местными препаратами, чем в группах, получавших только 1%-ный Ивермектин или бримонидина

тартрат. Это демонстрирует аддитивное терапевтическое преимущество сочетания альфа-агонистической терапии с противовоспалительным эффектом 1%-ного ивермектина [23, 24].

В 2017 г. появились данные о наших первых клинических наблюдениях сочетанного применения препаратов ивермектин 1% и бримонидина тартрата [25]. В результате проведенного клинического исследования у 12 пациентов с эритематозной, эритематозно-папулезной, папуло-пустулезной, стероидной формой розацеа был достигнут выраженный положительный эффект на фоне терапии 1%-ным кремом ивермектина и 0,5%-ным гелем бримонидина тартрат. У пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа был достигнут хороший эффект вплоть до клинического выздоровления на фоне терапии 1%-ным кремом ивермектина в течение 4 мес. У пациентов с эритематозной формой розацеа констатируется значительное клиническое улучшение на фоне применения 0,5%-ного геля бримонидина тартрата 1 раз в сутки, причем продолжительность терапии напрямую коррелировала с длительностью временного эффекта (регресс эритемы до 12 ч через 2 мес. лечения). У 4 пациентов с эритематозно-папулезной, стероидной формой розацеа была применена схема поэтапного применения 0,5%-ного геля бримонидина тартрата в течение 2 нед., 1%-ного крема ивермектина в течение 2 нед. и дальнейшего их сочетанного применения в течение 3 мес. Вероятно, выраженный клинический эффект от комбинированной терапии у пациентов со стероидной формой розацеа объясняется наличием двух путей патофизиологического процесса: нейрососудистой дисрегуляцией в виде проявления эритемы на коже лица и появлением воспалительных элементов в результате нарушения адаптивного иммунитета на фоне длительной иммуносупрессии [25].

Эффективность комбинированной терапии наружным 1%-ным ивермектином и системной терапией доксициклином 40 мг с модифицированным высвобождением у 273 пациентов с тяжелой розацеа была продемонстрирована в 3b/4-й стадии рандомизированного исследования. Сочетанное применение ивермектина и доксициклина показало превосходную эффективность в уменьшении воспалительных явлений (80,3%) по сравнению с монотерапией 1%-ным наружным ивермектином (73,6%). Комбинированная терапия имела более быстрое начало действия с 4-й нед. Это значительно увеличило число пациентов, достигших оценки IGA 0 (11,9% против 5,1%), и 100%-ное уменьшение клинических проявлений розацеа (17,8% против 7,2%) на 12-й нед. [26].

Поскольку доксициклин и ивермектин могут иметь как разные, так и общие молекулярные мишени в каскаде воспалительных реакций при розацеа, известно, что их совместное использование может привести к улучшению эффективности терапии и оптимизировать клинические результаты [27].

В подтверждение вышесказанного приводим данные собственных клинических наблюдений и результаты проведенного комбинированного лечения у пациентов с папуло-пустулезным типом розацеа среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Цель исследования: сравнительный анализ терапевтической эффективности применения комбинированной терапии с применением наружного препарата ивермектин 1% в сочетании с препаратами системной терапии (доксициклин, миноциклин, изотретиноин).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 37 пациентов с папуло-пустулезным подтипом розацеа среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Оценка степени тяжести розацеа проводилась с помощью Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) до начала лечения и через три месяца терапии. Проводилась оценка тяжести клинических проявлений по критериям IGA (Investigator Global Assessment) до и через 3 мес. лечения, а также оценка качества жизни больных с помощью опросника ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).

Группа А (8 пациентов) – пациенты применяли только наружную терапию: 1%-ный крем ивермектин на кожу лица тонким слоем 1 раз в день утром.

Группа В (8 пациентов) – пациенты получали комбинированную терапию: 1%-ный крем ивермектин на кожу лица тонким слоем 1 раз в день + доксициклин 100 мг/сут и в течение 6–8 нед.

Группа С (8 пациентов) – пациенты получали комбинированную терапию: 1%-ный ивермектин на кожу лица тонким слоем 1 раз в день + изотретиноин 0,2–0,4 мг/кг массы тела.

Группа D (13 пациентов) – пациенты получали комбинированную терапию: миноциклин 100/50 мг/сут в течение 6–8 нед. (9 пациентов с тяжелой формой розацеа принимали миноциклин по схеме 100 мг/сут первые 14 дней, далее 4–6 нед. 50 мг/сут, 4 пациента со среднетяжелой формой розацеа принимали 50 мг/сут на протяжении 6–8 нед.) + наружная терапия 1%-ным кремом ивермектин 1 раз в день на высыпания на протяжении 3 мес.

Параллельно с лечением всем пациентам было рекомендовано избегать экзогенных факторов, способствующих обострению кожного процесса, были даны рекомендации по диете и применению солнцезащитных средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе А до лечения папуло-пустулезные высыпания на фоне выраженной эритемы наблюдались у 8 пациентов (4 балла у 5 пациентов, что соответствует «тяжелой» розацеа и 3 балла у 3 пациентов, что соответствует «умеренной» розацеа). После 3 мес. лечения IGA 2 балла сохранялись у 5 больных, что соответствует «легкой» степени розацеа, у 2 пациентов сохранялись явления легкой эритемы, IGA составил 1 балл и лишь у одного пациента IGA достиг 0 баллов, что соответствует здоровой коже без высыпаний.

Таким образом, в группе А средний уровень IGA до лечения составлял 3,63 балла ($\pm 0,20$), а через 3 мес. терапии снизился до 1,5 балла ($\pm 0,20$), на 58,6%.

В группе В до лечения папуло-пустулезные высыпания на фоне выраженной эритемы, соответствующие «тяжелой розацеа» (4 балла), присутствовали у всех 7 больных, у одного пациента степень тяжести розацеа составляла 3 балла («умеренная» розацеа), через 3 мес. лечения проявления розацеа в «легкой степени» в виде единичных высыпаний и незначительной эритемы сохранялись у 5 пациентов (2 балла), у одного пациента сохранилась лишь эритема легкой степени тяжести (1 балл), у 2 пациентов высыпания регрессировали полностью (0 баллов).

Средний показатель IGA в группе В составил 3,88 балла ($\pm 0,13$), а через 3 мес. после лечения снизился до 1,38 балла ($\pm 0,35$), на 64,4%.

В группе С папуло-пустулезные высыпания средней и тяжелой степени тяжести присутствовали у всех 8 больных (у 6 пациентов – 4 балла, у 2 пациентов – 3 балла), через 3 мес. лечения сохранялись в легкой степени (2 балла) у одного пациента, явления незначительной эритемы и шелушения кожи – у 4 пациентов (1 балл), полностью регрессировали до 0 баллов у 3 пациентов.

Средний показатель IGA в группе С составил 3,75 балла ($\pm 0,17$), а через 3 мес. после лечения снизился до 0,75 балла ($\pm 0,27$) на 80%.

В группе D папуло-пустулезные высыпания на фоне эритемы средней и тяжелой степени тяжести наблюдались у 13 пациентов (у 9 пациентов «тяжелая» степень тяжести соответствовала 4 баллам, у 4 – «средняя» степень тяжести до 3 баллов), после лечения единичные папуло-пустулезные высыпания на фоне незначительной эритемы сохранились у 2 пациентов (2 балла), у 5 пациентов наблюдались остаточные застойные явления легкой степени, соответствующие по локализации предшествующим папуло-пустулезным высыпаниям (1 балл), у 6 пациентов высыпания полностью разрешились до 0 баллов.

Среднее значение IGA в группе D составило 3,69 балла ($\pm 0,14$), а через 3 мес. после лечения снизилось до 0,69 балла ($\pm 0,75$) на 81,3%.

Результаты комбинированной терапии у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами розацеа в группах В, С и D оказались значительно выше, чем в группе А, получавшей монотерапию ивермектином 1%.

У пациентов группы А, получающих монотерапию наружным ивермектином 1%, показатели индекса ШДОР (табл. 1), оценивающие степень выраженности эритемы,

● **Таблица 1.** Оценка динамики тяжести кожного процесса по ШДОР у пациентов «до» и «после» терапии

● **Table 1.** Assessment of changes in skin process severity according to SDAR in patients "before" and "after" therapy

Степень тяжести	До лечения ($M \pm m$)	После лечения ($M \pm m$)	p
Группа А	14,4 $\pm$ 1,22	11,3 $\pm$ 1,43	p < 0,05
Группа В	16,7 $\pm$ 0,90	8,7 $\pm$ 0,90	p < 0,05
Группа С	17,3 $\pm$ 0,73	5,1 $\pm$ 0,72	p < 0,05
Группа D	10,31 $\pm$ 0,51	2,23 $\pm$ 0,38	p < 0,05

количество папуло-пустулезных высыпаний, степень шелушения и субъективных ощущений снизились на 19,2%. Согласно индексу IGA, оценивающему степень тяжести кожного процесса на 58,6%, у одного пациента из группы удалось достичь полного регресса кожного процесса до 0 баллов. У пациентов группы В, получающих терапию «субклиническими дозами» доксицилина и наружную терапию ивермектином, показатели индекса ШДОР снизились на 48%, IGA на 64,4%, полный регресс высыпаний отмечался у 2 пациентов из группы. У пациентов группы С, получавших системную терапию низкими дозами изотретиноина и наружную терапию ивермектином 1%, показатели ШДОР снизились на 70,52%, IGA на 80%, у 3 пациентов из 8 наблюдался полный регресс высыпаний на коже. У пациентов группы D, получающих системную терапию низкими дозами миноциклина в сочетании с наружной терапией ивермектином, показатели тяжести кожного процесса по ШДОР снизились на 78,37%, IGA на 81,3%, а результат «кожа, свободная от высыпаний» наблюдался у 6 пациентов.

Показатели качества жизни больных (ДИКЖ) после проведенного лечения у пациентов всех групп значительно улучшились от 71,31 до 76,1% (табл. 2). Несмотря на значимое превосходство эффективности комбинированного лечения по ШДОР и IGA в группе пациентов, получающих комбинацию системной терапии низкими дозами изотретиноина с наружной терапией ивермектином, показатели качества жизни после проведенного лечения оказались сравнимыми с показателями других групп, что, возможно, связано с побочными эффектами в виде шелушения, сухости кожи и субъективными ощущениями на фоне системного применения изотретиноина. У пациентов в группе D, получающих системную терапию «субклиническими» дозами миноциклина в комбинации с ивермектином, отмечалась наибольшая динамика улучшения качества жизни на 76,1%.

● **Таблица 2.** Оценка динамики качества жизни по опроснику ДИКЖ

● **Table 2.** Assessment of changes in quality of life according to the DLQI questionnaire

Группы	ДИКЖ до лечения ($M \pm m$)	ДИКЖ через 3 мес. лечения ($M \pm m$)	p
А	24,5 $\pm$ 2,26	7,0 $\pm$ 0,57	p < 0,05
В	23,7 $\pm$ 1,91	6,8 $\pm$ 1,4	p < 0,05
С	24,2 $\pm$ 1,93	6,5 $\pm$ 0,88	p < 0,05
D	25,1 $\pm$ 2,18	6,0 $\pm$ 0,57	p < 0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате сравнительного анализа динамики показателей степени тяжести кожного процесса и качества жизни у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами папуло-пустулезной розацеа после проведенной наружной и комбинированной терапии, у пациентов, получающих комбинированную терапию, результа-

ты проведенного лечения оказались более значимыми, чем в группе, получающей монотерапию. Необходимо отметить, что системная терапия «субклиническими» дозами миноциклина в сочетании с наружной терапией ивермектином у пациентов с тяжелыми формами папуло-пустулезной розацеа показала наилучшие результаты в виде значимого снижения степени активности кожного процесса вплоть до полного регресса высыпаний, что коррелирует с улучшением качества жизни больных. Также отличные результаты в лечении тяжелых форм папуло-пустулезной розацеа показала схема лечения с применением низких доз изотретиноина и наружного ивермектина. Стоит отметить, что в сравнении с результатами применения аналогичной схемы терапии «субклиническими» дозами доксициклина эффективность системного применения миноциклина в

комбинации с наружным лечением оказалась значительно выше.

Как показывают результаты вышеизложенных исследований по применению комбинированных схем в лечении розацеа, а также наших собственных клинических наблюдений сочетанное применение системного и наружного лечения является наиболее эффективным для пациентов с тяжелыми формами папуло-пустулезного подтипа розацеа. Комбинированное лечение с учетом клинических форм и тяжести данного хронического дерматоза открывает хорошие перспективы для создания оптимального персонализированного алгоритма лечения розацеа.



Поступила / Received 26.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2020
Принята в печать / Accepted 25.09.2020

Список литературы

- Потекаев Н.Н. Розацеа (этиология, клиника, терапия). М., СПб.: Бином, Невский диалект; 2000.
- Steinboff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):S15–S26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045.
- Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1562. doi: 10.3390/ijms17091562.
- Baldwin H.E. Diagnosis and treatment of rosacea: state of the art. *J. Drugs Dermatol.* 2012;11(6):725–730. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648219>.
- Шаршунова А.А., Круглова Л.С., Котенко К.В., Софинская Г.В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2017;6(6):284–290. doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-6-284-290.
- Layton A., Thiboutot D.J. Emerging therapies in rosacea. *Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):S57–S65. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.041.
- Palatsi R., Kelh  la H.L., H  gg P. Uusia n  kemyksi   ruusufoinnin patogeneesi   ja hoitosta [New insights in the pathogenesis and treatment of rosacea]. *Duodecim.* 2012;128(22):2327–2335. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342479>.
- Parish L.C., Witkowski J.A. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. *Int J Dermatol.* 1995;34(4):236–237. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb01586.x.
- Gupta A.K., Chaudhry M.M. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(3):273–285. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01216.x.
- Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. (ред.). *Дерматология по Томасу Фицпатрику: атлас-справочник*. 2-е изд. М.: Практика; 2007. 1248 с.
- van der Linden M.M.D., van Rattengen A.R., van Rappard D.C., Nieuwenburg S.A., Spuls Ph.I. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1465–1474. doi: 10.1111/bjd.15155.
- Jackson J.M., Kircik L.H., Lorenz D.J. Efficacy of extended-release 45 mg oral minocycline and extended-release 45 mg oral minocycline plus 15% azelaic acid in the treatment of acne rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(3):292–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545911/>.
- Ni Raghallaigh S., Powell F.C. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. *Br J Dermatol.* 2014;171(2):259–266. doi: 10.1111/bjd.12770.
- Mrowietz U., Kedem T.H., Keynan R., Eini M., Tamarkin D., Rom D., Shirvan M. A Phase II, Randomized, Double-Blind Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Topical Minocycline Foam, FMX103, for the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):427–436. doi: 10.1007/s40257-017-0339-0.
- Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A. et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(3):316–323. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595578/>.
- Taleb A., Ortonne J.P., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M.H., Jaccovella J. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0,75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103–1110. doi: 10.1111/bjd.13408.
- Gold L.S., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draelos Z. et al. Ivermectin Phase 3 Study Group. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1380–1386. Available at: <https://europepmc.org/article/med/25607706>.
- Fowler J., Jackson M., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K. et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(6):650–656. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23839181/>.
- Fowler J., Jarratt M., Moore A., Meadows K., Pollack A., Steinboff M. et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):633–641. doi: 10.1111/j.1365-2135.2011.10716.x.
- Layton A.M., Schaller M., Homey B., Hofmann M.A., Bewley A.P., Lehmann P. et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2405–2410. doi: 10.1111/jdv.13305.
- Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., Liu H., Leoni M. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(1):56–61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385120/>.
- van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Carter B., van der Linden M.M., Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4):CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub5.
- Gold L.S., Papp K., Lynde C., Lain E., Gooderham M., Johnson S., Kerrouche N. Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0.33% Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(9):909–916. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915286/>.
- Del Rosso J.Q., Tangheiti E., Webster G., Gold L.S., Thiboutot D., Gallo R.L. An update on rosacea management from the American Acne and Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(6):17–24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624012/>.
- Потекаев Н.Н., Львов А.Н., Хлыстова Е.А., Кочетков М.А. Первый опыт применения ивермектина и бримонидина тартрата у пациентов с розацеа (клинические наблюдения). *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;16(2):117–125. doi: 10.17116/klinderma2017162117-125.
- Schaller M.L., Kem  ny L., Havlickova B., Jackson M.J., Ambroziak M., Lynde C. et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):336–343. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.063.
- Steinboff M., Vocanson M., Voegel J.J., Hacin  -Rachinel F., Sch  fer G. Topical ivermectin 10 mg/g and oral doxycycline 40 mg modified-release: current evidence on the complementary use of anti-inflammatory rosacea treatments. *Adv Ther.* 2016;33(9):1481–1501. doi: 10.1007/s12325-016-0380-z.

References

- Potekaev N.N. *Rosacea (etiology, clinic, therapy)*. Moscow, St Petersburg: Binom, Nevskiy dialekt; 2000. (In Russ.)
- Steinhoff M., Schaub J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Suppl 1):S15–S26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045.
- Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1562. doi: 10.3390/ijms17091562.
- Baldwin H.E. Diagnosis and treatment of rosacea: state of the art. *J. Drugs Dermatol*. 2012;11(6):725–730. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648219>.
- Sharshunova A.A., Kruglova L.S., Kotenko K.V., Sofinskaya G.V. Etiopathogenesis and the opportunities of laserotherapy of erythemato-telegiectatic rosacea subtype. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya = Russian Journal of the Physiotherapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2017;6(6):284–290. (In Russ.) doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-6-284-290.
- Layton A., Thiboutot D.J. Emerging therapies in rosacea. *Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Suppl. 1):S57–S65. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.041.
- Palatsi R., Kelh  la H.L., H  gg P. Uusia n  kemysi   ruusufoinnin patogeneesi   ja hoidosta [New insights in the pathogenesis and treatment of rosacea]. *Duodecim*. 2012;128(22):2327–2335. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342479>.
- Parish L.C., Witkowski J.A. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. *Int J Dermatol*. 1995;34(4):236–237. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb01586.x.
- Gupta A.K., Chaudhry M.M. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(3):273–285. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01216.x.
- Wolff K., Johnson R.A., Suurmond D. (eds). *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. 1085 p.
- van der Linden M.M.D., van Rappard A.R., van Rappard D.C., Nieuwenburg S.A., Spuls Ph.I. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1465–1474. doi: 10.1111/bjd.15155.
- Jackson J.M., Kircik L.H., Lorenz D.J. Efficacy of extended-release 45 mg oral minocycline and extended-release 45 mg oral minocycline plus 15% azelaic acid in the treatment of acne rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(3):292–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545911/>.
- Ni Raghallaigh S., Powell F.C. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):259–266. doi: 10.1111/bjd.12770.
- Mrowietz U., Kedem T.H., Keynan R., Eini M., Tamarkin D., Rom D., Shirvan M. A Phase II, Randomized, Double-Blind Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Topical Minocycline Foam, FMX103, for the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):427–436. doi: 10.1007/s40257-017-0339-0.
- Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A. et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):316–323. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595578/>.
- Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M.H., Jacovella J. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1103–1110. doi: 10.1111/bjd.13408.
- Gold L.S., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draelos Z. et al. Ivermectin Phase 3 Study Group. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1380–1386. Available at: <https://europepmc.org/article/med/25607706>.
- Fowler J.J., Jackson M., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K. et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(6):650–656. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23839181/>.
- Fowler J., Jarratt M., Moore A., Meadows K., Pollack A., Steinhoff M. et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):633–641. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10716.x.
- Layton A.M., Schaller M., Homey B., Hofmann M.A., Bewley A.P., Lehmann P. et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2405–2410. doi: 10.1111/jdv.13305.
- Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., Liu H., Leoni M. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(1):56–61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385120/>.
- van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Carter B., van der Linden M.M., Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub5.
- Gold L.S., Papp K., Lynde C., Lain E., Gooderman M., Johnson S., Kerrouche N. Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0.33% Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(9):909–916. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915286/>.
- Del Rosso J.Q., Tangheiti E., Webster G., Gold L.S., Thiboutot D., Gallo R.L. An update on rosacea management from the American Acne and Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(6):17–24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624012/>.
- Potekaev N.N., Lvov A.N., Khlystova E.A., Kochetkov M.A. First experience of using ivermectin and brimonidine tartrate in patients with rosacea: case studies. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2017;16(2):117–125. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma2017162117-125.
- Schaller M.L., Kem  ny L., Havlickova B., Jackson M.J., Ambroziak M., Lynde C. et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):336–343. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.063.
- Steinhoff M., Vocanson M., Voegel J.J., Hacin-Rachinel F., Sch  fer G. Topical ivermectin 10 mg/g and oral doxycycline 40 mg modified-release: current evidence on the complementary use of anti-inflammatory rosacea treatments. *Adv Ther*. 2016;33(9):1481–1501. doi: 10.1007/s12325-016-0380-z.

Информация об авторах:

Хлыстова Елена Александровна, научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, косметолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: dermacentr@gmail.com

Савастенко Алексей Леонидович, ассистент кафедры кожных и венерических болезней медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: savastenko_al@pru.ru

Information about the authors:

Elena A. Khlystova, Researcher, Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Dermatovenereologist, Cosmetologist, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: dermacentr@gmail.com

Aleksey L. Savastenko, Teaching Assistant, Department of Dermatology and Venereal Diseases, Institute of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: savastenko_al@pru.ru

Микоз стоп: как помочь активным пациентам

Л.Р. Сакания^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2027-5987, e-mail: sakania.luiz@yandex.ru

И.М. Корсунская¹, ORCID: 0000-0002-6583-0318, e-mail: marykor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, Селезневская ул., д. 20

Резюме

Микотические инфекции стоп широко распространены в наше время, по некоторым данным, ими страдают около 10% населения планеты. Чаще других от микоза стоп страдают мужчины. Микоз стоп может проявляться тремя клиническими формами: межпальцевой, подошвенной и везикулопапулезной. Нередко микоз стоп сочетается с онихомикозом или становится фактором риска его развития. К факторам риска возникновения микоза стопы относятся многие заболевания, такие как сахарный диабет, сосудистые заболевания, ожирение. Но что весьма важно, в группу риска попадают люди молодого и среднего возраста, ведущие активный образ жизни. Давно установленный факт, что такие общественные места, как спортивные залы, бассейны, бани и сауны, выступают источником распространения микотической инфекции. Также на возникновение микоза стоп значительное влияние оказывает внутреннее климатическое условия обуви. Закрытая обувь с высокой внутренней температурой и влажностью создает идеальные условия для роста дерматофитов. Именно поэтому люди, отдающие предпочтение закрытой, даже тканевой, обуви, или офисные работники, вынужденные постоянно носить закрытую обувь, часто страдают микозом стоп и другими грибковыми инфекциями.

Основная проблема терапии микозов стоп – это соблюдение назначенного лечения. В нашей практике грибковые поражения чаще встречаются у людей, ведущих активный образ жизни, не имеющих возможности придерживаться длительного курса терапии. Ведь зачастую лечение микоза подразумевает двухнедельное применение какого-либо топического антифунгицидного средства. Для таких пациентов оптимально назначение однократного применения пленкообразующего раствора тербинафина. Данное средство обеспечивает клиническую эффективность терапии, поскольку сохраняет антифунгицидную активность в течение 13 дней с момента применения и высокую приверженность лечению.

Ключевые слова: дерматофитии, микоз стоп, микотическая инфекция, тербинафин, комплаентность

Для цитирования: Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Микоз стоп: как помочь активным пациентам. *Медицинский совет.* 2020;(12):24–27. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-24-27.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Foot mycosis: how to help active patients

Luiza R. Sakaniya^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2027-5987, e-mail: sakania.luiz@yandex.ru

Irina M. Korsunskaya¹, ORCID: 0000-0002-6583-0318, e-mail: marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Mycotic infections of the feet are common fungal infections in our time. According to some reports, about 10% of the world's population suffer from these infections. Men suffer from foot mycosis more often than others. Foot mycosis can manifest itself in three clinical forms: interdigital, plantar and vesiculopapular. Foot mycosis is often combined with onychomycosis or becomes a risk factor for its development. Many diseases, such as diabetes mellitus, vascular diseases, obesity are risk factors for foot mycosis. But what is important is that young and middle-aged people who lead an active lifestyle are at risk. It has long been established that public places such as gyms, swimming pools, baths and saunas are a source of mycotic infections. The internal climatic environment of footwear also has a significant impact on the development of foot mycosis. Closed shoes with high internal temperature and humidity create ideal conditions for dermatophyte growth. That is why people who prefer closed, even cloth shoes, or office workers, who are forced to constantly wear closed shoes, often suffer from foot mycosis and other fungal infections.

The main problem in the treatment of foot mycoses is adherence to the prescribed treatment. In our practice, mycotic lesions are more common in people who lead an active lifestyle and are unable to adhere to a long course of therapy. Indeed, the treatment of mycosis often involves a two-week application of some topical antifungal agent. It is optimal to prescribe a single application of terbinafine film forming solution to such patients. This drug ensures the clinical effectiveness of therapy as it keeps antifungal activity for 13 days from the date of application and high adherence to treatment.

Keywords: dermatophytosis, foot mycosis, mycotic infection, terbinafine, compliance

For citation: Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M. Foot mycosis: how to help active patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(12):24–27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-24-27.

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

ВВЕДЕНИЕ

Грибковые инфекции стоп, включая микоз стоп и ониомикоз, очень распространены среди населения в целом и нередко сочетаются друг с другом [1]. Около 10% всего населения могут быть поражены дерматофитными инфекциями стоп. Заболевание чаще встречается у взрослых мужчин, чем у женщин. По данным одного исследования, средний возраст начала заболевания составил 15 лет [2].

Межпальцевая окклюзия, мацерация и влажные условия с одновременным увеличением бактериальной флоры, вероятно, способствуют инфицированию дерматофитами. Нарушение целостности кожного покрова, влажность и температура играют свою роль в этой инфекции. Грибок выделяет ферменты, называемые кератиназами, для проникновения в кератиновый слой кожи. Кроме того, клеточная стенка дерматофитов также содержит молекулы, называемые маннанами, которые подавляют иммунный ответ организма.

Микоз стоп (МС), обычно известный как атлетическая стопа, подразделяется на три клинические формы, такие как межпальцевая, подошвенная (мокасиновая стопа) и везикулопустулезная [3]. Межпальцевое проявление – наиболее частое клиническое проявление, характеризующееся мацерацией и растрескиванием кожи, главным образом в межпальцевом пространстве. Подошвенная стопа атлета представлена гиперкератозными и чешуйчатыми бляшками, которые покрывают подошвы, пятки и боковые стороны стопы (рис. 1). При воспалительном состоянии на подошве стопы присутствуют пузырьки, пустулы и иногда буллы [4]. Нередко высыпания могут переходить и на тыльную сторону стопы (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Подошвенный микоз стопы

● **Figure 1.** Mycosis of the plantar surface of foot



ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МИКОЗА СТОП

Сообщается о нескольких факторах риска МС и ониомикоза [5, 6]. Факторы риска включают возраст, мужской пол, климат (высокая температура и влажность), обувь, физические упражнения, пользование общественными местами, медицинские учреждения, инфекции и другие заболевания, такие как ожирение, диабет, сосудистые заболевания, заболевания костей и суставов [7, 8]. Кроме того, распространение дерматофитов также зависит от времени года [9].

На протяжении многих лет эпидемиологические исследования и клинический опыт показывают, что существует

взаимосвязь между обувью и микозом стоп (МС) [10, 11]. На возникновение МС также, вероятно, в большей степени влияет внутренняя среда обуви, чем климатические особенности внешней среды.

В японском исследовании, изучавшем влияние обуви на развитие микоза стоп и/или ониомикоза, приняло участие 420 реципиентов (190 мужчин, 45,23%; 230 женщин, 54,76%). Из 420 участников 207 (49,2%) имели грибковое заболевание стопы: 115 пациентов (55,6%) с микозом стоп, 42 пациента (20,3%) только с ониомикозом и 50 пациентов (24,2%) с обеими нозологиями. Распространенность грибкового заболевания стоп у мужчин была достоверно выше, чем у женщин. Частота только МС была достоверно выше у мужчин, чем у женщин (53,9% мужчин, 46,1% женщин), но не было различий по половому признаку в заболеваемости ониомикозом [6].

У пациентов с микозом стоп были более высокие климатические показатели внутренней среды обуви, чем у участников без грибковых заболеваний: температура $31,8 \pm 2,7$ °C, влажность $76,1\% \pm 9,3\%$ и точка росы $26,9 \pm 4,0$ °C. Многофакторный анализ показал, что точка росы внутри обуви была значительным фактором риска МС. На каждое повышение точки росы внутри обуви на 1 °C риск микоза стоп увеличивался в 1,1 раза. Интересно, что 42,3% пациентов с микозом стоп носили обувь, которая имела внутреннюю среду с высокой температурой/высокой влажностью летом [6].

При сравнении внутренней среды между закрытой и открытой обувью обувь закрытого типа показала значительно более высокую температуру и более высокую влажность внутри обуви. Кроме того, температура/влажность зависят от материала обуви, причем обувь с тканевым материалом имеет самые высокие климатические

● **Рисунок 2.** Микоз тыльной стороны стопы

● **Figure 2.** Mycosis of the dorsal surface of foot



показатели, за ней следуют синтетическая, искусственная и натуральная кожа. Таким образом, хотя обувь из тканевого материала чрезвычайно удобна, ее ношение повышает риск возникновения микоза.

Также данное исследование демонстрирует значительную разницу во внутренней среде обуви между мужчинами и женщинами. Мужчины чаще носят обувь с высокой внутренней температурой и влажностью, что, наряду с другими факторами, может способствовать ускорению гендерной дифференциации заболеваемости.

Совместное использование помещений для мытья, вероятно, также увеличивает вероятность заражения микозом, поскольку заболеваемость МС выше среди тех, кто пользуется общественными ваннами, душами и бассейнами.

Израильское исследование было направлено на изучение распространенности микозов стопы и онихомикоза среди сотрудников плавательных бассейнов. В исследовании приняло участие 169 сотрудников 21 плавательного бассейна. Около 46% сотрудников плавательных бассейнов имели одновременно дерматофитию стоп и онихомикоз, 30% – только микоз стопы, а 6% – только онихомикоз по сравнению с 10, 8 и 8% контрольной группы соответственно. С поправкой на возраст и пол у сотрудников плавательного бассейна было в 20 раз больше шансов получить одновременный микоз стоп и онихомикоз, в 15 раз больше вероятность заработать только микоз стопы и в 3 раза больше – только онихомикоз по сравнению с контрольной группой [12]. Данные результаты подтверждают, что плавательные бассейны остаются серьезным источником грибкового заражения.

ТЕРАПИЯ МИКОЗА СТОП

Местное лечение обычно является адекватным для большинства пациентов. При лечении дерматофитии стопы возникает несколько проблем. Во-первых, инфицированная кожа очень толстая. Это связано с кератинизацией, важным механизмом защиты организма-хозяина от грибка, кератиноцитами, ответственными за процесс обновления рогового слоя. Во-вторых, возбудитель может проникать в более глубокие слои дермы пациентов с ослабленным иммунитетом [13]. В-третьих, успех терапии во многом зависит от приверженности лечению и соблюдения пациентом врачебных рекомендаций.

На сегодняшний день одним из самых популярных противогрибковых препаратов является Ламизил с действующим веществом тербинафином. Большинство противогрибковых препаратов действуют путем ингибирования производства грибковых мембран и синтеза эргостерина. Тербинафин – это аллиламин, который действует как ингибитор фермента скваленэпоксидазы и преобразует сквален в эпоксид сквалена [14]. Хотя это и не является прямым фунгицидным действием, внутриклеточное накопление сквалена приводит к гибели грибковых клеток [15].

С точки зрения комплаентности терапии наибольший интерес представляет собой Ламизил Уно. Этот пленкообразующий раствор требует однократного нанесения на пораженную поверхность кожи. Непосредственно после нанесения Ламизил Уно образует практически невидимую пленку, высвобождающую активный компонент тербинафин, действующий на поверхности кожи до трех дней. Уникальная формула средства обеспечивает минимальную фунгицидную активность тербинафина в роговом слое кожи до 13 дней после нанесения¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей практике микоз стоп часто встречается у людей, ведущих активный образ жизни, посещающих фитнес-центры, бассейны и другие общественные места, играющие роль в распространении микотических инфекций. Средний возраст таких пациентов от 20 до 45 лет, и зачастую они отдают предпочтение закрытой тканевой обуви (кроссовки, кеды и пр.) или вынуждены носить закрытую обувь на работе, что повышает риск развития грибковой инфекции.

Таким пациентам мы рекомендуем применение препарата Ламизил Уно не только в качестве терапии, но и в дальнейшем как профилактическое средство. Профилактическое применение антифунгицидных средств особенно эффективно у пациентов, в чьем анамнезе уже присутствовал микоз стоп или онихомикоз или наблюдаются иммунозависимые заболевания. Учитывая их предрасположенность к микотическим инфекциям, это позволяет избежать реинфекции и распространения микоза.



Поступила / Received 22.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2020

Принята в печать / Accepted 10.09.2020

¹ GC CSS-SKH-0059 GC CSS Lamisil Once 1% Film Forming Solution Terbinafine 1% FFS. Available at: <https://apps.medicines.org.au/files/gcplammon.pdf>.

Список литературы / References

1. Perea S., Ramos M.J., Garau M., Gonzalez A., Noriega A.R., Del Palacio A. Prevalence and risk factors of Tinea unguium and Tinea pedis in the general population in Spain. *J Clin Microbiol.* 2000;38(9):3226–3230. doi: 10.1128/JCM.38.9.3226-3230.2000.
2. Mazza M., Refojo N., Davel G., Lima N., Dias N., Passos da Silva C.M.F., Canteros C.E. Epidemiology of dermatophytoses in 31 municipalities of the province of Buenos Aires, Argentina: A 6-year study. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35(2):97–102. doi: 10.1016/j.riam.2017.07.002.
3. Zuber T.J., Baddam K. Superficial fungal infection of the skin: where and how it appears help determine therapy. *Postgrad Med.* 2001;109(1):117–132. doi: 10.3810/pgm.2001.01.830.
4. Weitzman I., Summerbell R.C. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(2):240–259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172857/>.
5. Watanabe S., Harada T., Hiruma M., Iozumi K., Katoh T., Mochizuki T. et al. Epidemiological survey of foot diseases in Japan: results of 30,000 foot checks by dermatologists. *J Dermatol.* 2010;37(5):397–406. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00741.x.
6. Sasagawa Y. Internal environment of footwear is a risk factor for tinea pedis. *J Dermatol.* 2019;46(11):940–946. doi: 10.1111/1346-8138.15060.
7. Gupta A.K., Konnikov N., MacDonald P., Rich P., Rodger N.W., Edmonds M.W. et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol.* 1998;139(4):665–667. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02464.x.
8. Ogasawara Y. Prevalence and patient's consciousness of tinea pedis and onychomycosis. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2003;44(4):253–260. doi: 10.3314/jjmm.44.253.

9. Lee W.J., Kim S.L., Jang Y.H., Lee S.-J., Kim D.W., Bang Y.J., Jun J.B. Increasing prevalence of *Trichophyton rubrum* identified through an analysis of 115,846 cases over the last 37 years. *J Korean Med Sci.* 2015;30(5):639–643. doi: 10.3346/jkms.2015.30.5.639.
10. Rippon J.W. Dermatophytes. In: Rippon J.W. (ed). *Medical Mycology: The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W.B Saunders Co.; 1998, pp. 218–224.
11. Havlickova B., Czaika V.A., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008;51(Suppl. 4):2–15. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x.
12. Shemer A., Gupta A.K., Amichai B., Baum S., Barzilai A., Farhi R. et al. Increased Risk of Tinea Pedis and Onychomycosis Among Swimming Pool Employees in Netanya Area, Israel. *Mycopathologia*. 2016;181(11–12):851–856. doi: 10.1007/s11046-016-0040-5.
13. Peres N.T.A., Maranhao F.C.A., Rossi A., Martinez-Rossi N.M. Dermatophytes: host-pathogen interaction and antifungal resistance. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):657–667. doi: 10.1590/s0365-05962010000500009.
14. Lipner S.R., Scher R.K. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):853–867. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1260.
15. Ryder N.S. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol.* 1992;126(s39):2–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00001.x.

Информация об авторах:

Сакания Луиза Руслановна, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; врач-дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 127473, Россия, Москва, Селезневская ул., д. 20; e-mail: sakania.luiz@yandex.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; e-mail: marykor@bk.ru

Information about the authors:

Luiza R. Sakaniya, Junior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS”; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Dermatovenerologist, State Budgetary Healthcare Institution “Moscow Scientific and Practical Center for Dermatology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department”; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: sakania.luiz@yandex.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS”; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; e-mail: marykor@bk.ru

Псориаз: персонифицированный подход к терапии. Предпочтительный выбор системных агентов с учетом коморбидных патологий

Н.Н. Потекаев^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, e-mail: klinderma@mail.ru

О.В. Жукова^{2,3}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru

С.И. Артемьева², ORCID: 0000-0002-2793-8862, e-mail: sofya.chern@gmail.com

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Псориаз является хроническим воспалительным заболеванием кожи, которое в настоящее время рассматривается как системный процесс с учетом связи с множеством коморбидных состояний. С появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) лечение псориаза претерпело значительные перемены благодаря их высокой эффективности и благоприятному профилю безопасности. Клинически доказано, что применение данного вида терапии оказывает положительное воздействие, в т. ч. и на коморбидные заболевания. Однако необходимо понимать, что некоторые виды препаратов могут оказывать и негативное влияние на течение этих состояний. У каждого отдельного препарата такие характеристики, как скорость наступления ремиссии, долгосрочная эффективность, профиль безопасности и влияние на сопутствующие заболевания, различны. Лучшее понимание данных характеристик приводит к правильному персонифицированному выбору терапии, следовательно, к улучшению выживаемости препаратов, удовлетворенности пациентов и минимизации воздействия псориаза на качество жизни больных.

В данной статье рассматривается эффективность и безопасность биопрепаратов у пациентов с псориазом, обсуждается их влияние на сопутствующие заболевания, патогенетически связанные с псориазом.

На сегодняшний день известно, что в патогенезе псориаза ключевую роль играет сигнальный путь ИЛ-23/ИЛ-17. Многообещающие результаты показывает применение биологического препарата, нацеленного на ингибирование ИЛ-23, а именно блокатора ИЛ-23 гуселькумаба. Помимо высокого уровня терапевтического ответа в отношении псориаза, выявлены и другие свойства: препарат также показал эффективность у пациентов с сопутствующей болезнью Крона. Исследования описывают положительные ответные реакции при лечении гуселькумабом псориаза «трудных» локализаций, псориазического артрита и Hidradenitis Suppurativa, а его применение у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками не привело к каким-либо проявлениям отрицательной динамики. Таким образом, перспективным направлением является дальнейшее изучение влияния блокатора ИЛ-23 на коморбидные патологии при псориазе.

Ключевые слова: псориаз, коморбидные патологии, таргетная терапия, биологические препараты, гуселькумаб

Для цитирования: Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И. Псориаз: персонифицированный подход к терапии. Предпочтительный выбор системных агентов с учетом коморбидных патологий. *Медицинский совет.* 2020;(12):28–34. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-28-34.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis: a personalized approach to therapy. The preferred choice of systemic agents considering comorbid pathologies

Nikolay N. Potekaev^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, e-mail: klinderma@mail.ru

Olga V. Zhukova^{2,3}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva², ORCID: 0000-0002-2793-8862, e-mail: sofya.chern@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that is currently viewed as a systemic process due to its association with many comorbid conditions. With the appearance of genetically engineered biological drugs (GEBDs), the treatment of psoriasis has undergone significant changes due to their high efficiency and favorable safety profile. It has been clinically proven that the use of this type of therapy has a positive effect, including on comorbid diseases. However, it must be highlighted that some types of drugs can have a negative effect on the course of these conditions. The characteristics of each individual drug, such as the rate of onset of remission, long-term efficacy, safety profile and effect on comorbidities are different. A better understanding of these characteristics leads to the correct personalized choice of therapy, hence to improved survival of drugs, patient satisfaction and minimization of the impact of psoriasis on the quality of life of patients.

This article examines the efficacy and safety of biological drugs in patients with psoriasis, discusses their effect on concomitant diseases pathogenetically associated with psoriasis.

To date it is known that the signaling pathway IL-23 / IL-17 plays a key role in the pathogenesis of psoriasis. Promising results are shown by the use of a biological drug aimed at inhibiting IL-23, namely the IL-23 blocker guselkumab. In addition to the high level of therapeutic response in psoriasis, other properties of the drug have been identified - it has also shown efficacy in patients with concomitant Crohn's disease. Studies describe positive responses in the guselkumab treatment of psoriasis with "difficult" localisations, psoriatic arthritis and Hidradenitis Suppurativa, and its use in patients with cardiovascular risks did not lead to any manifestations of negative dynamics. Thus, further study of the effect of the IL-23 blocker on comorbid pathologies in psoriasis is a promising area.

Keywords: psoriasis, comorbidities, targeted therapy, biologic(s), guselkumab

For citation: Potekaev N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Psoriasis: a personalized approach to therapy. The preferred choice of systemic agents considering comorbid pathologies. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2020;(12):28–34. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-28-34.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является хроническим, иммуноопосредованным, воспалительным заболеванием кожи, поражающим 2–3% населения [1]. Заболевание может начаться в любом возрасте: в некоторых исследованиях сообщалось о наличии двух пиков заболеваемости (один в подростковом возрасте до 20 лет и другой – в зрелом возрасте), в то время как другие авторы описывают, что распространенность увеличивается в течение жизни [2]. Однако эпидемиологические данные предполагают, что частота псориаза может варьировать в зависимости от возраста, пола, географии и этнической принадлежности [3–5].

Псориаз оказывает значительное влияние на качество жизни, психическое здоровье и работоспособность, что в т. ч. связано и с другими сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые патологии, метаболический синдром и псориатический артрит [6, 7].

Псориаз – мультифакториальное заболевание, при котором факторы окружающей среды могут действовать как триггеры у генетически предрасположенных пациентов. На сегодняшний день патогенез псориаза рассматривается как чрезвычайно сложный иммунный каскад с участием как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. В частности, взаимодействие Т-клеток и кератиноцитов, по-видимому, играет большую роль: нарушение активности Т-клеток способствует гиперпролиферации и аномальной дифференцировке кератиноцитов, наблюдаемых в псориатических бляшках, тогда как кератиноциты дополнительно поддерживают иммунные ответы, обеспечивающие рекрутирование дендритных клеток [8, 9].

Псориатический процесс обычно начинается с активации плазматоидных и миелоидных дендритных клеток, индуцируемых комплексами антимикробных пептидов (LL37), интерлейкина-26 (IL-26), РНК и ДНК кератиноцитов [10, 11]. Впоследствии эти дендритные клетки высвобождают IL-12 и -23, активируя два типа Т-клеток – Th1 и Th17, которые высвобождают псориатические цитокины IL-17, интерферон- γ , фактор некроза опухоли (TNF) α и IL-22 [12, 13].

Таким образом, в целом пролиферацию Th17-лимфоцитов и продукцию ими IL-17 индуцирует ИЛ-23. ИЛ-23 относится к семейству гетеродимерных цитокинов и состоит из 2 субъединиц – p19 и p40, которые преимуще-

ственно продуцируются макрофагами и миелоидными дендритными клетками. Помимо ИЛ-23, субъединицу p40 также содержит ИЛ-12. Структурное отличие ИЛ-12 от ИЛ-23 состоит в том, что другой субъединицей ИЛ-12 является p35, а не p19.

Механизм действия ИЛ-23 состоит в том, что он связывается с рецепторным комплексом ИЛ-23 на поверхности Т-лимфоцитов и миелоидных дендритных клеток, макрофагов и моноцитов, что приводит к активации внутриклеточных факторов транскрипции (*STAT3-STAT4* и *NF- κ B*), они перемещаются в ядро клетки и связываются с активатором гена IL-17, и, как следствие, Т-лимфоциты дифференцируются и превращаются в Th17.

Эффекторные Т-клетки затем мигрируют обратно в кожу, где они высвобождают цитокины и хемокины, что стимулирует пролиферацию кератиноцитов. Процесс также поддерживается кератиноцитами, они усиливают воспалительный ответ, продуцируя дополнительные цитокины, и это приводит к цикличности воспаления. Медиаторы, высвобождаемые эффекторными Т-клетками, включают интерферон (IF) γ , IL-21 и TNF- α из клеток Th1 и IL-17A, IL-17F и IL-22 из клеток Th17.

В настоящее время известно, что сигнальный путь ИЛ-23/ИЛ-17 играет важную роль в этом воспалительном каскаде. С учетом вышеизложенного ИЛ-23 считается цитокином, который играет ключевую роль в патогенезе псориаза. Это подтверждается его высоким содержанием как в сыворотке крови, так и в коже из очагов поражения больных псориазом [14, 15].

КОМОРБИДНЫЕ ПАТОЛОГИИ

Для псориаза характерно развитие коморбидных состояний, частично связанных общими патогенетическими механизмами с кожным процессом. К таким патологиям относятся: метаболический синдром, характеризующийся нарушением толерантности к глюкозе/сахарным диабетом, ожирением, гипертонической болезнью, дислипидемией; атеросклероз, приводящий к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, острому инфаркту миокарда, острому нарушению мозгового кровообращения); амилоидоз; лекарственная нефротоксичность, хроническая болезнь почек; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, болезнь

Крона, язвенный колит; неалкогольная жировая болезнь печени; функциональные нарушения, а также органические нарушения со стороны нервной системы (энцефалопатии). Как следствие, пациенты с псориазом часто имеют более высокие показатели смертности и госпитализации, чем население в целом [16].

На тяжесть течения заболевания оказывают влияние депрессивные и тревожные расстройства. К тяжелым проявлениям псориаза относится возникновение ПСА.

Основными причинами риска развития коморбидных состояний являются нарушение липидного и углеводного обмена. Кроме того, стимуляция неоангиогенеза в патогенезе псориаза лежит в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний [16–20].

Многие сопутствующие заболевания также связаны с хронической воспалительной природой псориаза, а также с побочными эффектами лекарственных средств, применяемых для лечения псориаза [21]. Пациенты с псориазом часто имеют повышенные медиаторы воспаления в крови, такие как С-реактивный белок, который является прогностическим фактором сердечно-сосудистого риска. Кроме того, у пациентов с псориазом наблюдается нарушение регуляции генов воспалительного и липидного обмена, которые, как было показано, связаны с атеросклерозом [22]. Также считается, что связанный с псориазом метаболический синдром вызван повышенным уровнем провоспалительных медиаторов псориаза, включая TNF- α [21].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что провоспалительные медиаторы псориаза TNF- α и интерлейкин-6 (IL-6) связаны с депрессией. Кроме того, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) чаще всего встречаются у пациентов с псориазом, т. к. они имеют множество перекрестных воспалительных путей и генетических факторов с псориатическим процессом [16]. В частности, пациенты с псориазом и ВЗК зачастую имеют генетические полиморфизмы в IL-23R, которые приводят к изменениям пути IL-12/23 [19].

Заболевания почек напрямую связаны с факторами риска, которые часто встречаются у пациентов с псориазом, такими как гипертония, диабет, ожирение, дислипидемия и метаболический синдром [22]. Поскольку эти факторы риска повышают риск развития атеросклероза у пациентов с псориазом, такие пациенты оказываются предрасположенными к развитию хронической болезни почек и даже терминальной стадии почечной недостаточности [23]. Некоторые лекарственные препараты, применяемые при лечении псориаза, такие как метотрексат и циклоспорин, являются нефротоксичными, что увеличивает вероятность возникновения патологии со стороны почек [22].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это еще одно заболевание, связанное с псориазом, которое варьирует от простого стеатоза до возникновения цирроза печени [24].

Считается, что хроническое воспаление при псориазе, вызванное провоспалительными адипокинами или цитокинами, происходящими из кожи, может вызывать НАЖБП, повышая резистентность к инсулину и приводя к накоплению липидов в печени [25].

С учетом общих патогенетических механизмов между псориазом и сопутствующими патологиями системная терапия, используемая для лечения псориаза, может снизить риск коморбидных заболеваний [26].

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ингибиторы TNF- α

Этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, а также применяемый в лечении псориатического артрита цертолизумаб пэгол являются ингибиторами ФНО- α . Показаниями к назначению данных препаратов являются среднетяжелое или тяжелое течение псориаза, псориатический артрит, в дополнение к этим показаниям адалимумаб и инфликсимаб применяются в терапии болезни Крона и язвенного колита, а цертолизумаба пэгол – в терапии болезни Крона [19].

Однако, что касается сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, в настоящее время остается неясным, насколько ингибиторы TNF- α снижают риск возникновения данной патологии. Описаны исследования, в которых авторы связывают ингибиторы TNF- α со снижением риска возникновения инфаркта миокарда и ССЗ у пациентов с псориазом [27]. Для сравнения: другие исследования показывают, что применение ингибиторов TNF- α не связывают с увеличением риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [28].

Существуют противоречивые данные по отдельным ингибиторам TNF- α , что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований, прежде чем можно будет сделать однозначные выводы относительно воздействия на сердечно-сосудистую систему.

Этанерцепт. Ретроспективное исследование показало, что применение этанерцепта в лечении псориаза снижало риск возникновения инфаркта миокарда по сравнению с больными, получающими топическую терапию [29]. Тем не менее метаанализ не показал изменений в риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при применении этанерцепта по сравнению с плацебо [28].

Ретроспективное исследование показало, что применение этанерцепта улучшало течение метаболического синдрома (уменьшение окружности талии, уровня триглицеридов, ЛПВП и глюкозы) у пациентов с псориатическим артритом [30].

Кроме того, большинство исследований сообщают, что этанерцепт демонстрирует положительные результаты в терапии псориатического артрита [31].

Однако этанерцепт, по-видимому, не эффективен при лечении болезни Крона [32]. Крупное ретроспективное исследование показало, что этанерцепт может фактически вызывать или ухудшать течение ВЗК у некоторых пациентов с псориазом [33]. Поэтому врачи должны быть осторожны при назначении этанерцепта пациентам с псориазом и коморбидными ВЗК [19].

Кроме того, исследование показало, что лечение этанерцептом в течение шести месяцев не влияло на скорость клубочковой фильтрации у пациентов с псориазом [34].

Этанерцепт также оказывает положительное влияние при сопутствующей депрессии. III фаза РКИ показала, что у пациентов с псориазом, которых лечили этанерцептом, отмечались улучшения симптомов как депрессии, так и усталости, что доказано динамикой показателей по шкале оценки депрессии Гамильтона и шкале депрессий Бека (BDI) [35].

Другое исследование, сравнивающее этанерцепт с фототерапией у пациентов с псориазом, НАЖБП и метаболическим синдромом, выявило значительное снижение уровней АСТ и АЛТ, значительное повышение чувствительности к инсулину после 24 нед. лечения. Поскольку резистентность к инсулину напрямую коррелирует с фиброзом печени, это исследование подчеркивает, что этанерцепт, по-видимому, более эффективен в снижении риска фиброза печени [36].

Адалимумаб. Существуют противоречивые данные о влиянии адалимумаба на сердечно-сосудистую систему. Метаанализ показал, что адалимумаб, по-видимому, не вызывает изменения риска возникновения ССЗ [28]. Другое исследование также не показало различий в течении сосудистого воспаления в сонных артериях пациентов с псориазом после 52-недельного лечения адалимумабом [37]. Однако обсервационные исследования показали снижение частоты инфарктов миокарда у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , такие как адалимумаб. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для окончательного определения влияния адалимумаба на сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с псориазом [38].

Ретроспективное исследование и литературный обзор показали, что адалимумаб улучшает компоненты метаболического синдрома у пациентов с псориатическим артритом [30, 39].

Метаанализ и литературный обзор также показали, что адалимумаб эффективен как при псориатическом артрите, так и при болезни Крона [31, 40]. Кроме того, другой метаанализ показал, что адалимумаб обладает умеренной эффективностью при язвенном колите, однако инфликсимаб более эффективен [41].

Сообщалось, что адалимумаб и другие ингибиторы TNF- α не оказывали отрицательного влияния на функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью [42]. Кроме того, в другом исследовании сообщалось, что адалимумаб и другие ингибиторы TNF- α не оказывали отрицательного влияния на функцию почек у пациентов с заболеванием почек [42].

Ретроспективное исследование показало, что у пациентов с псориазом и заболеваниями печени, которых лечили адалимумабом в течение пяти лет, включая трех пациентов с НАЖБП, не наблюдалось прогрессирования заболевания печени [43].

Что касается депрессии, в РКИ у пациентов с псориазом, получавших адалимумаб, наблюдалось значительное уменьшение симптомов депрессии [44].

Инфликсимаб. Проведенный метаанализ не выявил изменений в риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом после лечения инфликсимабом по сравнению с плацебо [28].

Другой метаанализ показал эффективность терапии псориаза у пациентов с ожирением, поскольку ответ на

инфликсимаб не зависит от ИМТ в отличие от других биологических препаратов [45].

Установлено, что инфликсимаб высокоэффективен у пациентов с псориатическим артритом, язвенным колитом и болезнью Крона [19, 31, 41, 46, 47].

Отдельное исследование показало, что инфликсимаб и другие ингибиторы TNF- α не оказывают негативного влияния на функцию почек у пациентов с заболеваниями почек [42].

Описан случай возникновения гепатотоксичности при применении инфликсимаба. У 53-летнего пациента с псориатическим артритом выявлено стойкое повышение АЛТ после проведения шести инфузий инфликсимабом, а также хронический гепатит и фиброз по результатам проведенной биопсии печени [48].

Применение инфликсимаба также может оказывать положительное влияние на психические расстройства, хотя уровень доказательности слабый. В серии клинических случаев сообщалось о трех случаях псориаза и сопутствующей депрессии, при которых инфликсимаб был эффективен и способствовал стабилизации симптомов депрессии [49].

ИНГИБИТОР ИЛ-12/23 УСТЕКИНУМАБ

Устекинумаб является ингибитором ИЛ-12/23, который обладает системным эффектом и, по данным исследований, показывает эффективность у пациентов с псориазом и некоторыми сопутствующими заболеваниями [50]. Препарат широко применяется у пациентов с псориатическим артритом, болезнью Крона и язвенным колитом [19].

Влияние устекинумаба на сердечно-сосудистую систему неясно. Метаанализ показал, что у пациентов с псориазом, которых лечили устекинумабом, не выявлено изменений в риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при сравнении с плацебо [28]. Однако описано РКИ, в котором показано улучшение функции миокарда и коронарных артерий у пациентов с псориазом во время терапии устекинумабом [51].

Сообщается, что использование устекинумаба увеличило уровень гликемии и триглицеридов [52]. Тем не менее отдельное исследование сообщило, что устекинумаб не увеличивал ИМТ у пациентов с бляшечным псориазом, получающих терапию ингибитором ИЛ-12/23 [53].

Эти противоречивые результаты демонстрируют необходимость проведения дальнейших исследований, изучающих влияние устекинумаба на сердечно-сосудистую систему и метаболический синдром [54].

Метаанализ РКИ показал, что устекинумаб высокоэффективен при псориатическом артрите [55].

Другие исследования также сообщали об эффективности использования устекинумаба при болезни Крона [56–58].

Также была продемонстрирована эффективность применения устекинумаба у пациентов с псориазом с сопутствующей депрессией и тревогой [59].

Согласно инструкции к препарату, при применении устекинумаба не наблюдается возникновения нефротоксичности¹. В описанном клиническом случае пациент с

¹ Janssen Biotech, Inc.; Horsham, PA: 2012. STELARA® (ustekinumab).

псориазом и терминальной стадией почечной недостаточности, который находился на гемодиализе, показал хороший клинический ответ и стабилизацию со стороны почек после лечения устекинумабом [60].

Кроме того, ретроспективное исследование показало, что повреждение печени, вызванное устекинумабом, было редким явлением и имело легкое течение у пациентов с псориазом и что применение данного вида терапии безопасно для пациентов с ранее диагностированными заболеваниями печени [61].

Ингибиторы IL-17A

Секукинумаб. Секукинумаб является ингибитором IL-17A, применяемым для лечения псориаза и псориатического артрита [19]. Было показано, что он оказывает различное влияние на коморбидные заболевания у пациентов с псориазом. В частности, метаанализ не показал различий в риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом, получавших секукинумаб, по сравнению с плацебо [28]. С другой стороны, согласно официальной инструкции к препарату, клинические испытания описывают, что у более высокого процента пациентов, принимавших секукинумаб, развивается гиперхолестеринемия по сравнению с пациентами, получившими плацебо.

Другой метаанализ показал, что секукинумаб высокоэффективен при лечении псориатического артрита².

Важно отметить, что клиническое исследование II фазы показало, что секукинумаб усугубляет течение болезни Крона [62]. Следовательно, секукинумаб необходимо назначать с осторожностью пациентам с псориазом и коморбидными ВЗК.

Иксекизумаб. Иксекизумаб является еще одним ингибитором IL-17A, эффективным в терапии псориаза [19]. Проведенный метаанализ не выявил различий в риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориазом, получавших иксекизумаб, по сравнению с группой плацебо [28]. Аналогичным образом метаанализ не выявил существенного влияния терапии препаратом иксекизумаб на проявления метаболического синдрома, уровни общего холестерина, ЛПВП, триглицеридов, уровень глюкозы натощак в сыворотке крови или артериального давления через 60 нед. применения.

Клиническое исследование III фазы предполагает, что иксекизумаб высокоэффективен при терапии псориатического артрита [63, 64].

Ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб

Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 λ , которое блокирует субъединицу p19 IL-23 [19].

Показанием к применению препарата в Российской Федерации является среднетяжелой и тяжелой степени бляшечный псориаз, однако проведенные исследования сообщают о высокой эффективности и безопасности гуселькумаба при лечении ПСА, наблюдается значительное улучшение симптомов артрита, разрешение энтезитов и дактилитов, а также заметное улучшение физиче-

ской активности у пациентов и, как следствие, выраженное улучшение качества жизни. Также у препарата описан благоприятный профиль безопасности [65].

В результате действия гуселькумаба блокируется сигнальный путь ИЛ-23/Th17 и уменьшается выраженность воспалительных эффектов ИЛ-23 [44, 54]. Ингибирование ИЛ-23 снижает уровень циркулирующего ИЛ-17A за счет уменьшения числа и активности Th-17, однако блок секреции ИЛ-23 не ведет к полному прекращению образования ИЛ-17, таким образом, сохраняется физиологическая роль ИЛ-17, что необходимо для реализации противогрибковой защиты и обеспечения функционирования и целостности кишечного эпителия.

Помимо высокого уровня клинического ответа, исследования эффективности и безопасности гуселькумаба показали и другие ожидаемые свойства лекарственных препаратов из группы ингибиторов ИЛ-23, терапевтический ответ на терапию гуселькумабом сохраняется длительное время. Сравнительные исследования показали, что терапевтическая эффективность ингибирования ИЛ-23 гуселькумабом при псориазе выше по сравнению с действием анти-ФНО- α , субъединицы p40 ИЛ-12 или ИЛ-17. После отмены терапии отмечается длительная ремиссия (или медленная потеря ответа PASI 90), а в случае возникновения рецидива при возобновлении лечения у большинства пациентов отмечается повторный ответ PASI 90.

Исследования III фазы показали, что гуселькумаб не связан с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо [66].

Также показана эффективность у пациентов с сопутствующей болезнью Крона, больные достигали ремиссии во время лечения псориаза.

С учетом полученных многообещающих результатов предполагается дальнейшее изучение эффективности терапии препаратом гуселькумаб в отношении коморбидных псориазу состояний и, как следствие, возможное расширение терапевтического потенциала препарата [65, 67–70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз связан с многочисленными сопутствующими заболеваниями, и выбор соответствующего по всем критериям лечения может стать сложной задачей. Некоторые лекарственные средства могут помочь при одном коморбидном состоянии и усугубить другое. В связи с чем существует острая необходимость дальнейшего изучения влияния ГИБП, применяемых при терапии псориаза, на сопутствующие заболевания, что позволит минимизировать риски, в т. ч. последующей отмены терапии, меньшей эффективности, а также приема большого количества лекарственных препаратов с целью коррекции сопутствующих заболеваний, в целом позволит обеспечить персонализированный подход к терапии таких больных, избежать нежелательных явлений и улучшить качество жизни пациентов.

На сегодняшний день известно, что в патогенезе псориаза ключевую роль играет сигнальный путь ИЛ-23/ИЛ-17. Многообещающие результаты показывает применение биологического препарата, блокатора субъединицы

² Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ: 2018. COSENTYX® (secukinumab).

p19 ИЛ-23 гуселькумаба. Помимо высокого уровня терапевтического ответа, исследования эффективности и безопасности гуселькумаба выявили и другие свойства – он также показал эффективность у пациентов с сопутствующей болезнью Крона, которые достигают ремиссии во время лечения псориаза. Ранее проведенные исследования описывают положительные ответные реакции при лечении гуселькумабом псориаза «трудных» локализаций, псориазического артрита и Hidradenitis Suppurativa,

а его применение у пациентов с кардиоваскулярными рисками не привело к каким-либо проявлениям отрицательной динамики. С учетом многообещающих результатов перспективным направлением является дальнейшее изучение влияния блокатора ИЛ-23 на коморбидные патологии при псориазе.



Поступила / Received 19.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2020

Принята в печать / Accepted 14.09.2020

Список литературы / References

- Churton S., Brown L., Shin T.M., Korman N.J. Does treatment of psoriasis reduce the risk of cardiovascular disease? *Drugs*. 2014;74(2):169–182. doi: 10.1007/s40265-013-0173-5.
- Megna M., Napolitano M., Balato A., Scalvenzi M., Cirillo T., Gallo L. et al. Psoriasis in Children: A Review. *Curr Pediatr Rev*. 2015;11(1):10–26. doi: 10.2174/1573400511666150504125456.
- Springate D.A., Parisi R., Kontopantelis E., Reeves D., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a UK population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):650–658. doi: 10.1111/bjd.15021.
- Egeberg A., Skov L., Gislason G.H., Thyssen J.P., Mallbris L. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):808–812. doi: 10.2340/00015555-2672.
- Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
- Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
- Napolitano M., Caso F., Scarpa R., Megna M., Patri A., Balato N., Costa L. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1893–18901. doi: 10.1007/s10067-016-3295-9.
- Gupta R., Debbanah M.G., Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3(1):61–78. doi: 10.1007/s13671-013-0066-6.
- Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2526. doi: 10.3390/ijms18122526.
- Tonel G., Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells – recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(5):963–968. doi: 10.1016/j.biocel.2008.10.022.
- Kim J., Krueger J.G. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):13–23. doi: 10.1016/j.det.2014.09.002.
- Blauvelt A. T-Helper 17 Cells in Psoriatic Plaques and Additional Genetic Links between IL-23 and Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1064–1067. doi: 10.1038/jid.2008.85.
- Ghoreschi K., Weigert C., Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2007;25(6):574–580. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.012.
- Tonel G., Conrad C., Laggner U., Di Meglio P., Grys K., McClanahan T.K. et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2010;185(10):5688–5691. doi: 10.4049/jimmunol.1001538.
- Girolomoni G., Strohal R., Puig L., Bachelez H., Barker J., Boehncke W.H., Prinz J.C. The role of IL-23 and the IL-23/T(H) 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1616–1626. doi: 10.1111/jdv.14435.
- Oliveira M. de F., Rocha B. de O., Duarte G.V. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
- Kremers H.M., McEvoy M.T., Dann F.J., Gabriel S.E. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):347–354. doi: 10.1016/j.jaad.2007.02.007.
- Amir Y., Lebwohl M.G. Review of available and investigational biologics and non-biologic small molecules for the treatment of plaque psoriasis. *JPPA*. 2016;2(1):11–21. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/247553031600200103>.
- Whitlock S.M., Enos C.W., Armstrong A.W., Gottlieb A., Langley R.G., Lebwohl M.G. et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):383–394. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.043.
- Chi C.C., Wang J., Chen Y.F., Wang S.H., Chen F.L., Tung T.H. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci*. 2015;78(3):232–238. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.03.012.
- Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(1):5–21. doi: 10.1080/09546630701364768.
- González-Parra E., Daudén E., Carrascosa J. M., Oliveira A., Botella R., Bonnad C., Rivera R. Kidney disease and psoriasis. a new comorbidity? *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(10):823–829. doi: 10.1016/j.adengl.2016.05.025.
- Ungrasert P., Rakasak S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and metaanalysis. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(7):1277–1283. doi: 10.1007/s11255-018-1868-z.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221–1231. doi: 10.1056/NEJMra011775.
- Wenk K.S., Arrington K.C., Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(4):383–391. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03841.x.
- Kaushik S.B., Lebwohl M.G. Psoriasis: which therapy for which patient: psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):27–40. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057.
- Wu J.J., Poon K.Y.T., Channal J.C., Shen A.Y.J. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(11):1244–1250. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2502.
- Rungapiromnan W., Yiu Z.Z.N., Warren R.B., Griffiths C.E.M., Ashcroft D.M. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):890–901. doi: 10.1111/bjd.14964.
- Wu J.J., Poon K.-Y.T., Bechuk J.D. Association between the type and length of tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(8):899–903. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986163/>.
- Costa L., Caso F., Attenu M., Del Puente A., Darda Md.A., Caso P. et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33(6):833–839. doi: 10.1007/s10067-013-2369-1.
- Cawson M.R., Mitchell S.A., Knight C., Wildey H., Spurdens A. A. Bird M.E. Orme Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):26. doi: 10.1186/1471-2474-15-26.
- Sandborn W.J., Hanauer S.B., Katz S., Safdi M., Wolf D.G., Baerg R.D. et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1088–1094. doi: 10.1053/gast.2001.28674.
- O'Toole A., Lucci M., Korzenik J. Inflammatory bowel disease provoked by etanercept: report of 443 possible cases combined from an IBD referral center and the FDA. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1772–1774. doi: 10.1007/s10620-015-4007-z.
- Gisondi P., Girolomoni G. Glomerular filtration rate in patients with psoriasis treated with etanercept. *J Int Med Res*. 2016;44(1):106–108. doi: 10.1177/0300060515613495.
- Tyring S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A. et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29–35. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67763-X.
- Campanati A., Ganzetti G., Di Sario A., Damiani A., Sandroni L., Rosa L. et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol*. 2013;48(7):839–846. doi: 10.1007/s00535-012-0678-9.
- Bissonnette R., Harel F., Krueger J.G., Guertin M.-C., Chabot-Blanchet M., Gonzalez J. et al. TNF- α antagonist and vascular inflammation in patients with psoriasis vulgaris: a randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1638–1645. doi: 10.1016/j.jid.2017.02.977.
- Lebwohl M. Does treatment of psoriasis reduce cardiovascular comorbidities? *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1612–1613. doi: 10.1016/j.jid.2017.06.001.
- Piérard G.E., Piérard-Franchimont C., Szepietuik G., Paquet P., Quatresous P. The therapeutic potential of TNF- α antagonists for skin psoriasis comorbidities. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(8):1197–1208. doi: 10.1517/14712598.2010.500283.
- Saraceno R., Bavetta M., Zangrilli A., Chiricozzi A., Potenza C., Chimenti S., Chimenti M.S. Adalimumab in the treatment of plaque-type psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(9):1325–1334. doi: 10.1517/14712598.2013.820701.
- Mei W.Q., Hu H.Z., Liu Y., Li Z.C., Wang W.G. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):6044–6051. doi: 10.3748/wjg.v21.i19.6044.
- Hueber A.J., Tunc A., Schett G., Manger B. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in patients with impaired renal function. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):981–982. doi: 10.1136/ard.2006.069211.
- Vilarasa E., Puig L., Alomar A. Biologic treatments for psoriasis in patients with hepatitis C virus infection and other liver diseases: experience in 29 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:6–6. Available at: https://www.researchgate.net/publication/295681323_Biologic_treatments_for_psoriasis_in_patients_with_hepatitis_C_virus_infection_and_other_liver_diseases_Experience_in_29_patients.
- Menter A., Augustin M., Signorovitch J., Yu A.P., Wu E.Q., Gupta S.R. et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients

- with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):812–818. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.022.
45. Reich K., Menter A., Plotnick M., Guzzo C., Li S., Gottlieb A.B. Consistency of infliximab response across subgroups of patients with psoriasis: integrated results from randomized clinical trials. *JPPA*. 2007;13a(1):21–27. doi: 10.1177/247553030713a00104.
 46. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K., Birbara C., Beutler A., Guzzo C. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1150–1157. doi: 10.1136/ard.2004.032268.
 47. Hazlewood G.S., Rezaie A., Borman M., Panaccione R., Ghosh S., Seow C.H. et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(2):344–354. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.011.
 48. Germano V., Picchianti D., Baccano G., Natale E., Onetti M., Priori R., Valesini G. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1519–1520. doi: 10.1136/ard.2004.032821.
 49. Bassukas I.D., Hyphantis T., Gamvroulia C., Gaitanis G., Mavreas V. Infliximab for patients with plaque psoriasis and severe psychiatric comorbidity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(2):257–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02310.x.
 50. Koutrouba N., Emer J., Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:123–141. doi: 10.2147/tcrm.s5599.
 51. Ikonomidis I., Papadavid E., Makavos G., Andreadou I., Varoudi M., Gravanis K. et al. Lowering interleukin-23 activity improves myocardial and vascular function compared with tumor necrosis factor- α antagonism or cyclosporine in psoriasis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):e006283. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006283.
 52. Ng C.Y., Tzeng I.S., Liu S.H., Chang Y.C., Huang Y.H. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *J Dermatol*. 2017;45(3):309–315. doi: 10.1111/1346-8138.14079.
 53. Gisondi P., Conti A., Galdo G., Piaserico S., De Simone C., Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1124–1127. doi: 10.1111/bjd.12235.
 54. Hu S.C., Lan C.E. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: Focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):E2211. doi: 10.3390/ijms18102211.
 55. Ramiro S., Smolen J.S., Landewé R., van der Heijde D., Dougados M., Emery P. et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):490–498. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466.
 56. Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., Jacobstein D., Lang Y., Friedman J.R. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
 57. Sandborn W.J., Gasink C., Gao L.L., Blank M.A., Johanns J., Guzzo C. et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519–1528. doi: 10.1056/NEJMoa1203572.
 58. Sands B.E., Han C., Gasink C., Szapary P., Gao L.-L., Lang Y., Feagan B.G. Tu2006 ustekinumab improves general health status and disease-specific health related quality of life of patients with moderate to severe Crohn's disease: results from the UNITI and IMUNITI phase 3 clinical trials. *Gastroenterology*. 2016;150(4 Suppl. 1):1004. doi: 10.1016/S0016-5085(16)33398-4.
 59. Langley R.G., Feldman S.R., Han C., Schenkel B., Szapary P., Hsu M.C. et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):457–465. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.014.
 60. Nimmannitya K., Tateishi C., Mizukami Y., Hamamoto K., Yamada S., Goto H. et al. Successful treatment with ustekinumab of psoriasis vulgaris in a patient undergoing hemodialysis. *J Dermatol*. 2016;43(1):92–94. doi: 10.1111/1346-8138.12989.
 61. Llamas-Velasco M., Concha-Garzon M.J., Garcia-Diez A., Dauden E. Liver injury in psoriasis patients receiving ustekinumab: a retrospective study of 44 patients treated in the clinical practice setting. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(6):470–476. doi: 10.1016/j.ad.2015.02.002.
 62. Sands B.E., Lewitzky S., Vandemeulebroeck M., Reinisch W., Higgins P.D.R. et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693–1700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668.
 63. Egeberg A., Wu J.J., Korman N., Solomon J.A., Goldblum O., Zhao F. et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):104–109.E8. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.074.
 64. Mease P.J., van der Heijde D., Ritchlin C.T., Okada M., Cuchacovich R.S., Shuler C.L. et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(1):79–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.
 65. Deodhar A., Gottlieb A.B., Boehncke W.H., Dong B., Wang Y., Zhuang Y. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018;391(10136):2213–2224. doi: 10.1016/s0140-6736(18)30952-8.
 66. Nakamura M., Lee K., Jeon C., Sekhon S., Afifi L., Yan D. et al. Guselkumab for the treatment of psoriasis: a review of phase III trials. *Dermatol Ther (Heidelberg)*. 2017;7(3):281–292. doi: 10.1007/s13555-017-0187-0.
 67. Terui T., Kobayashi S., Okubo Y., Murakami M., Hirose K., Kubo H. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin 23 monoclonal antibody, for palmoplantar pustulosis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):309–316. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5937.
 68. Casseres R.G., Kahn J.S., Her M.J., Rosmarin D. Guselkumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):265–267. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.017.
 69. Truong A., Le S., Kiuru M., Mavarakis E. Nummular dermatitis on guselkumab for palmoplantar psoriasis. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12954. doi: 10.1111/dth.12954.
 70. Lee E.B., Reynolds K.A., Pithadia D.J., Wu J.J. Appearance of lentigines in psoriasis patient treated with guselkumab. *Dermatol Online J*. 2019;25(1):13030/qt0pc0g809. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30710906/>.

Информация об авторах:

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: klinderma@mail.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: klinderma@inbox.ru

Артемяева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Nikolay N. Potekaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: klinderma@mail.ru

Olga V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Institute of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva, Junior Researcher, Dermatologist, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: sofya.chern@gmail.com

Терапевтические возможности наружных глюкокортикостероидов в современной клинической практике

Т.А. Белоусова✉, e-mail: belka-1147@mail.ru

М.В. Каиль, e-mail: ultra1147@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

За последнее десятилетие в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих заболеваниями кожи и подкожной клетчатки. Ежегодно регистрируется 6,4–6,9 млн новых случаев заболеваний этой группы, что побуждает к постоянному поиску новых лекарственных средств и постоянному совершенствованию методик и схем применения апробированных лекарственных препаратов. Топические глюкокортикостероиды, несмотря на более чем 65-летнюю историю применения в терапии больных стероидчувствительными дерматозами, не потеряли своего актуального значения. На сегодняшний момент им не существует терапевтической альтернативы по скорости наступления и активности противовоспалительного действия, поэтому они незаменимы в лечении многих кожных патологий. Одной из тенденций современной фармакологии является не столько получение новых активных молекул ТКГС или их модификаций, сколько создание новых фармакологических форм известных молекул – микронизованных, нанонизованных, которые придают лекарственному веществу важнейшее свойство – повышение биодоступности. Эта передовая технология активно используется в производстве отечественных топических препаратов линии Акридерм, которые вносят большой вклад в программу импортозамещения и доступности лекарственных средств для населения. Оптимальное сочетание ингредиентов основы этих препаратов дополняет и потенцирует лечебное действие стероида. Более 30 лет в клинической практике используется комбинация, содержащая 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола (Тридерм, Акридерм ГК). Многолетний положительный клинический опыт использования дерматологами этой фиксированной комбинации доказывает обоснованность использования ее во многих клинических ситуациях при присоединении бактериально-грибковой инфекции. Проведенное отечественными дерматологами открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Акридерм ГК (крем) и препарата Тридерм (крем) в комплексной терапии экземы показало схожие профили высокой клинической эффективности и безопасности обоих препаратов.

Ключевые слова: наружная терапия, топические глюкокортикостероиды, бетаметазона дипропионат, гентамицина сульфат, клотримазол

Для цитирования: Белоусова Т.А., Каиль М.В. Терапевтические возможности наружных глюкокортикостероидов в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(12):36–45. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-36-45.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic possibilities of topical corticosteroids in modern clinical practice

Tatyana A. Belousova✉, e-mail: belka-1147@mail.ru

Mariya V. Kail, e-mail: ultra1147@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Over the past decade, dermatological practice has seen an increase in the number of patients suffering from skin and subcutaneous tissue diseases. Annually, 6.4–6.9 million new cases of this group of diseases are registered, which encourages the constant search for new drugs and the continuous improvement of methods and schemes of application of proven drugs. Topical corticosteroids, despite more than 65 years of history of use in the treatment of patients with steroid-sensitive dermatoses, have not lost their relevance. At present, they have no therapeutic alternative in terms of speed of onset and anti-inflammatory activity, so they are essential in the treatment of many skin pathologies. One of the trends in modern pharmacology is not so much the production of new active molecules of TCS or their modifications, as the creation of new pharmacological forms of known molecules – micronized, nanonized, which give the drug the most important property – increased bioavailability. This advanced technology is actively used in the production of domestic topical drugs of Akriderm lines, which make a major contribution to the program of import substitution and drug availability for the population. The optimal combination of ingredients of the foundation of these drugs complements and potentiates the therapeutic effect of steroid. For more than 30 years in clinical practice, a combination of 0.05% betamethasone dipropionate, 0.1% gentamicin

cin sulfate and 1% clotrimazole (Triderm, Akriderm GK) is used. Many years of positive clinical experience of dermatologists using this fixed combination proves the validity of its use in many clinical situations when bacterial and fungal infection is involved. An open randomized comparative study conducted by Russian dermatologists on the efficacy and safety of Akriderm GK (cream) and Triderm (cream) in the complex treatment of eczema showed similar profiles of high clinical efficacy and safety of both drugs.

Keywords: topical therapy, topical corticosteroids, betamethasone dipropionate, gentamicin sulfate, clotrimazole

For citation: Belousova T.A., Kail M.V. Therapeutic possibilities of topical corticosteroids in modern clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):36–45. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-36-45.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кожные нарушения, благодаря возможности визуального контроля кожного покрова, являются одной из самых частых причин обращаемости к врачу. Кожа тесно взаимодействует путем нейроиммуногуморальных связей с внутренними органами и системами организма и является своего рода проекционным экраном к распознаванию системных патологий и генетических нарушений. За последнее десятилетие в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих заболеваниями кожи и подкожной клетчатки. Ежегодно регистрируется 6,4–6,9 млн новых случаев заболеваний этой группы. Общая заболеваемость за 2000–2010 гг. увеличилась на 11,6% на 100 000 населения, в 2014 г. она составила 6,107,4 на 100 000 населения. По данным статистики, большая часть новых больных приходится на atopический дерматит и псориаз. Данная тенденция ставит перед практической дерматологией непростые проблемы постоянного поиска новых и модификацию применяемых лекарственных средств, постоянного совершенствования методик и схем применения апробированных лекарственных препаратов [1].

Уникальность кожи как органа состоит в том, что она доступна к непосредственному нанесению лекарственных средств. Наружная терапия позволяет получить достаточно быстрый и выраженный терапевтический эффект у подавляющего числа пациентов. Поэтому местное лечение играет важную, а порой и приоритетную роль в купировании клинических симптомов кожных заболеваний. Базовые принципы рациональной местной терапии включают в себя адекватный выбор лекарственного препарата, его концентрации, лекарственной формы (мазь, крем, лосьон), способа нанесения, кратности дозирования, длительность применения для получения терапевтического эффекта и минимизации побочных действий. Терапевтическая эффективность местного препарата зависит не только от степени его активности, но и способности проникать через кожу. Пенетрация лекарств варьирует от состояния рогового слоя, который имеет разную толщину в разных топографических зонах кожи. Кожа лица, особенно век, складок, половых органов, имеет минимальную толщину рогового слоя, поэтому пенетрация лекарственного вещества в этих зонах самая большая. В то же время кожа ладоней и подошв имеет наименьшую проницаемость для наружных медикаментов. Важно учитывать изменение барьерных

свойств кожи при патологических состояниях. Экскорированная или экзематизированная кожа имеет ослабленные барьерные функции, что приводит к более активной пенетрации местных препаратов. Волосистые участки кожного покрова более проницаемы для лекарственных веществ по сравнению с участками без волос, т. к. лекарственные вещества активно проникают в кожу через волосные фолликулы. Возрастные факторы также влияют на скорость проникновения лекарств в кожу. У пожилых пациентов кожа, несмотря на более тонкий роговой слой, слабо гидратирована, имеет меньше волосных фолликулов и, следовательно, проникновение лекарственных препаратов может быть замедленным [2].

В последнее время использование многокомпонентных составов в лечении дерматологических больных, приготовленных в рецептурных отделах аптек, значительно уменьшилось. Это стало возможным благодаря появлению большого спектра галеновых (готовых) препаратов, которые по своей эффективности значительно превосходят классические дерматологические прописи, приготовленные в аптечных условиях. Кроме того, традиционно используемые в местном лечении дерматозов классические лекарственные формы и средства имеют целый ряд недостатков. Большинство классических растворов, паст, мазей имеют резкий и неприятный запах, пачкают и окрашивают белье и одежду, что ограничивает их применение в амбулаторной практике. Действие примочек, паст, мазей развивается относительно медленно, требует госпитализации больных и проведения длительного поэтапного лечения. В современной клинической практике значительно возросли требования пациентов к лекарственным препаратам. Препарат должен обладать активным противовоспалительным действием, хорошо переноситься, иметь высокий профиль безопасности, обладать пролонгированным действием, не требующим многократного применения, быть эстетически привлекательным и не ограничивать привычный образ жизни. Во многом эти задачи были решены благодаря введению в клиническую практику наружных кортикостероидных препаратов [3].

ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ

Внедрение топических глюкокортикостероидов (ТГКС) в начале 1950-х гг. прошлого века стало большим шагом вперед в лечении дерматологических больных, которые и

до настоящего времени активно используются в клинической практике. На сегодняшний момент им не существует терапевтической альтернативы по скорости наступления и активности противовоспалительного действия. Благодаря высокой эффективности они незаменимы в лечении многих кожных патологий – от банальных дерматитов до угрожающих жизни буллезных дерматозов. Активное клиническое использование топических ГКС объясняется их высокой противовоспалительной, противоаллергической, иммуносупрессивной активностью, а также сосудосуживающим и антимикотическим эффектом, и они по-прежнему остаются основной патогенетической терапией для множества иммунозависимых дерматозов [4].

История создания ТГКС начинается с 1952 г., когда M. Sultzberger и V. Witten впервые применили гидрокортизон в дерматологии. Интенсивные исследования в течение последующих десятилетий в области сверхтонкой органической химии по индукции двойных связей, присоединению эфиров и остатков высших кислот, галогенизации и циклизации ТГКС привели к созданию и идентификации различных стероидов со свойствами, намного превосходящими первое поколение ТГКС. В 1960 г. появились ТГКС второго поколения – триамцинолона ацетонид, флуометазона пивалат, фтораденолон. В 1962 г. появились ТГКС третьего поколения: бетаметазона валерат и флуоцинолон. Следует отметить, что для галогенизированных ТГКС ранних поколений была присуща одна негативная особенность: их высокая эффективность сочеталась с высокой частотой побочных эффектов, как местных, так и системных. В конце 60-х были созданы сильные негалогенизированные ТГКС, в частности гидрокортизона 17-бутират. Эти препараты характеризовались улучшенным профилем безопасности. В 70–80 гг. XX в. был начат поиск новых ТГКС, которые могли бы обеспечить быстрое и эффективное лечение резистентных дерматозов (псориаз, атопический дерматит, нейродермит) и которые обладали бы при этом адекватным профилем переносимости и безопасности. Так появилось пятое поколение ТГКС, среди которых бетаметазон дипропионат, клобетазол пропионат – представители класса очень сильных ТГКС. Однако к этому времени накопилось достаточно большое количество сведений о побочных эффектах этих препаратов, что явилось основанием к ограниченному и осторожному их использованию среди врачей и развитию «стероидной фобии» у пациентов. Это побудило фармацевтические компании к созданию топических стероидов с улучшенным профилем безопасности при сохранении высокой эффективности за счет оптимизации фармакокинетических свойств, биотрансформации (например, принцип пролекарства), совершенствования основ лекарственных форм, что и было воплощено в препаратах последнего, шестого поколения. Конец 80–90 гг. ознаменовался появлением ТГКС последнего, шестого поколения (мометазона фураат, метилпреднизолона ацепонат, предникарбаты, карбоксилаты и карботиоаты). Эти средства характеризуются наилучшим соотношением

эффективности и безопасности, высоким терапевтическим индексом (соотношение желаемых и побочных эффектов) и возможностью успешного применения как у взрослых, так и у детей [5, 6].

По мере развития наукоемких технологий производство наружных лекарственных препаратов постоянно совершенствуется. Одной из тенденций современной фармакологии является не столько получение новых активных молекул ТГКС или их модификаций, сколько создание новых фармакологических форм известных молекул – микронизованных, нанонизованных, в виде МЧ, НЧ или «троянских» частиц, которые придают лекарственному веществу важнейшее свойство – повышение биодоступности.

Создание новых лекарственных форм стало возможным благодаря развитию фармацевтической порошковой технологии, которая связана с исследованиями в области химии и строения поверхности частиц. В рамках этой технологии разрабатываются и совершенствуются процессы создания частиц с заданными свойствами, таких как форма, размер, адгезивность, морфология, шероховатость, смачиваемость, плотность, пластичность, твердость, хрупкость и гигроскопичность. Уменьшение размеров частиц активного ингредиента увеличивает соотношение между площадью поверхности и объемом, при этом лекарственное средство лучше растворяется в носителе. Этим объясняется повышенная абсорбция микронизированных препаратов. Микронизация ГКС, введение ГКС в «троянские» микрочастицы значительно меняют биологическую и терапевтическую активность ТГКС, повышают эффективность, снижают формирование побочных эффектов, пролонгируют действие ТГКС. Микронизованные и нанонизованные ТГКС являются новым поколением топических иммуносупрессорных препаратов. Эта передовая технология активно используется в производстве отечественных топических препаратов линий Акридерм и Комфодерм, которые вносят большой вклад в программу импортозамещения и доступности лекарственных средств для населения [7, 8].

ВЛИЯНИЕ ОСНОВЫ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ

Хорошо известно, что рационально подобранная основа наружного препарата способствует увеличению его терапевтической эффективности. Она сама способна оказывать воздействие на течение воспалительного процесса, способствует доставке активного лекарственного вещества к месту его непосредственного действия и отвечает за стабильность препарата в процессе хранения. Величина чрескожной абсорбции разных форм одного и того же ТГКС может различаться в десятки раз, и на этом основании лекарственные формы одного и того же стероида могут находиться в разных классах по фармакологической активности.

Создание новых молекул ТГКС и придание им заданных свойств сочеталось с постоянным усовершенст-

нием основ этих препаратов с оптимальным составом компонентов, улучшающих их механизм действия. Изготовление лекарств в условиях современных фармацевтических производств позволило пополнить состав форм многими новыми компонентами. Современные основы кремов и мазей ТГКС, помимо традиционных жировых и жироподобных веществ (ланолин, вазелин, воск, растительные и минеральные масла), включают в себя и синтетические компоненты. К ним в первую очередь относятся полиэтиленгликоли, производные целлюлозы, фосфолипиды и др. Это позволило оптимизировать физико-химическое действие препаратов, улучшить пенетрацию действующего вещества с возможностью его проникновения в более глубокие слои кожи, а также увеличить сроки хранения препаратов. Помимо этого, при производстве ТГКС особое внимание уделялось выбору минимального количества активных ингредиентов основы для предотвращения возможной сенсибилизации. Синтетические основы хорошо переносятся кожей, легко наносятся на ее поверхность, быстро впитываются, хорошо эмульгируются, препятствуют испарению влаги. Улучшение органолептических и косметологических свойств основ ТГКС сделало их более удобными в применении по сравнению с классическими прописями, что оказало существенное влияние на приверженность пациента к назначаемому лечению [9].

Топические ГКС производятся в различных лекарственных формах: крем, мазь, лосьон, гель, аэрозоль. Наибольшую востребованность в клинической практике имеют две «классические» лекарственных формы: крем и мазь. Мазь является формой выбора при хронических дерматозах, сопровождающихся выраженной сухостью, шелушением, инфильтрацией, лихенификацией, гиперкератозом. Их основы составляют в основном жиры и жироподобные вещества, препятствующие испарению воды, оказывающие окклюзионный эффект и способствующие глубокому проникновению действующих веществ в глубь кожи. Крем имеет эмульсионную структуру по типу «масло в воде» или «вода в масле», состоящую из жировых компонентов, смешанных с водой в соотношении 2:1 и менее. Вода, испаряясь с поверхности кожи, вызывает сужение кровеносных сосудов, обуславливая противовоспалительный, охлаждающий и подсушивающий эффект. Это лекарственная форма по физико-химическим свойствам более всего напоминает естественную гидролипидную мантию поверхности кожи, хорошо впитывается, не оставляя жирного блеска, не пачкает одежду, что оправдывает ее частое назначение в клинической практике. Крем показан при острых, а том числе экссудативных и мокнущих процессах. Основа современных ТГКС-кремов включает большое разнообразие компонентов, и они могут значительно варьировать в зависимости от фирмы производителя. Для усиления проникновения молекулы ТГКС в глубь кожи используются различные вещества-проводники: пропиленгликоль, кератолитики. Салициловая кислота входит в состав препаратов Акридерм СК, мочевины – в Комфодерм М2. В большинстве существующих на рынке препаратов эту роль выполняет пропилен-

гликоль. По химической структуре он представляет собой двухатомный спирт, нетоксичен. Используется как гигроскопическое вещество (увлажнитель), растворитель, стабилизатор и консерватор. Кроме того, весьма полезными являются его бактерицидные свойства, что позволяет минимизировать количественный состав ингредиентов основы. В последнее время особое внимание уделяется основам, состав которых поддерживает кислотность поверхности кожи. Снижение защитных свойств кожи, активация бактериальной и грибковой флоры ограничивает длительное применение ТГКС. Включение в рецептуру основ буферных систем является одним из способов поддержать кислотность средства и обеспечить слабокислый pH кожи. Кислая среда также необходима для более активного высвобождения стероида и его активного проникновения в кожу [10]. В качестве примера можно привести рационально подобранный состав основы кремов Акридерм. Она содержит твердые и жидкие минеральные жировые ингредиенты: вазелин, парафин, вазелиновое масло, воск, нипагин (метиловый эфир параоксibenзойной кислоты) с антимикробным и антисептическим эффектом и пропиленгликоль, потенцирующий действие ТГКС и усиливающий антимикробный эффект нипагина, натрия сульфата гептагидрата в качестве буферной системы для поддержания кислотности среды, и динатрия эдетат (трилон Б) для смягчения входящей в крем воды и улучшения впитываемости крема, а также и для увеличения срока годности препарата вследствие его консервирующих свойств. Оптимальное сочетание состава ингредиентов основы дополняет и потенцирует лечебное действие ТГКС.

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Широкий спектр ТГКС, используемый в современной дерматологической практике, существенно облегчает работу врача и позволяет обеспечить более высокое качество жизни нашим пациентам. Обладая высокой терапевтической активностью, они быстро купируют островоспалительные явления и зуд, облегчая состояние пациента, что послужило основанием называть их средствами «скорой помощи». Перед врачом всегда стоит проблема выбора конкретного топического стероида и оптимальной лекарственной формы при лечении того или иного пациента. Назначая тот или иной глюкокортикоид, врач одновременно учитывает множество факторов: характер заболевания, локализацию кожного процесса, возраст пациента, предполагаемую длительность терапии, возможность сочетания с другими методами терапии и, что немаловажно, курсовую стоимость лечения. Дерматолог должен быть хорошо осведомлен о химической структуре назначаемого ТГКС, его потенциальной активности и фармакокинетике, наличии лекарственных форм, режиме применения, возможных побочных эффектах, т. е. безопасности [11].

Решению этой проблемы во многом может способствовать рациональная классификация ТГКС. Во всех

классификациях ТГКС принято разделять на несколько групп в зависимости от силы местного противовоспалительного действия. Стандартным тестом на выраженность противовоспалительной активности является сосудосуживающий эффект.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения топические кортикостероиды подразделяются на 7 классов: I класс включает самые сильные стероиды, VII класс – самые слабые (табл. 1).

● **Таблица.** Классификация топических ГКС

● **Table.** Classification of topical CS

Степень активности	Международное патентованное название
Класс I (очень сильные)	Клобетазола пропионат 0,05% мазь, крем Бетаметазона дипропионат 0,05% мазь, крем
Класс II (сильные)	Мометазона фуруат 0,1% мазь Триамцинолона ацетонид 0,5% мазь
Класс III (сильные)	Бетаметазона валерат 0,01% мазь Флутиказона пропионат 0,005% мазь
Класс IV (средней силы)	Флуоцинолона ацетонид 0,025% мазь Мометазона фуруат 0,1% крем, лосьон Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь Метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, мазь, эмульсия
Класс V (средней силы)	Гидрокортизона 17-бутират 0,1% крем, мазь Бетаметазона валерат 0,01% крем Флуоцинолона ацетонид 0,025% крем, гель
Класс VI (средней силы)	Флутиказона пропионат 0,005% крем Алклометазона дипропионат 0,05% крем, мазь
Класс VII (слабые)	Гидрокортизон 0,5%, 1%, 2,5% мазь Флуметазона пивалат 0,02% крем, мазь

Более 30 лет в клинической практике активно используется комбинированная кортикостероидная терапия, когда в составе одного и того же лекарственного препарата, наряду со стероидом, содержатся другие активные вещества с иным механизмом действия. Наиболее востребованной является комбинация, содержащая 0,05% бетаметазона дипропионата – топического кортикостероида, относящегося к классу сильных ТГКС, 0,1% гентамицина сульфата – антибиотика, обладающего широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, и 1% клотримазола – антимикотика, эффективного в отношении дерматофитов, кандид и *Malassezia* spp. (например, Акридерм ГК). Многолетний положительный клинический опыт использования дерматологами фиксированных комбинаций топических препаратов доказывает обоснованность их использования во многих клинических ситуациях [12–14].

В реальной клинической практике больной с аллергодерматозами обращается к врачу в среднем на 5–7-й день заболевания, т. е. в период уже начавшихся бактериальных осложнений. В связи с этим оптимальным терапевтическим решением является назначение комбинированных топических средств. Применение наружных

комбинированных ГКС, воздействующих на широкий спектр патогенных микроорганизмов, позволяет быстро подавить инфекционный процесс и преодолеть резистентность к ГКС, обусловленную суперантигенами *S. aureus* и других патогенов. Было показано, что в настоящее время не менее 46% кожных стафилококков (в основном *S. aureus*), высеченных у дерматологических больных, чувствительно к гентамицину, а устойчиво к нему менее трети от выделенных штаммов. При этом возрастает приверженность пациентов к терапии из-за упрощенной схемы применения (меньшее количество используемых одновременно препаратов), уменьшаются финансовые затраты на лечение [15, 16].

В условиях дерматологического приема врачи часто используют эту комбинацию для эмпирической терапии, пробного или стартового лечения, в том случае когда возникают сложности с дифференциальной диагностикой воспалительных и инфицированных дерматозов и проводить исследования по выявлению этиологии инфекции в большинстве случаев не представляется возможным. Значительную часть показаний к назначению комбинированных кортикостероидов составляют дерматозы сочетанной этиологии, составляющие 56% среди хронических дерматозов [17, 18].

В начале комбинированные стероиды поставлялись к нам из-за рубежа, однако в последнее 15 лет отечественная фарминдустрия выпустила ряд удачных воспроизведенных комбинаций: Акридерм СК, Акридерм Гента, Акридерм ГК в форме крема и мази. Перед практическим врачом всегда встает дилемма: какой препарат назначить – оригинальный или генерический. Для решения этой задачи дерматолог прежде всего опирается на собственный клинический опыт, на мнение коллег, а также экспертов, отраженных в клинических рекомендациях и научных публикациях. Клинической оценке эффективности и безопасности отечественных комбинированных стероидов линии Акридерм посвящено большое количество публикаций. На большом клиническом материале в различных дерматологических учреждениях у больных со стероидчувствительными дерматозами, осложненными вторичной бактериальной и/или грибковой инфекциями, была показана их высокая терапевтическая эффективность, достигающая 98% при практическом отсутствии побочных эффектов [19–24].

В 2019 г. впервые было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Акридерм ГК (крем) и препарата Тридерм (крем) в комплексной терапии экземы на трех клинических базах Московского научно-практического центра дерматологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Сравнительная оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Акридерм ГК (крем), по сравнению с препаратом Тридерм (крем) для наружного применения, выполнялась согласно критериям GMP на достаточной выборке двух репрезентативных групп пациентов с использованием наиболее значимых дерматологических шкал и индексов (IGA, EASI и POEM) и современных мето-

дов статистического анализа. Анализ полученных данных показал схожие профили высокой клинической эффективности и безопасности обоих препаратов [25].

В клинике кожных болезней ПМГМУ им И.М. Сеченова в рамках программы импортозамещения на протяжении последних лет препараты линии Акридерм активно используются в терапии стероидчувствительных дерматозов, оказывая реальную помощь пациентам с острыми и хроническими дерматозами, в т. ч. и сочетанными с бактериально-грибковой инфекцией. Эти лекарственные средства хорошо сочетаются со всеми видами системной фармакотерапии, применяемой в клинике, а также с методами физиотерапевтического лечения: фототерапией, лазеротерапией, электротерапией, озонотерапией. При распространенных и тяжелых случаях дерматозов топические стероиды в виде адъювантного терапевтического воздействия активно дополняют системные и физиотерапевтические методы лечения.

В качестве иллюстрации приводим собственные клинические наблюдения применения крема Акридерм ГК у больных экземой.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №1

Пациент 25 лет, по профессии строитель. Болен 3 нед. Заболевание началось после производственной травмы предплечья. Больной самостоятельно обрабатывал рану перекисью водорода, смазывал мазью «Спасатель». Раневой дефект не заживал, стал гноиться. Кожа вокруг раны покраснела, появился зуд. Больной был консультирован хирургом, который рекомендовал Фукорцин и мазь Левомеколь. После применения рекомендованных препаратов гнойные выделения несколько уменьшились, однако резко усилился зуд, покраснение, появилась отечность кожи и мелкие пузырьки сначала с прозрачным, а затем с гнойным содержимым по периферии очага. Больной был направлен на консультацию в клинику кожных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. При осмотре: на правом предплечье очаг округлых

● **Рисунок 1.** Микробная экзема до лечения

● **Figure 1.** Microbial eczema before treatment



очертаний, с резкими границами размером 4 × 5 см. Центральная часть его была представлена наложением массивных толстых гнойных корок, при дотрагивании до которых выделялся гной, а периферическая зона – каемкой гиперемизированной отечной кожи. Субъективно умеренный зуд (рис. 1). По поводу острой микробной экземы пациенту было рекомендовано применение крема Акридерм ГК 2 раза в день в виде монотерапии. После назначения препарата на 3-й день терапии прекратился зуд, стала регрессировать гиперемия и отечность по периферии очага, прекратилось гноетечение и образование корок. На 5-й день лечения стали отпадать корки. На 10-е сут. применения препарата регрессировала гиперемия, очаг полностью очистился от гнойных корок (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Микробная экзема после 10 дней лечения кремом Акридерм ГК

● **Figure 1.** Microbial eczema after 10 days of treatment with Akriдерм GK cream



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №2

Больной 56 лет, художник, страдает экземой кистей в течение 2 лет. Периодически отмечал небольшое покраснение и зуд кожи кистей, преимущественно правой, после контакта с красками и лаками. В течение года лечился самостоятельно различными косметическими кремами для рук с временным эффектом. Консультирован дерматологом в частной клинике, где был выставлен диагноз «экзема кистей». Было рекомендовано избегать контактов с раздражающими веществами, при обострении использовать крем Адвантан. Последнее обострение возникло 5 дней назад после контакта с растворителем. На тыле правой кисти, на резко гиперемизированной отечной коже проявлялись пузырьки, сопровождающиеся сильным зудом. Вследствие расчесов пузырьки вскрывались и покрывались буровато-желтыми влажными корками, при нажатии на них отмечалась болезненность и выделялся гной. Пациент самостоятельно смазывал очаги мазью Левомеколь, которую в прошлом неоднократно применял при травмах и порезах, однако

● **Рисунок 3.** Обострение хронической экземы, осложненной бактериальной инфекцией

● **Figure 3.** Exacerbation of chronic eczema complicated by bacterial infection



эффекта от лечения не отмечалось. В связи с этим обратился на консультацию в клинику кожных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

При осмотре: на тыльной поверхности кистей, преимущественно правой, отмечалась слабая эритема, выраженная сухость кожи, местами шелушение. В области тыльной поверхности фаланг 2, 3 и 4 пальцев правой кисти на фоне гиперемизированной кожи наблюдалось обильное наложение гнойно-кровянистых корок, при дотрагивании на них возникала резкая болезненность (рис. 3). Пациенту по поводу обострения хронической экземы, осложненной бактериальной инфекцией, было рекомендовано применение крема Акридерм ГК 2 раза в день в сочетании с Тавегилом по 1 мг 2 раза в день. Эффект от применения крема был замечен уже на 2-е сут.: значительно уменьшилась гиперемия, прекратилось выделение гноя. На 4-й день стали разрыхляться и частично отпадать корки, исчезла болезненность. На 8-е сут. у больного окончательно регрессировали явления гнойного воспаления кожи, очаги полностью очистились от гнойных корок, прекратился зуд (рис. 4).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №3

Больной 67 лет, пенсионер. В течение многих лет страдает микозом стоп. Лечился в ряде медицинских учреждений г. Москвы и в частных клиниках, где ему назначались различные мази, аппаратные чистки ногтей и кожи стоп, курсы системных антимикотиков, однако лечился не регулярно. Месяц назад стал отмечать периодическое покраснение кожи правой стопы с переходом на голень, сопровождающееся зудом. Использование противогрибковой мази Фунготербин и мытье вызывало усиление зуда и покраснение кожи. Обратился на консультацию в клинику кожных болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. При осмотре: на коже правой стопы имеется очаг округлых очертаний с четкими границами размером 7,5 x 6 см,

● **Рисунок 4.** Обострение хронической экземы, осложненной бактериальной инфекцией, на 8-й день лечения кремом Акридерм ГК

● **Figure 4.** Exacerbation of chronic eczema complicated by bacterial infection on the 8th day of treatment with Akriderm HK cream



в пределах которого кожа ярко гиперемизирована и отечна. На этом фоне видны микровезикулы, местами вскрывшиеся и превратившиеся в эрозии, покрытые серовато-желтыми и геморрагическими корочками. Ногтевые пластинки 1, 3, 4, 5 пальцев утолщены, грязно-желтого цвета, деформированы. Субъективно сильный зуд (рис. 5). Больному был выставлен диагноз «острая микробная экзема» и назначен Эриус 5 мг утром и супрастин 0,25 мг на ночь. Местно Акридерм ГК 2 раза в день. Через 3 дня значительно уменьшились гиперемия и отечность кожи, прекратилось появление новых микровезикул, уменьшился зуд. Через 10 дней очаг полностью очистился от корок, исчезла отечность и почти полностью прекратился зуд (рис. 6). Было рекомендовано продолжить местную терапию Акридермом ГК в связи с остаточной эритемой и зудом еще в течение 7 дней.

● **Рисунок 5.** Микотическая экзема до лечения

● **Figure 5.** Mycotic eczema before treatment



● **Рисунок 6.** Микотическая экзема на 10-й день лечения кремом Акридерм ГК
 ● **Figure 5.** Mycotic eczema on the 10th day of treatment with Akriderm GK cream



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Топические глюкокортикостероиды, несмотря на длительную, более чем 65-летнюю историю использования в терапии больных стероидчувствительными дерматозами, не потеряли своего актуального значения, прежде всего как препараты «скорой помощи» в купировании обострений многих дерматозов. Одной из тенденций современной фармакологии является не столько получение новых активных молекул ТГКС или их модификаций, сколько создание новых фармакологических форм известных молекул – микронизованных, нанонизованных, в виде МЧ, НЧ или «троянских» частиц, которые придают лекарственному веществу важнейшее свойство, – повышение биодоступности. Эта передовая технология активно используется в производстве отечественных топических препаратов линий Акридерм и Комфодерм, которые вносят большой вклад в программу импортозамещения и доступности лекарственных средств для населения. На большом клиническом материале в различных дермато-

логических учреждениях у больных со стероидчувствительными дерматозами, осложненными вторичной бактериальной и/или грибковой инфекциями, была показана высокая клиническая эффективность препарата Акридерм ГК. Выраженный клинический эффект был достигнут благодаря повышению биодоступности стероида и удачным сочетанием ингредиентов в его основе, потенцирующих действие стероида.

Более 30 лет в клинической практике активно используется комбинированная кортикостероидная терапия, когда в составе одного и того же лекарственного препарата, наряду со стероидом, содержатся другие активные вещества с иным механизмом действия. Наиболее востребованной является комбинация, содержащая 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола (Тридерм, Акридерм ГК). Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Акридерм ГК (крем) и препарата Тридерм (крем) в комплексной терапии экземы показало схожие профили высокой клинической эффективности и безопасности обоих препаратов.

Многолетний положительный клинический опыт использования дерматологами фиксированных комбинаций топических препаратов доказывает обоснованность их использования во многих клинических ситуациях. Недавно проведенные исследования патогенеза иммунозависимых дерматозов показали, что *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Malassezia* spp. не только вызывают инфекции кожи, но и принимают непосредственное участие в возникновении, развитии и поддержании иммунного воспаления у больных атопическим дерматитом и экземой. Сокращение популяции патогенных микроорганизмов на коже приводит к подавлению ведущего воспалительного триггера хронических дерматозов, что благоприятно сказывается на течении заболевания, уменьшая количество рецидивов и удлиняя период ремиссий.



Поступила / Received 19.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 04.09.2020

Принята в печать / Accepted 07.09.2020

Список литературы

1. Померанцев О.Н., Потекаев Н.Н. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;(6):4–6. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2013/6/downloads/ru/031997-2849201361>.
2. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.А., Джилкредст Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж. и др. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. М.: БИНОМ; 2013. Т. 3, с. 2279–2285.
3. Аковбян В.А. Композиционные препараты для наружного лечения: преимущества очевидны. *Клиническая дерматология и венерология*. 2003;1(4):50–53.
4. Schäfer-Korting M., Kleuser B., Ahmed M., Hölting H.D., Korting H.C. Glucocorticoids for human skin: new aspects of mechanism of action. *Skin Pharmacol Physiol*. 2005;18:103–114. doi: 10.1159/000084907.
5. Клейменова И.А., Есенин С.А. История создания и совершенствования топических стероидов. *Дерматология. Приложение к журналу Concilium Medicum*. 2011;(3):14–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21289270>.
6. Tadicherla S., Ross K., Shenefelt P.D., Fenske N.A. Topical corticosteroids in dermatology. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(12):1093–1105. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027937/>.
7. Матушевская Е.В., Свищевская Е.В. Технологии микронизации лекарственных препаратов: новые возможности топических глюкокортикостероидов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;(1):43–48. doi: 10.17116/klinderma201716143-48.
8. Устинов М.В., Чаплыгин А.В. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):418–426. doi: 10.17116/klinderma201918041418.
9. Кочергин Н.Г., Петрунин Д.Д. Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011;9(6):84–92. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19011271>.
10. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Бахтина С.М., Пчелинцев М.В. Роль основы в глюкокортикоидных препаратах: оптимальный состав и меха-

- низм действия. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;(2):64–70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15152036>.
11. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):47–58. doi: 10.2165/00128071-200203010-00005.
 12. Williams R.E. The Antibacterial-Corticosteroid Combination. What is its role in atopic dermatitis? *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(4):211–215. doi: 10.2165/00128071-200001040-00002.
 13. Львов А.Н. Пропедевтические основы комбинированной наружной терапии при дерматозах сочетанной этиологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;(1):78–84. doi: 10.17116/klinderma201615178-84.
 14. Олисова О.Ю., Белоусова Т.А., Каиль-Горячкина М.В. Стратегия и тактика лечения больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями кожи. *Consilium Medicum (приложение «Дерматология»)*. 2017;(1):42–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30267809>.
 15. Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Клинико-микробиологические параллели в современной диагностике и терапии акне. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2014;(1):63–70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22504469>.
 16. Ненасева Н.М. Особенности местной (наружной) терапии осложненного инфекцией атопического дерматита. *РМЖ*. 2015;(12):1–7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Osobennosti_mestnoy_narughnoy_terapii_oslozhnennogo_infekciey_atopicheskogo_dermatita/.
 17. Устинов М.В. Эмпирическая терапия воспалительных поражений кожи крупных складок. *РМЖ*. 2016;(14):945–948. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Empiricheskaya_terapiya_vospalitelnykh_porazheniy_koghi_kрупnykh_skladok.
 18. Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии. *Consilium Medicum (приложение «Дерматология»)*. 2010;(4):6–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21280626>.
 19. Матушевская Е.В., Шакуров И.Г., Хисматулина З.Р. Эффективность и переносимость препаратов «линии» Акридерм® в практике дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2008;(6):21–4. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11576955>.
 20. Касихина И.И., Глазко М.Д., Рябчикова Е.И. Проблемы микст-инфекции: пути решения и особенности патогенеза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;(12):56–60. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/clinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/4/031997-28492014410>.
 21. Торшина И.Е. Топическая терапия инфицированных стероидочувствительных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(5):102–108. Режим доступа: <https://www.vestnikdv.ru/jour/article/viewFile/185/186>.
 22. Свирищевская Е.В., Матушевская Е.В., Чудаков Д.Б., Матушевская Ю.И. Роль инфекции в патогенезе аллергодерматозов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;(2):4–10. doi: 10.17116/klinderma20151424-10.
 23. Филимонова Н.Н., Бахлыкова Е.А. Комбинированная топическая терапия хронических дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(3):147–152. doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-147-152.
 24. Хардинова С.А. Эффективность и переносимость различных форм Акридерм ГК в ежедневной практике дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;(5):55–61. doi: 10.17116/klinderma201615555-61.
 25. Халдин А.А., Жукова О.В. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности поликомпонентных препаратов для наружного применения отечественного и зарубежного производства в комплексной терапии экземы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;(18):1–11. doi: 10.17116/klinderma2019180311.

References

1. Pomerantsev O.N., Potekaev N.N. The incidence of skin and subcutaneous fat diseases as a sociomedical problem. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2013;(6):4–6. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/clinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2013/6/downloads/ru/031997-2849201361>.
2. Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J. et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
3. Akovbyan V.A. Compositional preparations for external treatment: the advantages are obvious. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2003;1(4):50–53. (In Russ.)
4. Schäfer-Korting M., Kleuser B., Ahmed M., Hölting H.D., Korting H.C. Glucocorticoids for human skin: new aspects of mechanism of action. *Skin Pharmacol Physiol*. 2005;18:103–114. doi: 10.1159/000084907.
5. Kleymenova I.A., Esenin S.A. History of creation and improvement of topical steroids. *Dermatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Concilium Medicum = Dermatology. Appendix to the Journal Concilium Medicum*. 2011;(3):14–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21289270>.
6. Tadichera S., Ross K., Shenefelt P.D., Fenske N.A. Topical corticosteroids in dermatology. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(12):1093–1105. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027937/>.
7. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Drug micronization technique: new possibilities of topical corticosteroids in dermatology. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2017;14:3–48. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma201716143-48.
8. Ustinov M.V., Chaplygin A.V. Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2019;18(4):418–426. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma20191804118.
9. Kochergin N.G., Petrunin D.D. The current view on the problem of the choice of medications for external therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2011;9(6):84–92. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19011271>.
10. Aravijskaya E.R., Sokolovsky E.V., Bakhtina S.M., Pchelintsev M.V. Role of vehicle in topical steroids: optimal composition and mode of action. *Vestnik dermatologii i venerologii = Herald of Dermatology and Venerology*. 2010;(2):64–70. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15152036>.
11. Brazzini B., Pimpinelli N. New and established corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):47–58. doi: 10.2165/00128071-200203010-00005.
12. Williams R.E. The Antibacterial-Corticosteroid Combination. What is its role in atopic dermatitis? *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(4):211–215. doi: 10.2165/00128071-200001040-00002.
13. Lvov A.N. Propaedeutic principles of the use of a combination topical therapy in dermatoses caused by a combination of factors. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2016;(1):78–84. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma201615178-84.
14. Olishova O.Yu., Belousova T.A., Kail-Goriachkina M.V. The strategy and tactics of treatment of patients with infectious-inflammatory diseases of the skin. *Dermatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Concilium Medicum = Dermatology. Appendix to the Journal Concilium Medicum*. 2017;(1):42–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30267809>.
15. Burtseva G.N., Sergeev V.Y., Sergeev A.Y. Linking the microbiological and clinical variation in modern acne therapy. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2014;(1):63–70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22504469>.
16. Nenasheva N.M. Features of topical therapy for atopic dermatitis complicated by infection. *RMZH = RMJ*. 2015;(12):1–7. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Osobennosti_mestnoy_narughnoy_terapii_oslozhnennogo_infekciey_atopicheskogo_dermatita/.
17. Ustinov M.V. Empirical therapy of inflammatory skin lesions of large folds. *RMZH = RMJ*. 2016;(14):945–948. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Empiricheskaya_terapiya_vospalitelnykh_porazheniy_koghi_kрупnykh_skladok/.
18. Kotrekova L.P. Diagnostics and rational therapy of dermatoses of combined etiology. *Dermatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Concilium Medicum = Dermatology. Appendix to the Journal Concilium Medicum*. 2010;(4):6–11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21280626>.
19. Matushevskaya E.V., Shakurov I.G., Khismatulina Z.R. Effectiveness and tolerance of AkriDerm preparations in dermatovenerologic practice. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2008;(6):21–4. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11576955>.
20. Kasikhina E.I., Glazko I.I., Riabchikova M.D. PROBLEMS RELATED to mixed infections: solutions and features of pathogenesis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2014;(12):56–60. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/clinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/4/031997-28492014410>.
21. Torshina I.E. Topical therapy of infected corticosteroid-sensitive dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii Herald of Dermatology and Venerology*. 2015;(5):102–108. (In Russ.) Available at:
22. Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V., Chudakov D.B., Matushevskaya Yu.I. The role of infection in the pathogenesis of allergodermatoses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2015;(2):4–10. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma20151424-10.

23. Filimonkova N.N., Bakhlykova Y.A. A combined topical therapy of chronic dermatoses *Vestnik dermatologii i venerologii = Herald of Dermatology and Venereology*. 2015;(3):147–152. (In Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-147-152.
24. Khardikova S.A. Efficacy and tolerability of various forms of akriderm gk in routine dermatological practice. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2016;(5):55–61. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma201615555-61.
25. Khaldin A.A., Zhukova O.V. Open randomized controlled trial to study the effectiveness and safety of domestic (Russian) versus foreign multicomponent topical preparations for the treatment of eczema. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2019;18,(3):1–11. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma2019180311.

Информация об авторах:

Белоусова Татьяна Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: belka-1147@mail.ru

Каиль Мария Владимировна, к.м.н., врач-дерматолог клиники кожных и венерических болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: ultra1147@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Belousova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: belka-1147@mail.ru

Mariya V. Kail, Cand. of Sci. (Med.), Dermatologist of the Department of Skin and Venereal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: ultra1147@mail.ru

Путь пациента к atopическому дерматиту: исследование приверженности пациентов к терапии

Л.С. Круглова, ORCID: 0000-0002-5044-5265, e-mail: kruglovals@mail.ru

Н.В. Грязева, ORCID: 0000-0003-3437-5233, e-mail: tynrik@yandex.ru

Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Резюме

Введение. Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи. Распространенность atopического дерматита среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 2–8%. В течение последних десятилетий наблюдается рост заболеваемости АД, усложняется его течение, отягощается исход. В связи с этим поиск новых успешных методов лечения, а также детальный анализ используемых в настоящее время схем лечения является актуальной задачей.

Цель. Измерить распределение пациентов с АД по формам течения (легкая, среднетяжелая, тяжелая) с описанием пути пациента, включая наиболее важные моменты принятия решений, драйверы переключений, изменений в терапии, основные группы влияния, выявить основные информационные запросы/нужды пациентов с АД.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 700 пациентов, включая 96 пациентов со среднетяжелой формой и 116 с тяжелой формой. У всех пациентов был диагностирован АД, пациенты имели как минимум одно обострение за последний год. Возраст пациентов составил 18–60 лет.

Результаты. Получены данные, что пациенты со среднетяжелой и тяжелой формой АД составляют около 25% всех пациентов с АД, из них пациенты с тяжелой формой – около 5%. Антигистаминные препараты наиболее часто используются пациентами с АД, и препарат именно этой категории пациенты чаще всего называют «основным» препаратом от АД. Пациенты с тяжелой формой АД значительно чаще других групп используют стероиды и иммуносупрессанты. Рекомендация врача (дерматолога в муниципальной клинике или КВД) является наиболее значимым фактором, обуславливающим выбор препарата для лечения atopического дерматита.

Выводы. По нашему мнению, необходимо повышать информированность населения об особенностях образа жизни при АД, теоретических аспектах лечения и уходе за кожей, например проводить с пациентами специальные образовательные мероприятия по типу «школ atopического дерматита».

Ключевые слова: atopический дерматит, формы течения, пациенты, терапия, выбор препарата

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В. Путь пациента к atopическому дерматиту: исследование приверженности пациентов к терапии. *Медицинский совет.* 2020;(12):46–53. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-46-53.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The patient's path to AD: a study of patients adherence to therapy

Larisa S. Kruglova, ORCID: 0000-0002-5044-5265, e-mail: kruglovals@mail.ru

Natalia V. Griazeva, ORCID: 0000-0003-3437-5233, e-mail: tynrik@yandex.ru

Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. Atopic dermatitis (AD) is one of the most common skin diseases. The prevalence of atopic dermatitis among children is up to 20%, among adults – 2–8%. According to the form, there are mild, moderate and severe AD. Over the past decades, there has been an increase in the incidence of AD, its course is becoming more complicated, and the outcome is becoming more difficult. In this regard, the search for new successful treatment methods, as well as a detailed analysis of the currently used treatment regimens, is an urgent task.

Goal. Measure the distribution of patients with AD by type of course (mild, moderate, severe) with a description of the patient's path, including the most important moments of decision-making, drivers of switching, changes in therapy, the main groups of influence and identify the main information requests/needs of patients with AD.

Materials and methods. The study involved 700 patients, including 96 patients with moderate to severe form and 116 with severe form. All patients were diagnosed with AD and had at least one exacerbation in the last year. The age of the patients was 18–60 years.

Results. The data obtained show that patients with moderate to severe AD make up about 25% of all patients with AD, including patients with severe ad – about 5%. Antihistamines are most often used by patients with AD, and the drug in this category is most often referred to by patients as the “main” drug for AD. More than half of patients (60%) with moderate to severe AD have used systemic steroids and/or cyclosporins over the past year. Patients with severe AD are significantly more likely than other groups to use steroids and immunosuppressants. The recommendation of a doctor (most often – a dermatologist in a municipal clinic or a skin and venereal clinic) is the most significant factor determining the choice of a drug for the treatment of atopic dermatitis.

Conclusions. The data obtained indicate the need to conduct special educational activities with patients such as “schools of atopic dermatitis”, informing patients about the features of lifestyle in AD, theoretical aspects of treatment and skin care.

Keywords: atopic dermatitis, forms, patients, therapy, drug selection

For citation: Kruglova L.S., Griazeva N.V. The patient's path to AD: a study of patients adherence to therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(12):46–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-46-53.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – системное мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Это одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. Распространенность АД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 2–8%. Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2018 г. в Российской Федерации заболеваемость АД составила 188,2 случая на 100 000 населения, а распространенность – 426,3 случая на 100 000 всего населения [1–3].

По форме течения выделяют тяжелый, среднетяжелый и легкий АД. При тяжелом АД возникает более 5 обострений за год либо пациенты испытывают симптомы постоянно. При этом присутствует по меньшей мере одно обострение, при котором поражено более 50% кожи. Длительность обострения составляет более 4 мес., а ремиссия длится не более 1,5–2 мес. При среднетяжелом АД возникает 3–4 обострения за год. И по меньшей мере одно обострение, при котором поражено более 10% кожи. Длительность ремиссии составляет не более 1,5–2 мес. Либо возникает более 5 обострений за год и/или симптомы наблюдаются постоянно, если недостаточно признаков для классификации случая как тяжелого. При легком АД возникает 1–2 обострения за год или 3–4 обострения за год, если недостаточно признаков для классификации случая как среднетяжелого.

В течение последних десятилетий наблюдается рост заболеваемости АД, усложняется его течение, отягощается исход. В связи с этим поиск новых успешных методов лечения, а также детальный анализ используемых в настоящее время схем лечения является актуальной задачей [4–6].

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках рассматриваемого в данной статье исследования были поставлены следующие цели:

1. Измерить распределение пациентов с АД по формам течения (легкая, среднетяжелая, тяжелая).
2. Описать путь пациента со среднетяжелой/тяжелой формой АД, включая наиболее важные моменты принятия решений, драйверы переключений, изменений в терапии, основные группы влияния.
3. Выявить основные информационные запросы/нужды пациентов с АД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленных целей использовался метод анкетирования пациентов.

В исследовании приняло участие 700 пациентов, включая 96 пациентов со среднетяжелой формой и 116 с

тяжелой формой. У всех пациентов был диагностирован АД, пациенты имели как минимум одно обострение за последний год. Возраст пациентов составил 18–60 лет. Для анализа естественного распределения пациентов с АД по формам течения было опрошено 611 человек, включая 96 со среднетяжелой и 27 с тяжелой формой. А для более глубокого понимания особенностей пациентов с тяжелой формой АД было дополнительно опрошено еще 89 пациентов, подходящих под критерии тяжелого АД.

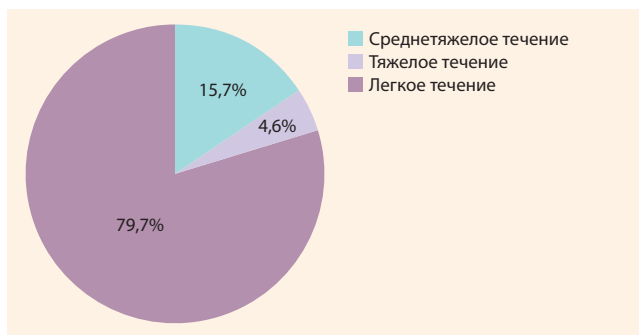
Исследование проводилось в сроки с 07.11.2018 по 18.01.2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования получено, что пациенты со среднетяжелым и тяжелым АД составляют чуть менее четверти всех пациентов с АД, пациентов с тяжелым АД около 5%.

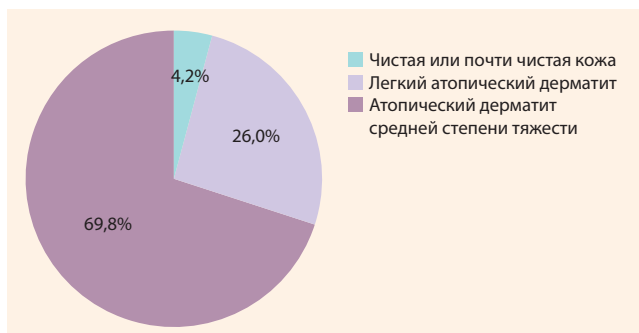
Из 611 пациентов у 79,7% диагностирован легкий АД, у 15,7% – среднетяжелый, у 4,6 – тяжелый (рис. 1).

- **Рисунок 1.** Разделение пациентов по тяжести АД
- **Figure 1.** Distribution of patients according to AD severity



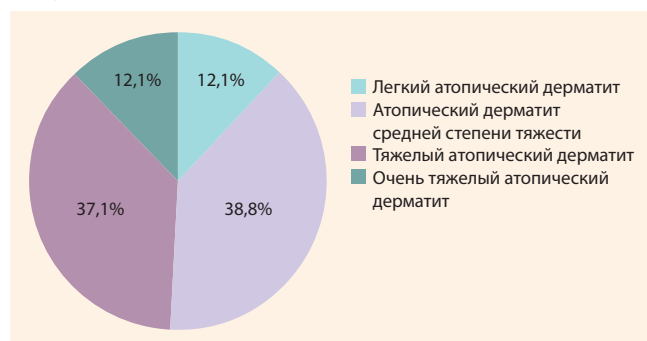
Из 96 пациентов со среднетяжелой формой у 69,8% пациентов выявлен среднетяжелый АД, у 26% – легкий АД, у 4,2% – чистая кожа (самооценка пациента симптомов за последнюю неделю по РОЕМ) (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Пациенты со среднетяжелым АД
- **Figure 2.** Patients with moderate AD



Из 116 пациентов с тяжелой формой АД у 38,8% выявлен среднетяжелый АД, у 37,1% – тяжелый, у 12,1% – очень тяжелый, у 12,1 – легкий (самооценка пациента симптомов за последнюю неделю по РОЕМ) (рис. 3).

Рисунок 3. Пациенты с тяжелым АД
Figure 3. Patients with severe AD



Выявлено, что чаще всего симптомы АД – это высыпания в виде пятен, покраснений на коже, сильная сухость, шелушение, грубость кожи. Трещины, зуд, мокнутие и кровотечение кожи – также частые симптомы у людей, страдающих АД в тяжелой форме. Среди таких людей примерно половина испытывает симптомы постоянно.

Наиболее часто симптомы АД локализуются на лице, руках, кистях рук, ногах. Другие места более характерны для тяжелой формы АД (рис. 4).

При опросе пациентов выяснилось, что у них нет общего мнения относительно причин возникновения АД, респонденты называют несколько причин, из которых наиболее важными являются стресс, нарушения иммунной системы, аллергия. Тем не менее большинство людей, страдающих АД, вне зависимости от тяжести его проявлений верят, что можно добиться длительной ремиссии АД и возможности вести нормальный образ жизни.

Что касается наличия сопутствующих заболеваний, то аллергический ринит и контактный дерматит являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с АД. Для пациентов с тяжелыми проявлениями АД хронический полипозный риносинусит является более характерным, чем для пациентов с проявлениями средней тяжести (рис. 5).

Интересно, что есть заметный временной промежуток между появлением симптомов АД и визитом к врачу по

Рисунок 4. Наиболее частое расположение симптомов АД
Figure 4. Most common sites of AD symptoms

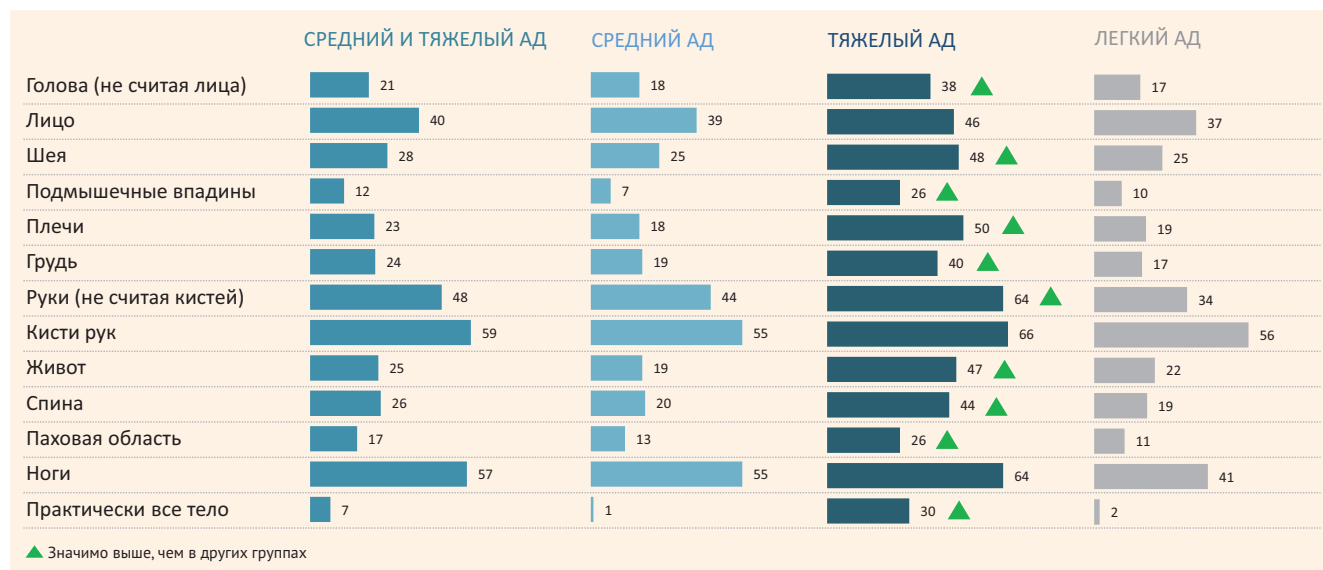
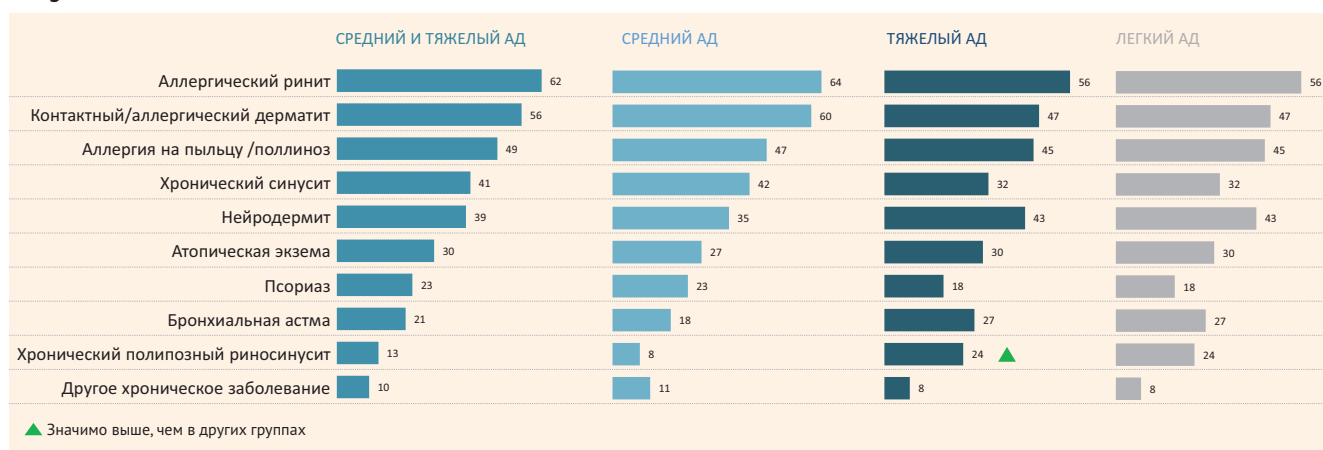


Рисунок 5. Сопутствующие заболевания при АД
Figure 5. Concomitant diseases in AD



этому поводу (для $\frac{1}{4}$ пациентов он составляет более года). На протяжении этого времени $\frac{2}{3}$ пациентов пробовали лечить АД самостоятельно, в т. ч. использовали наружные и системные препараты. При этом более половины пациентов искали информацию, касающуюся своего состояния, в интернете, а также советовались с родственниками и знакомыми. Триггером для визита к врачу чаще всего становилось снижение эффективности используемых лекарств, а также усиление симптомов. Отмечено, что пациенты с тяжелыми проявлениями АД более дисциплинированы и чаще посещают врача согласно заранее составленному графику. Главным специалистом, к которому в первую очередь обращаются больные АД, является дерматолог, он же впервые ставит диагноз АД и остается основным врачом при дальнейшем лечении ($\frac{2}{3}$ всех случаев). Меньший процент пациентов все же обращается к терапевту и аллергологу (рис. 6).

При опросе выявлено, что подавляющее большинство пациентов с АД со средней и тяжелой формой посещали или дистанционно консультировались с врачом и/или были госпитализированы в течение последнего года (81% посещали или консультировались амбулаторно, еще около 17% были госпитализированы). При этом очные визиты к врачам почти вдвое более популярны, чем дистанционные консультации. Исключительно дистанционные консультации с дерматологами более характерны для пациентов с тяжелой формой АД, чем для пациентов со средней формой. Выбор специалистов не сильно различается: больные АД чаще всего обращаются к дерматологам, аллергологам и терапевтам как очно, так и дистанционно. Если говорить о способах дистанционного консультирования, то наиболее популярные каналы – это звонки по телефону и сообщения в мессенджерах. Использование специальных мобильных приложений для дистанционных консультаций с врачами по поводу АД более характерно для

пациентов с тяжелой формой АД, чем для пациентов со средней формой. Естественно, что пациенты, страдающие тяжелыми проявлениями АД, посещают врачей чаще, особенно дерматологов, терапевтов и эндокринологов, чем пациенты со средней формой. Чаще всего это районная поликлиника и кожно-венерологический диспансер (КВД), независимо от тяжести заболевания. Пациенты с тяжелыми проявлениями немного чаще посещают коммерческие, профильные и ведомственные клиники. Если говорить о последовательности посещений лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), то, независимо от тяжести заболевания, сначала пациенты обращаются в поликлинику, потом в КВД, а потом в коммерческую клинику. Основной причиной прекращения посещения пациентами с АД врачей, как правило, является то, что они уже приобрели опыт борьбы с болезнью и умеют самостоятельно справляться с обострениями (рис. 7).

По-другому обстоят дела с госпитализацией: 39% пациентов с тяжелой формой АД и 14% со средней формой АД были когда-либо госпитализированы, и из них почти половина с тяжелой формой – в течение прошлого года, со средней – более года назад. Городские/районные КВД и профильные научно-исследовательские институты (НИИ) являются наиболее распространенными клиниками для госпитализации с АД. Направляют пациентов на госпитализацию дерматологи из КВД, местной поликлиники или профильного НИИ. Госпитализации, связанные с АД, длятся в среднем две недели и более. Лечение в стационаре ведет, как правило, дерматолог. Большинство пациентов продолжают посещать его или консультироваться удаленно после выписки из больницы. Установлено, что пациентам, которые были госпитализированы в течение последнего года, более чем в половине случаев назначали дополнительную терапию АД либо меняли/отменяли прежнюю терапию.

● Рисунок 6. Визиты к врачу пациентов с АД
● Figure 6. Doctor visits by patients with AD

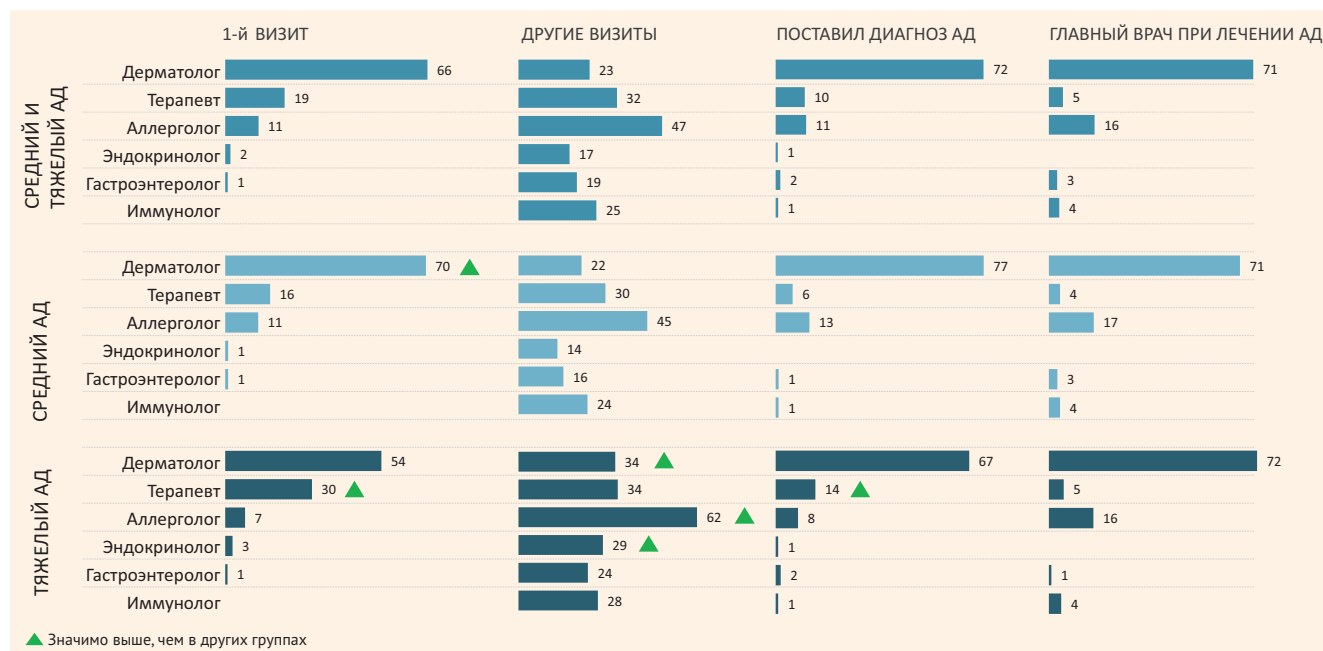


Рисунок 7. Причины прекращения визитов к врачу
Figure 7. Reasons for avoiding doctor visits

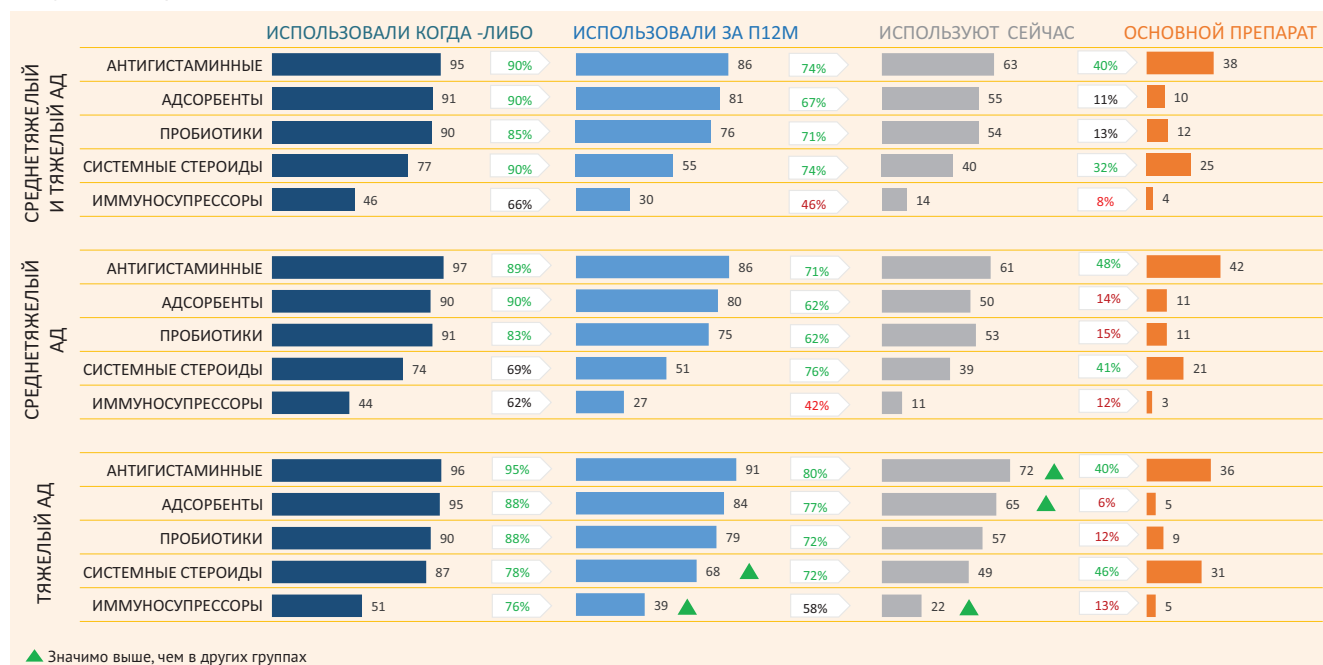


Что касается течения заболевания у пациентов, то частота обострений у пациентов с тяжелой формой АД значительно выше, чем у пациентов со среднетяжелой формой, почти половина пациентов с тяжелой формой испытывают симптомы АД постоянно. Ремиссия длится почти одинаково у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой АД, но у пациентов с тяжелой формой обострения длятся дольше. Естественно, что пациенты предпринимают больше действий и тратят больше денег на лечение АД во время обострений, чем во время ремиссий. Для периодов ремиссии в целом более характерным является использование немедикаментозных методов, поездок на море и косметических процедур.

На сегодняшний день, по данным проведенного исследования, основными препаратами в лечении АД

являются антигистаминные препараты, несмотря на то, что большинство из них не имеют показания «атопический дерматит». На втором месте – системные стероиды. Пациенты с тяжелым АД значительно чаще используют стероиды и иммуносупрессанты, чем пациенты со среднетяжелым АД. Лидером среди всех препаратов по знанию и использованию является хлоропирамин. 17% пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой АД считают его основным препаратом в лечении. У пациентов с тяжелой формой АД хлоропирамин делит лидерство с цетиризином и гидрокортизоном. Чаще всего данные рекомендации по лечению даются врачом-дерматологом в районной поликлинике или в КВД, однако среди пациентов с тяжелым АД вдвое больше тех, кому их основной препарат был назначен еще в детстве (рис. 8).

Рисунок 8. Препараты, используемые для лечения АД
Figure 8. Drugs to treat AD



Выбор системных стероидов/циклоспоринов чаще обусловлен именно рекомендациями врача, чем выбор других препаратов для лечения АД. Среди врачебных рекомендаций мнение дерматолога является решающим. Около 28% пациентов, страдающих среднетяжелым и тяжелым АД, поменяли основной препарат, большинство опрошенных сделали это согласно рекомендации врача КВД. Врачи-аллергологи играют относительно более важную роль при смене основного препарата, чем при его первоначальном выборе, но лишь у пациентов со среднетяжелым АД. Большинство последних смен препаратов произошло 1–2 года назад. Установлено, что пациенты с тяжелым АД переключаются чаще – среди них есть большая доля недавних переключений. Наиболее важными критериями выбора препарата у пациентов со среднетяжелым АД являются снятие зуда и максимально быстрый эффект, у пациентов с тяжелым АД – снятие зуда и снятие кожных проявлений. Только половина пациентов строго следуют рекомендациям врача при определении режима приема препаратов, вторая половина учитывает другие факторы (чаще всего инструкции к продукту). Пациенты с тяжелым АД в целом немного более скептически относятся к новым препаратам. В то же время среди тех, кто принимает системные стероиды и/или циклоспорины постоянно или длительными курсами, общая доля энтузиазма и позитивного отношения к новым продуктам выше по сравнению с другими – 77% против 56% соответственно.

Говоря о системных стероидах и/или циклоспорине, необходимо отметить, что более половины (60%) пациентов со среднетяжелым и тяжелым АД в течение прошлого года использовали системные ГКС и/или циклоспорины. Наиболее популярно применение короткими курсами или использование только в случаях крайней необходимости. При этом пациенты со среднетяжелой формой АД чаще использовали циклоспорины только в случаях крайней необходимости, чем пациенты с тяжелой формой. Пациенты с тяжелой формой АД использовали системные ГКС и/или циклоспорины чаще, чем пациенты со среднетяжелой

формой. Длительные курсы и постоянное применение гораздо более характерны для этой группы. Более 40% пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой АД удовлетворены эффективностью системных стероидов (6–7 баллов по 7-балльной шкале), и только 29% – эффективностью циклоспоринов. Пациенты с тяжелым АД выше оценивают эффективность циклоспоринов. Возможно, это связано с тем, что они чаще всего используют эту категорию постоянно. Как системные стероиды, так и циклоспорины чаще используются скорее для облегчения симптомов во время обострения, чем для предотвращения обострения. Необходимо отметить, что пациенты с тяжелой формой АД чаще используют инъекционные формы препаратов.

Нередко пациентам приходится отменять препарат. По данным анкетирования, наиболее распространенная причина отмены системных стероидов – рекомендация врача, в то время как циклоспорины часто отменяются самими пациентами из-за побочных эффектов. Основные причины отмены системных стероидов/циклоспоринов – недостаточный эффект и перерыв после долгого периода применения. Большинство пациентов, использующих системные стероиды и циклоспорины, хотели бы снизить частоту приема/дозу или полностью прекратить использование этих препаратов. При этом пациенты с тяжелым АД более довольны терапией циклоспорином (что может быть связано с тем, что они чаще используют циклоспорины постоянно, поэтому их терапия более эффективна). Наиболее частыми причинами желания снизить частоту приема/дозу или полностью прекратить использование являются боязнь причинить вред своему здоровью и возникновение побочных эффектов (рис. 9) [7, 8].

Если говорить об использовании препаратов местного действия, то гормональные местные препараты чаще используются и считаются основными местными препаратами для лечения АД¹ (рис. 10) [9].

¹ Ipsos Comcon LLC carries out surveys in compliance with the international standard for Social Opinion and Market Research ISO 20252:2012. Certificate No. RU228996MR (rev. 07.04.2017).

● **Рисунок 9.** Причины желания снизить частоту использования и/или дозу системных стероидов/циклоспоринов
● **Figure 9.** Reasons for a desire to reduce the frequency of use and/or a dose of systemic steroids/cyclosporins

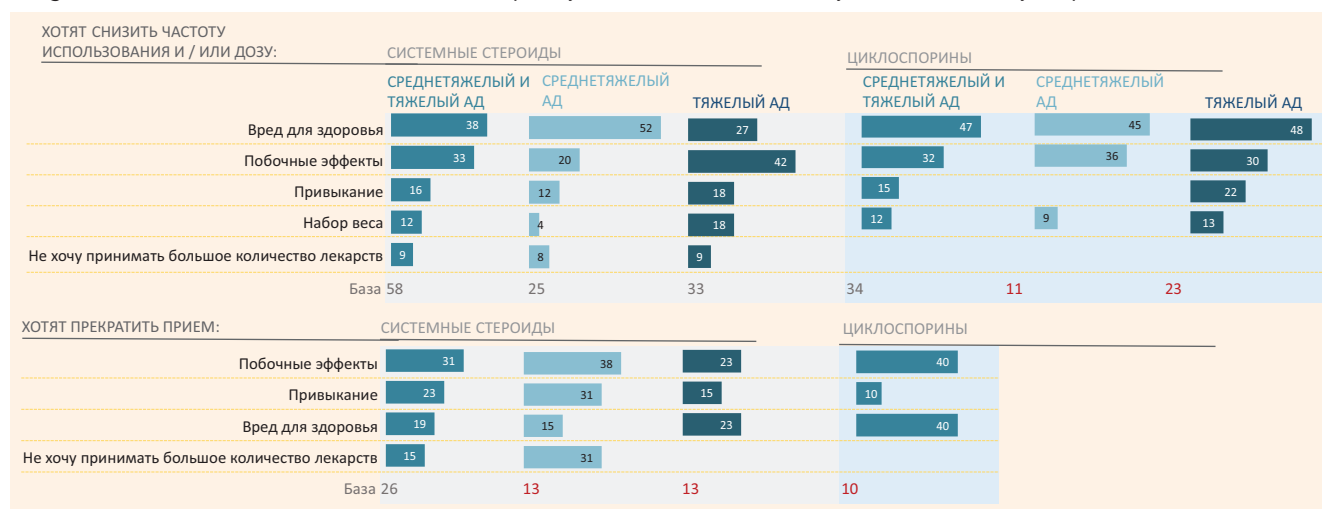
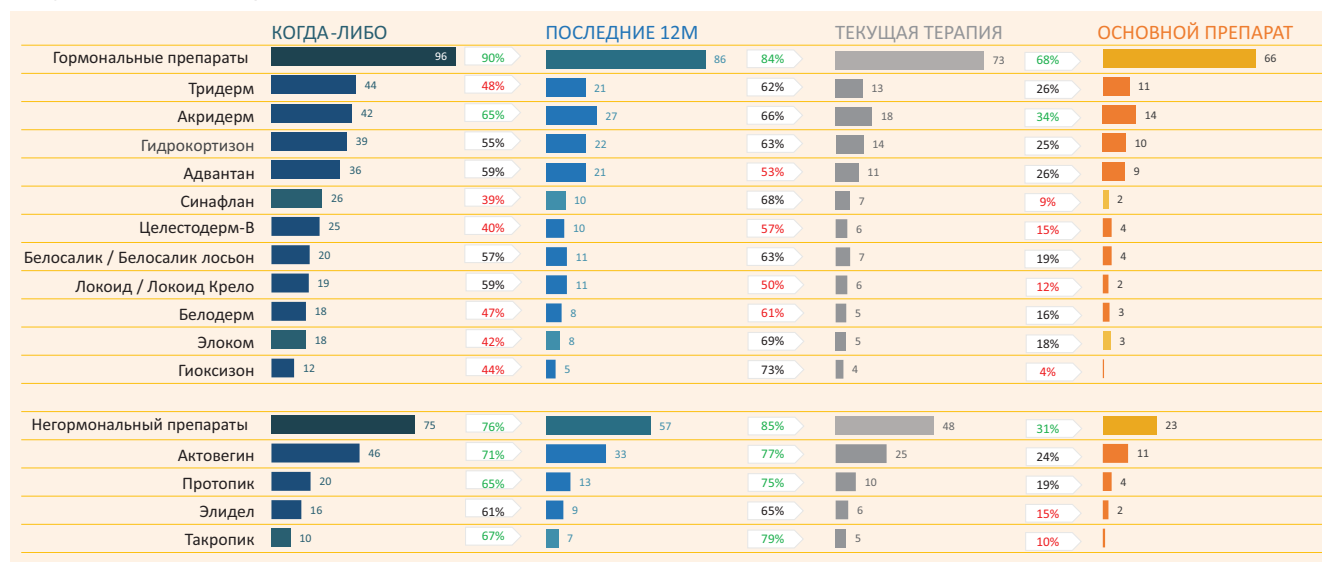


Рисунок 10. Препараты местного действия, используемые для лечения АД
Figure 10. Topical drugs to treat AD



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пациенты со среднетяжелой и тяжелой формой АД составляют немного менее четверти всех пациентов с АД, из них пациенты с тяжелой формой – около 5%. Абсолютное большинство страдающих АД (около 98%), консультировались с амбулаторным врачом и/или были госпитализированы за последний год. Врачи, наиболее часто посещаемые в связи с АД, – дерматологи, аллергологи (пациенты с тяжелой формой АД консультируются с ними чаще, чем другие) и терапевты. Пациенты с тяжелым АД госпитализируются гораздо чаще, чем пациенты со среднетяжелой формой: за последний год 15% против 1% соответственно.
2. Антигистаминные препараты – категория, наиболее часто используемая пациентами с АД, и препарат именно этой категории пациенты чаще всего называют своим «основным» препаратом от АД. Более половины пациентов (60%) со среднетяжелым и тяжелым АД за последний год использовали системные стероиды и/или циклоспорины (наиболее часто такие препараты применяются короткими курсами или только в случае крайней необходимости). Пациенты с тяжелой формой АД значительно чаще других групп используют стероиды и иммуносупрессанты
3. Рекомендация врача (наиболее часто – дерматолога в муниципальной клинике или кожно-венерологическом диспансере) является наиболее значимым

фактором, обуславливающим выбор препарата. Среди триггеров переключения между препаратами рекомендация врача также занимает первое место по частоте. В этом случае роль кожно-венерологического диспансера больше, чем муниципальной клиники. Рекомендация аллерголога чаще является триггером переключения на новый препарат, если сравнивать с ролью этой специальности при выборе препарата при вхождении в категорию (особенно это касается пациентов со среднетяжелым течением АД).

4. Наиболее часто потребность в отмене системных стероидов и циклоспоринов возникает в результате либо недостаточного эффекта, либо отсутствия эффекта от препаратов (одна треть всех случаев отмены), реже причиной отмены является возникновение побочных эффектов (примерно 15% случаев). Кроме того, зачастую пациенты хотят снизить частоту приема/дозу или полностью прекратить использование системных стероидов и циклоспоринов из-за нежелания причинить вред своему здоровью и боязни возникновения побочных эффектов. Возникает необходимость информирования пациентов о препаратах для лечения АД, в т. ч. в формате образовательных лекций/вебинаров и удаленных консультаций со специалистами.

Поступила / Received 10.09.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2020
 Принята в печать / Accepted 29.09.2020

Список литературы / References

1. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.Q., Severson E., Block J.K., Qureshi A.A. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):26–30. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. 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):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
3. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):8–23. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23.

4. Williams H.C., Strachan D.P. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol.* 1998;139(5):834–839. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02509.x.
5. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(4):579–582. doi: 10.1016/j.jaad.2004.11.037.
6. Ellis C.N., Mancini A.J., Paller A.S., Simpson E.L., Eichenfield L.F. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31(3S):18–22. doi: 10.1016/j.sder.2012.07.006.
7. Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M., Fink-Wagner A., Gelmetti C. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
8. Malajian D., Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine.* 2015;73(2):311–318. doi: 10.1016/j.cyt.2014.11.023.
9. Ricci G., Patrizi A., Bellini F., Medri M. Use of textiles in atopic dermatitis: care of atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2006;33:127–143. doi: 10.1159/000093940.

Информация об авторах:

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; e-mail: kruglovals@mail.ru

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; e-mail: tynrik@yandex.ru

Information about the authors:

Larisa S. Kruglova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-rector for academic Affairs, Head of the Department of dermatovenerology and cosmetology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education “Central State Medical Academy” of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: kruglovals@mail.ru

Natalia V. Gryazeva, Cand. of Sci. (Med.), associate Professor of the Department of dermatovenerology and cosmetology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education “Central State Medical Academy” of the Presidential administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: tynrik@yandex.ru

Эффективность и безопасность местной терапии атопического дерматита у детей дошкольного и школьного возраста

О.И. Сидорович¹✉, ORCID: 0000-0003-1000-0664, e-mail: dr.sidorovich@gmail.com

А.А. Цывкина¹, ORCID: 0000-0003-3523-9372, e-mail: tsnastia@inbox.ru

Г.Д. Абдуллаева², ORCID: 0000-0003-0991-4346, e-mail: gulabdullaeva@gmail.com

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Медицинский центр «Медквадрат»; 115409, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 74, корп. 1

Резюме

Атопический дерматит – мультифакторное, генетически обусловленное воспалительное заболевание кожи, возникающее вследствие нарушения эпидермального барьера на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения и требующее длительного/постоянного лечения, которое основывается на постоянном использовании эмолентов, топических ингибиторов кальциневрина, топических глюкокортикоидов и гигиеническом уходе за кожей.

В основе механизмов развития атопического дерматита в первую очередь лежит генетическая предрасположенность к аллергии, нарушение нормального развития врожденных и приобретенных факторов иммунной системы, а также влияние факторов окружающей среды и различных триггерных факторов, как аллергенных (пищевые, бытовые, эпидермальные, грибковые аллергены и т. д.), так и неаллергенных (табачный дым, поллютанты, психоэмоциональное напряжение, сопутствующие хронические и острые заболевания, преимущественно ОРВИ, и т. д.).

Установлено, что характерной чертой атопического дерматита является нарушение функции эпидермального барьера, приводящее к чрезмерной трансэпидермальной потере воды, к повышению проницаемости эпидермиса, проникновению аллергенов и микробных агентов через кожу и в конечном итоге – к сенсибилизации к аллергенам и развитию на ней специфического аллергического воспаления и реализации «атопического марша» с последовательным развитием других атопических заболеваний.

Современные терапевтические стратегии активно направлены на восстановление эпидермального барьера, профилактику сенсибилизации и развития атопического марша. В данной статье изложены особенности нарушения функции эпидермального барьера при атопическом дерматите, перечислены возможности его восстановления и предотвращения последующих обострений посредством использования местной терапии и эмолентов, а также представлены 3 клинических случая.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, ксероз, кожный зуд, местная терапия, эмоленты

Для цитирования: Сидорович О.И., Цывкина А.А., Абдуллаева Г.Д. Эффективность и безопасность местной терапии атопического дерматита у детей дошкольного и школьного возраста. *Медицинский совет.* 2020;(12):54–59. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-54-59.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The efficacy and safety of local therapy of atopic dermatitis in infants and school-age children

Olga I. Sidorovich¹✉, ORCID: 0000-0003-1000-0664, e-mail: dr.sidorovich@gmail.com

Anastasiya A. Tsyvkina¹, ORCID: 0000-0003-3523-9372, e-mail: tsnastia@inbox.ru

Gulnoza D. Abdullaeva², ORCID: 0000-0003-0991-4346, e-mail: gulabdullaeva@gmail.com

¹ National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Medkvadrat Medical Center; 74, Bldg. 1, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115409, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is a multifactorial genetic inflammatory skin disease associated with disturbances of skin barrier function affected by predisposition to IgE-mediated hypersensitivity, which is characterized by itching, chronic recurrent course of the disease, age-related features of localization and lesion morphology, and requires the long-term and permanent treatment. Treatment is based on the continuous use of emollients, topical calcineurin inhibitors, topical glucocorticoids, and hygienic skin care.

The mechanisms of the atopic dermatitis development are primarily based on a genetic predisposition to allergies, failure of the normal development of congenital and acquired factors of the immune system, as well as the influence of environmental factors and various trigger factors, such as allergenic (food, indoor, epidermal, fungal allergens, etc.) and non-allergenic (tobacco smoke, pollutants, psycho-emotional stress, concomitant chronic and acute diseases, mainly ARVI, etc.).

It has been established that atopic dermatitis is characterized by the epidermal barrier dysfunction leading to excessive transepidermal water loss, increased permeability of the epidermis, the penetration of allergens and microbial agents via the skin and eventually to sensitization to allergens and the development of specific allergic skin inflammation and atopic march with the sequential development of other atopic diseases.

Modern therapeutic strategies are actively aimed at repairing the epidermal barrier, preventing sensitization and atopic march development. This article describes the features of the epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis, lists the methods of its restoration and ways to prevent subsequent exacerbations using local therapy and emollients, and presents 3 clinical cases.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, xerosis, pruritus, local therapy, emollients

For citation: Sidorovich O.I., Tsyvkina A.A., Abdullaeva G.D. The efficacy and safety of local therapy of atopic dermatitis in infants and school-age children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):54–59. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-54-59.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – наиболее частое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, характеризующееся сильным зудом и рецидивирующими экзематозными поражениями, обычно начинающимися в течение первых 6 мес. жизни. Что касается других атопических заболеваний, то в последние три десятилетия АД демонстрирует постоянный рост распространенности, достигая уровней более 20% в большинстве стран с высоким уровнем доходов [1].

Заболеваемость АД среди взрослого населения составляет, по разным данным, от 2 до 10%, а по последним данным даже выше, чем считалось ранее – порядка 14% [2].

АД характеризуется хроническим течением, выраженным кожным зудом, сухостью кожи (ксерозом), а также поражением кожи различной локализации в зависимости от возраста, часто ранним дебютом заболевания и семейным анамнезом аллергических заболеваний [3].

В большинстве случаев АД ассоциирован с респираторными проявлениями аллергии: согласно существующей теории атопического марша, у детей раннего возраста первыми проявлениями аллергического заболевания являются кожные проявления и пищевая аллергия, впоследствии у таких пациентов могут развиваться аллергический ринит и бронхиальная астма. При этом стартовой сенсibilизацией у детей является транскутанная сенсibilизация к пищевым аллергенам.

Недавно было высказано предположение о потенциальной роли микробиоты кишечника как модулятора иммунной системы, в частности, досимптомные различия в составе и разнообразии кишечной микробиоты были обнаружены в первые месяцы жизни у детей, у которых развивается АД [1].

Основными экзогенными факторами, способствующими нарушению функции эпидермального барьера при АД и, как следствие, развитию ксероза, транскутанной потере влаги, присоединению вторичной инфекции, в свою очередь, являются климатические особенности (высокие или низкие температуры, сухой воздух, загрязнители и т. д.), использование детергентов, чистящих средств, которые содержат поверхностно-активные вещества, экстрагирующие и эмульгирующие липиды на поверхности эпидермиса, так же как и внутриклеточные липиды между корнеоцитами эпидермиса [4].

Последние исследования направлены на изучение функции эпидермального барьера и его роли в патогенезе АД. Была установлена роль гена филаггрина и его мутаций в нарушении функции реализации эпидермального барьера при данном заболевании [3, 5].

Филаггрин участвует в конечной дифференцировке эпидермиса, его недостаток приводит к обезвоживанию рогового слоя, что в дальнейшем ведет к избыточной транскутанной потере воды и, как следствие, к повышенной сухости кожи.

Нарушение функции эпидермального барьера приводит к повышению проницаемости эпидермиса, транскутанному проникновению аллергенов и микробов, что обуславливает нарушение микробиома кожи за счет чрезмерной колонизации патогенными микроорганизмами – *S. aureus*, грибами *Malassezia* spp., *Candida* spp., вирусом простого герпеса и др., которые способны, как и аллергены, вызывать и поддерживать персистирующее воспаление в коже больных АД [6–10].

При тяжелых формах АД мы часто наблюдаем у пациентов осложнения в виде пиодермий, вирусных и грибковых поражений кожи, осложняющих течение основного заболевания и требующих дополнительной как местной, так зачастую и системной терапии.

Целью терапии АД является достижение длительного контроля над симптомами заболевания и профилактика обострений. В большинстве случаев поэтапный подход к лечению таких больных показал хороший результат. Основными принципами поэтапного подхода являются следующие: элиминация аллергенов и триггерных факторов, восстановление функции эпидермального барьера, наружная противовоспалительная терапия с использованием топических глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, системная терапия современными биологическими препаратами, аллерген-специфическая терапия причинно-значимыми аллергенами (клещи домашней пыли), обучение пациентов. В настоящее время имеется огромный выбор эмоленов, действие которых направлено на восстановление барьерной функции кожи, на защиту от неблагоприятных факторов внешней среды, борьбу с сухостью, устранение воспаления, предупреждение инфицирования кожи, субъективных ощущений зуда, боли и жжения.

В соответствии с международными рекомендациями по лечению АД [3], применение эмоленов показано на всех стадиях заболевания как при обострении, так и в период ремиссии.

На российском рынке представлены различные препараты для местной терапии и ухода за кожей больных АД. Одними из средств, отвечающих современным требованиям, являются средства компании АО «Акрихин», такие как крем метилпреднизолона ацепонат (Комфодерм К) и эмоментная серия Сенсадерм для ухода за кожей с физиологическими липидами омега 3-6-9. Ниже представлены 3 клинических случая, где использовалась местная терапия данными препаратами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациентка М., 2017 г. рождения (3,6 полных лет), пол женский, с диагнозом «Атопический дерматит, средней степени тяжести». На момент обращения патологический процесс локализовался в локтевых сгибах (рис. 1), подколенных ямках, сгибательной и разгибательной поверхностях плеч, предплечий и лучезапястных суставов, на коже щек и был представлен выраженной эритемой и множественными мелкопапулезными элементами, выраженной сухостью кожных покровов в пораженных и непораженных участках кожи. Интенсивный зуд кожи, требующий ежедневного приема антигистаминных препаратов (цетиризин капли) и влияющий на качество сна.

Индекс SCORAD составил 37,5 балла.

Ребенок находился на элиминационной диете с исключением молока (молочных продуктов), яиц, шоколада. В терапии использовались детские увлажняющие местные средства на основе ланолина (детский крем) и декспантенола (бепантен), косметические масла, топические ГКС (бетаметазона валерат крем), антигистаминные средства (цетиризин капли). Эффект от лечения кратковременный.

При обследовании общий IgE 20 МЕ/мл. Phadiatop® Infant 0,29 кЕД/л (0 класс), что с высокой степенью вероятности позволило исключить наличие пищевой аллергии.

Ребенку был назначен крем Комфодерм К, в состав которого входят метилпреднизолона ацепонат 0,1%, и в состав основы – керамиды (церамиды). Метилпреднизолона ацепонат – негалогенизированный синтетический стероид последнего поколения, в форме пролекарства с высоким профилем безопасности для лечения АД у взрослых и детей в возрасте от 4 мес. Керамиды являются основой липидной прослойки между роговыми чешуйками кожи, поэтому необходимы для пациентов с АД, у которых эта липидная прослойка несовершенна и приводит к сухости кожи, нарушению ее проницаемости и зуду. Комфодерм К крем позволяет одновременно лечить воспаление кожи и восстанавливать барьерные защитные функции кожи.

В качестве эмомента использовали Сенсадерм специальный крем для восстановления барьерной функции кожи. Триглицериды, полиненасыщенные жирные кислоты омега 3-6-9 данного эмомента укрепляют гидролипидный барьер кожи, способствуя уменьшению проницаемости кожи, уменьшению потери влаги, увлажнению кожи.

Комфодерм К наносился на пораженные участки кожи 1 раз в сутки через 15 мин после нанесения специального крема Сенсадерм. Продолжительность лечения состав-

ляла 14 дней, после чего перешли на поддерживающую интермиттирующую терапию с применением крема Комфодерм К 2 раза в неделю. Длительность терапии составила 1 мес. В дальнейшем было рекомендовано использовать крем Комфодерм К при обострении АД под воздействием триггерных факторов. Крем Сенсадерм в качестве эмомента был рекомендован для ежедневного длительного использования 2–4 раза в день в зависимости от потребности увлажнения.

Капли цетиризина рекомендовано продолжить принимать в течение 7 дней с последующей отменой.

Ребенок был осмотрен на 7-й, 14-й и 28-й день терапии.

На 7-й день на фоне рекомендованного лечения отмечена значительная положительная динамика, проявляющаяся в субъективном и объективном улучшении состояния ребенка. Значительно снизилась интенсивность зуда, что способствовало нормализации сна ребенка. При осмотре отмечено уменьшение шелушения и сухости кожи, а также количества и интенсивности высыпаний. Индекс SCORAD составил 22,8 балла.

Через 14 дней проводимого лечения зуд кожи не беспокоил, что позволило полностью отказаться от приема антигистаминных препаратов. При осмотре кожа достаточно увлажнена, в области правого локтевого сгиба сохранялся эритематозный очаг, других патологических изменений кожи не было. Индекс SCORAD составил 4,4 балла. Далее пациент использовал крем Комфодерм К в качестве поддерживающей терапии 2 раза в неделю и ежедневно эмомент крем Сенсадерм до 4 раз в день. Рекомендован ввод новых продуктов на фоне относительной ремиссии АД при отсутствии данных за наличие пищевой аллергии.

При контрольном осмотре через 28 дней от начала лечения достигнута клиническая ремиссия (рис. 2).

Таким образом, правильно подобранная схема лечения позволила нам быстро добиться ремиссии АД, отказаться от антигистаминных препаратов, расширить рацион питания ребенка. Сочетание препарата Комфодерм К и эмоментов Сенсадерм показало высокую эффективность лечения. Дальнейшие рекомендации включали ежедневное постоянное использование эмоментов Сенсадерм, расширение диеты ребенка под контролем врача-аллерголога, при обострении АД использовать крем Комфодерм К как в постоянной, так и в интермиттирующей схеме.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациент А., 2018 г. рождения (1,9 полных лет), пол мужской, с диагнозом «Атопический дерматит, средней степени тяжести». Ребенок на смешанном вскармливании, при этом и мама, и ребенок на гипоаллергенной диете. Ребенку проведены неоднократные курсы лечения ферментами, пробиотиками, противоглистными препаратами, проводилось гомеопатическое лечение без эффекта. Использование топических ГКС давало кратковременный эффект на время использования лечебных средств. Потребность в топических ГКС постоянная, использова-

● **Рисунок 1.** Пациентка М., 2017 г. рождения (3,6 полных лет). До лечения
 ● **Figure 1.** Patient M., born in 2017 (aged 3.6 completed years). Before treatment



● **Рисунок 2.** Пациентка М., 2017 г. рождения (3,6 полных лет). После лечения
 ● **Figure 2.** Patient M., born in 2017 (aged 3.6 completed years). After treatment



лись различные формы и препараты с разными действующими веществами. Должного ухода за кожей не осуществлялось: очищение кожи проводилось 1 раз в 3–4 дня (душ с использованием детского косметического мыла), для увлажнения кожи использовалось кокосовое масло также 1 раз в 3–4 дня, на кожу лица бепантен ежедневно. С учетом выявленной ранее сенсibilизации к казеину, яичному белку, моркови, фундуку (специфические иммуноглобулины Е иммунохемилюминесцентным методом, педиатрическая панель), пациент и его мама находились на гипоаллергенной диете с исключением этих продуктов. На момент обращения патологический процесс локализовался преимущественно в периоральной области, щеках, подколенных ямках (рис. 3) и на голенях, характеризовался умеренной эритемой и единичными мелкопапулезными элементами, выраженной сухостью кожных покровов в пораженных и непораженных участках кожи. Индекс SCORAD составил 20,8 балла.

Интенсивность кожного патологического процесса и зуда была невыраженная, однако обращало на себя внимание персистирующее течение АД, практически без эпизодов ремиссии.

При оценке пищевого дневника выяснилось, что почти ежедневно и мама, и ребенок употребляли сливочное масло (на хлеб, в выпечку, в каши). Рекомендовано определение специфических иммуноглобулинов класса Е к компонентам молока иммунофлуоресцентным методом (ImmunoCAP). При обследовании доказана пищевая аллергия к белкам молока. Рекомендована строгая элиминационная диета с исключением молока и молочных продуктов. В качестве топической терапии был рекомендован крем метилпреднизолона ацепоната (Комфодерм К) 1 раз в день – 5 дней и для ухода за кожей назначен Сенсадерм специальный крем с омега 3-6-9. Сенсадерм

специальный крем рекомендовано было использовать минимум 2 раза в день на всю поверхность тела, кроме волосистой части головы. Также маме объяснена необходимость ежедневного очищения кожи. При усилении сухости кожи возможно увеличение кратности нанесения эмолента до 4 раз в день и более.

Ребенок наблюдался в течение 2 мес. на фоне комплексного лечения и использования эмолента Сенсадерм специальный крем и на фоне строгой элиминационной диеты. За время наблюдения потребности в назначении антигистаминных препаратов не было. При воздействии различных триггерных факторов (продукты-гистаминолибераторы, новое постельное белье) несколько раз отмечалось минимальное обострение АД, которое купировалось дополнительным назначением короткого курса метилпреднизолона ацепоната крема (Комфодерм К) и элиминации триггерного фактора. При контрольном осмотре через 2 мес. от начала лечения достигнута клиническая ремиссия (рис. 4).

Дальнейшие рекомендации включали ежедневное постоянное длительное использование эмолентов: Сенсадерм эмульсия для тела, при обострении АД – решение вопроса о необходимости назначения топического ГКС крема метилпреднизолона ацепоната (крем Комфодерм К) в интермиттирующем режиме, строгое соблюдение элиминационной диеты на срок не менее 12 мес., наблюдение аллерголога.

Приведенный клинический пример иллюстрирует важность комплексной терапии АД с включением эмолентов с физиологическими липидами для ухода за кожей при условии точного определения причинно-значимого аллергена и его элиминации. Ежедневное и своевременное применение эмолентов позволяет предотвратить развитие атопического марша.

- **Рисунок 3.** Пациент А., 2018 г. рождения (1,9 полных лет). До лечения
- **Figure 3.** Patient A., born in 2018 (aged 1.9 completed years). Before treatment



- **Рисунок 4.** Пациент А., 2018 г. рождения (1,9 полных лет). После лечения
- **Figure 4.** Patient A., born in 2018 (aged 1.9 completed years). After treatment



- **Рисунок 5.** Пациентка Е., 2004 г. рождения (16 полных лет). До лечения
- **Figure 5.** Patient E., born in 2004 (aged 16 completed years). Before treatment



- **Рисунок 6.** Пациентка Е., 2004 г. рождения (16 полных лет). После лечения
- **Figure 6.** Patient E., born in 2004 (aged 16 completed years). After treatment



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Пациентка Е., 2004 г. рождения (16 полных лет), с диагнозом «Атопическая экзема, локализованная форма, средней степени тяжести» (рис. 5). Вышеуказанные жалобы беспокоят с 12 лет, когда дома появилась кошка, впоследствии – усиление симптоматики на фоне контакта рук с сырым картофелем, томатами, цитрусом, а также на фоне переутомления и нервного стресса. Использовала антигистаминные препараты 1-го поколения и различные смягчающие кремы (в т. ч. детский крем с чередой и т. п.).

По результатам аллергообследования выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли – 1-й класс, эпидермису кошки – 3-й класс, собаки – 2-й класс и хомяка – 1-й класс. С родителями и пациенткой проведена беседа с целью осуществления элиминационных мероприятий (уменьшение и по возможности прекращение контакта с животным) и использования местной ГКС-терапии на очаги поражений.

На фоне гипоаллергенного быта и работы с подростковым психологом пациентка местно применяла крем метилпреднизолона ацепоната (Комфодерм К), который обладает высокой противовоспалительной и антиаллергической активностью и не оказывает заметного системного влияния. Параллельно пациентка использовала эмоленды Сенсадерм, на фоне применения которых отметила

улучшение состояния кожи, уменьшение сухости и дискомфорта при последующем контакте с пищевыми продуктами (рис. 6). На очередном приеме через 2 мес. после начала терапии активно жалоб не предъявляет. Дальнейшие рекомендации включали: ежедневное постоянное длительное использование эмолентов – Сенсадерм эмульсия для тела, соблюдение гипоаллергенного быта, нормализация режима сна и снижение стрессовой нагрузки, при обострении кожного процесса – решение вопроса о необходимости назначения топического ГКС в интермиттирующей схеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинические случаи демонстрируют важность комплексной терапии АД. Своевременное и длительное применение эмолентов с физиологическими липидами омега 3-6-9 вкупе с исключением эндогенных и экзогенных триггеров помогают добиться стойкой ремиссии у пациентов с АД, а использование современных топических ГКС помогает быстро справиться с обострением и предотвратить присоединение вторичной инфекции. 

Поступила / Received 28.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2020
Принята в печать / Accepted 16.10.2020

Список литературы / References

1. Chatenoud L., Bertuccio P., Turati F., Galeone C., Naldi L., Chatenoud L. et al. Markers of microbial exposure lower the incidence of atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):104–115. doi: 10.1111/all.13990.
2. Vinding G.R., Esmann S., Jemec G.B. Quality of life in atopic dermatitis: changes over 6 years in patients who report persistent eczema. *J Dermatol*. 2012;39(8):721–722. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01512.x.
3. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. *Аллергология и клиническая иммунология: клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 352 с.
4. Khaitov R.M., Ilina N.I. *Allergology and clinical immunology: clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (In Russ.)
5. Draelos Z.D. Clinical situations conducive to proactive skin health and anti-aging improvement. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2008;13(1):25–27. doi: 10.1038/jidsymp.2008.9.
6. Brown S.J., McLean W.H. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):751–762. doi: 10.1038/jid.2011.393.
7. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Akiyama H., Kaplan D.H. et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*. 2015;42(4):756–766. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
8. Flores G.E., Seite S., Henley J.B., Martin R., Zelenkova H., Aguilar L., Fierer N. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1365–1372. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25607704/>.
9. Williams M.R., Gallo R.L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(11):65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
10. Kennedy E.A., Connolly J., Hourihane J.O., Fallon P.G., McLean W.H.I., Murray D. et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):166–172. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.
11. Kim J., Kim B.E., Ahn K., Leung D.Y.M. Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593–603. doi: 10.4168/aa.2019.11.5.593.

Информация об авторах:

Сидорович Ольга Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; SPIN: 9757-8172; e-mail: dr.sidorovich@gmail.com

Цыпкина Анастасия Александровна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: tsnastia@inbox.ru

Абдуллаева Гульноза Давлатовна, врач аллерголог-иммунолог, Медицинский центр «Медквадрат»; 115409, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 74, корп. 1; e-mail: gulabdullaeva@gmail.com

Information about the authors:

Olga I. Sidorovich, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher of the Scientific Advisory Department, Federal State Budgetary Institute "National Research Center – Institute of Immunology" Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: dr.sidorovich@gmail.com

Anastasiya A. Tsyvkina, Cand. of Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, Federal State Budgetary Institute "National Research Center – Institute of Immunology" Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: tsnastia@inbox.ru

Gulnoza D. Abdullaeva, Allergist-Immunologist, Medkvadrat Medical Center; 74, Bldg. 1, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115409, Russia; e-mail: gulabdullaeva@gmail.com

Диффузное поредение волос у женщин: причины и терапевтический подход

О.О. Мельниченко¹, ORCID: 0000-0002-0522-3225, e-mail: dr.melnichenko@gmail.com

А.Л. Пирузян², ORCID: 0000-0001-8039-8474, e-mail: pirstas2000@hotmail.com

И.М. Корсунская², ORCID: 0000-0002-6583-0318, e-mail: marykor@bk.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Женщины на протяжении всей истории человечества придавали большое значение красоте своих волос, и современные женщины – не исключение. Порядка 63% молодых американских женщин используют различные пищевые добавки, предотвращающие выпадение волос. Диффузное поредение волос встречается у женщин достаточно часто и может возникать на фоне различных событий: беременности, пре- и постменопаузы, хронических заболеваний и др. Чаще других встречается телогеновое выпадение волос (ТВП), начинающееся спустя 2–3 мес. после триггерного события. Обычно процесс ТВП прекращается самостоятельно, но может приобрести и хронический характер. Для многих женщин беременность и связанный с этим психоэмоциональный стресс становятся тем самым провоцирующим событием, и в 75% случаев выпадение волос может стать хроническим. По сути, ТВП является нарушением цикла роста волос. В первую очередь необходимо исключить из жизни пациента триггерный фактор и только после этого приступить к нормализации цикла роста волос и улучшению качества питания волосных фолликулов. Наиболее эффективным топическим средством для терапии диффузного поредения волос является миноксидил. Причины его клинической эффективности до конца не изучены, но известно, что он пролонгирует фазу роста волоса. К сожалению, после отмены препарата часто выпадение волос возобновляется. Избежать этих последствий возможно при комплексном подходе к терапии. Включение в схему терапии дополнительных составляющих, таких как витаминно-минеральные комплексы, стимуляторы роста, специализированные средства ухода, позволяют поддержать и улучшить результаты лечения миноксидилом.

Ключевые слова: диффузное поредение волос, телогеновое выпадение волос, миноксидил, диффузная алопеция, выпадение волос

Для цитирования: Мельниченко О.О., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Диффузное поредение волос у женщин: причины и терапевтический подход. *Медицинский совет.* 2020;(12):60–63. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-60-63.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diffuse hair loss in women: causes and therapeutic approach

Olga O. Melnichenko¹, ORCID: 0000-0002-0522-3225, e-mail: dr.melnichenko@gmail.com

Anastas L. Piruzyan², ORCID: 0000-0001-8039-8474, e-mail: pirstas2000@hotmail.com

Irina M. Korsunskaya², ORCID: 0000-0002-6583-0318, e-mail: marykor@bk.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Throughout human history, women have paid great attention to the beauty of their hair, and modern women are no exception. About 63% of young American women use different nutritional supplements to prevent hair loss. Diffuse hair loss is quite common in women and can occur against the background of various events: pregnancy, pre- and post-menopause, chronic diseases, etc. The most common is telogen effluvium (TE), which begins 2–3 months after the trigger event. Usually, TE process stops on its own, but can also become chronic. For many women, pregnancy and associated psycho-emotional stress become the triggering event, and in 75% of cases hair loss can become chronic.

In fact, TE is a violation of the hair growth cycle. First of all, it is necessary to exclude the trigger factor from the patient's life and only then to start normalizing the hair growth cycle and improve the quality of hair follicle nutrition. The most effective topical remedy for the treatment of diffuse hair loss is minoxidil. The reasons for its clinical effectiveness have not been fully studied, but it is known that it prolongs the hair growth phase. Unfortunately, after cancellation of the drug, hair loss is often renewed. Avoiding these effects is possible with a comprehensive approach to therapy. Inclusion of additional components in the therapy scheme, such as vitamin and mineral complexes, growth stimulants, specialized care products, allows to maintain and improve the results of treatment with minoxidil.

Keywords: diffuse hair loss, telogen effluvium, minoxidil, diffuse alopecia, hair loss

For citation: Melnichenko O.O., Piruzyan A.L., Korsunskaya I.M. Diffuse hair loss in women: causes and therapeutic approach. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(12):60–63. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-60-63.

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

ВВЕДЕНИЕ

Каждая современная женщина хотя бы раз задумывалась о поредении волос и их качественном изменении. Однако стоит отметить, что о потере волос, требующей лечения, возможно говорить при потере более 100 волос в день.

Потеря волос зачастую сопровождается развитием психоэмоциональных проблем, нарушением социальных связей, в значительной мере ухудшая качество жизни пациентов. Несмотря на такое важное значение волос для пациента, многие склонны заниматься самолечением, вместо того чтобы проконсультироваться у специалиста. Так, в США женщины тратят 30 млрд долларов на самостоятельное лечение выпадения волос, 63% женщин в возрасте от 18 до 39 лет принимают пищевые добавки от потери волос [1].

У женщин, особенно в последние годы, возросло количество случаев диффузного поредения волос. Данное заболевание встречается у женщин особенно в период беременности, кормления грудью, пре- и постменопаузы, во время климакса. Поредение волос нередко возникает на почве эндокринных расстройств, после истощающих заболеваний, неврастении, бессонницы, но и экзогенные факторы могут стать причиной ухудшения состояния волос.

ПРИЧИНЫ ДИФFUЗНОГО ПОРЕДЕНИЯ ВОЛОС

Наиболее часто причиной диффузного поредения волос является телогеновая потеря волос (ТПВ). Преждевременное завершение анагена и переход волосяного фолликула в фазы катагена и телогена являются основным механизмом ТПВ. Острая ТПВ – самоограничивающееся состояние, которое длится около 3–6 мес., однако если стимул/ событие, которое вызывает диффузное поредение волос, сохраняется в течение 6 мес., то состояние становится хроническим.

ТПВ характеризуется внезапным началом и быстрым диффузным самоограниченным чрезмерным выпадением нормальных волосков, обычно наблюдаемым через 2–3 мес. после запускающего события. Среди различных инициирующих событий наиболее распространенными являются тяжелые лихорадочные заболевания, случайные травмы, серьезные хирургические вмешательства, роды, эмоциональный стресс, хронические системные заболевания и жесткие диеты [2–5].

По данным бразильского исследования, роды стали провоцирующим фактором потери волос для 38,1% пациенток, прием лекарственных средств (антидепрессантов или противосудорожных препаратов) – 28,6%, диагностирование нового заболевания – 23,8%, хирургические операции – 9,5%. У 75% пациенток, чье состояние было связано с рождением ребенка, поредение волос не прекратилось даже спустя год после родов [6]. Пусть роды и являются естественным событием для женского организма, для многих женщин деторождение становится также и стрессовым фактором. Связь между психоэмоциональ-

ным стрессом и потерей волос спорна. Хотя исторически сообщалось об остром обратимом выпадении волос, происходящем при сильном стрессе [7]. Считается, что повседневные стрессы недостаточно сильны, чтобы вызвать выпадение волос, однако в совокупности с другими факторами, как, например, гормональные перемены и/или изменения в питании, стресс может стать причиной поредения волос.

Интересно, что у многих женщин с диффузным поредением волос отмечаются низкие уровни гемоглобина, ферритина, некоторых витаминов и минералов в сыворотке крови. Так, по данным индийского исследования, у 57% пациентов наблюдался низкий уровень гемоглобина, у 20% – ферритина, у 78% – витамина B12 и пониженное содержание витамина D3 в крови присутствовало у 81% пациенток [8]. Данные изменения не обязательно могут быть вызваны нарушениями в питании.

ПОДХОД К ТЕРАПИИ ДИФFUЗНОГО ПОРЕДЕНИЯ ВОЛОС

Первый шаг в терапии диффузного поредения волос – устранение триггерного фактора. Только после этого можно начать восстановление нормального цикла роста волос и улучшение питания фолликулов.

На сегодняшний день миноксидил является самым распространенным топическим препаратом, рекомендованным для терапии выпадения волос. Механизм его действия до конца не изучен, однако, согласно иностранным исследованиям, миноксидил усиливает синтез факторов роста не только VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), но и FGF (фактор роста фибробластов), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), которые стимулируют процессы роста в волосяном фолликуле и запускают фазу анагена¹. In vivo VEGF увеличивает микрососудистую проницаемость и ангиогенез и способствует взаимной адгезии кератиноцитов волосяного фолликула, что повышает толщину и прочность волос. В дермальных сосочках VEGF стимулирует пролиферацию клеток матрикса и эндотелиоцитов сосудистой сети, формирование внеклеточного матрикса, поддерживая, таким образом, волосяной фолликул в фазе анагена [9]. Все это приводит к нормализации цикла роста волос и увеличению их длины и диаметра. Таким образом, миноксидил пролонгирует фазу роста волоса, что позволяет образовываться терминальному стержневому волосу.

Концентрация миноксидила в топическом средстве обычно составляет 5 или 2%. Эффект от однократного применения 5%-ного и двукратного использования 2%-ного препарата сопоставим [10].

Восстановление нормального цикла роста волос – достаточно длительный процесс, занимающий минимум 6 мес. Обучение пациентов имеет важное значение в длительном лечении заболеваний. Следует объяснить корреляцию заболевания с триггерами, а также снизить уровень стресса, связанный с потерей волос. Врачу необ-

¹ Ткачев В.П. Материалы курса «Трихология». 2015.

ходимо обеспечить пациента информацией о длительности терапии и возможных эффектах выбранных препаратов. К примеру, широко известный факт, что при использовании топического миноксидила через 2–6 нед. после начала применения выпадение волос усилится. Для неподготовленного пациента внезапное ухудшение состояния волос может стать дополнительным источником стресса и основательным поводом для отказа от дальнейшей терапии.

Помимо обучения пациентов, важную роль в эффективности лечения играет комплексность подхода. R. Dhurat et al. наблюдали более чем 50%-е улучшение у 82% пациентов из группы получавших комплексную терапию (миноксидил и микроиглы) по сравнению с только 4,5% в группе монотерапии миноксидилом [11].

С точки зрения комплексной терапии диффузного поредения волос будет интересна линейка средств ALERANA, включающая в себя спрей миноксидила в различной концентрации, сыворотку для стимуляции роста волос, витаминно-минеральный комплекс и шампуни для различных типов волос.

Разработанная нами схема терапии диффузного поредения волос включает назначение 5%-ного миноксидила в форме спрея в течение 3–4 мес. до появления первых значимых результатов (прекращение выпадения волос). В дальнейшем в течение 2–3 мес. применяется 2%-ный спрей миноксидила в сочетании со стимулятором роста волос ALERANA ежедневно. С появлением стойкого результата возможен переход на использование миноксидила 2–3 раза в неделю, стимулятор роста применяется ежедневно. С первых дней терапии назначается прием витаминно-минерального комплекса, а в качестве моющего средства используется наиболее подходящий шампунь. Предлагаемая схема позволяет на длительное время сохранить достигнутые результаты без типичных последствий отмены миноксидила.

Стимулятор роста волос ALERANA представляет собой сыворотку с комплексом растительных стимуляторов роста волос – capilectine и procapil. Procapil – это комбинация витаминизированного матрикина (биотинил-GHK), апигенина (цитрусовый флавоноид) и олеаноловой кислоты из листьев оливкового дерева. Procapil усиливает микроциркуляцию крови в коже головы, улучшает питание корней, стимулирует клеточный метаболизм в волосяных фолликулах, активизирует рост волос, восстанавливает структуру волоса фолликула. Capilectine является водно-гликолевым раствором гликопротеина, выделенного из *Solanum tuberosum* (картофель). Capilectine улучшает клеточное дыхание и активизирует клеточный

метаболизм в волосяных фолликулах, что способствует ускорению роста волос.

Витаминно-минеральный комплекс ALERANA включает в себя две формулы. Формула «День» содержит витамины С, Е, В1, магний, железо, бета-каротин, фолиевую кислоту и селен. Формула «Ночь» – цистин, цинк, кальций D-пантотенат, витамины В2, В6, В12, D3, кремний, биотин и хром. Обе формулы подобраны с учетом суточного ритма роста волос и совместимости компонентов. Указанные компоненты оказывают оздоравливающий и укрепляющий эффект на волосы за счет улучшения питания волосяных луковиц и восполнения недостаточного уровня микроэлементов, участвующих в формировании волоса стержня.

Не стоит недооценивать роль шампуней и бальзамов в процессе восстановления густого волоса покрова. По данным китайского исследования, жирная кожа головы в два раза повышает шансы утяжеления потери волос [12]. В подобных случаях ежедневные средства ухода могут выступать в качестве нормализаторов работы сальных желез и pH кожи головы. Шампуни линейки ALERANA, так же как и сыворотка, содержат комплекс Procapil, что усиливает эффект основной проводимой терапии. Кроме того, линейка шампуней и бальзамов позволяет подобрать наиболее подходящий состав для каждого пациента в зависимости от гендерных особенностей и типа волос. Различные компоненты шампуней, такие как кератин, церамиды, пантенол и растительные экстракты, оказывают увлажняющий и укрепляющий эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузное выпадение волос является распространенной проблемой у женщин, которую довольно сложно лечить. Подробный анамнез поможет исключить фактор, спровоцировавший потерю волос, и подобрать наиболее эффективную терапию в каждом отдельном случае. Учитывая, что выпадение волос – проблема многофакторная, лечение данного состояния также должно быть комплексным, действующим на все изменения, повлекшие за собой выпадение волос. Комплексный подход к терапии, включающей препараты для восстановления цикла роста волос и поддерживающие, укрепляющие средства, может обеспечить минимизацию неприятных последствий отмены основного лечебного препарата, такого как миноксидил, и закрепить полученный положительный эффект лечения.



Поступила / Received 05.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2020

Принята в печать / Accepted 21.08.2020

Список литературы / References

1. Burns L.J., Senna M.M. Supplement use among women experiencing hair loss. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(3):211. doi: 10.1016/j.ijwd.2020.01.002.
2. Deo K., Sharma Y.K., Wadhokar M., Tyagi N. Clinicoepidemiological Observational Study of Acquired Alopecias in Females Correlating with Anemia and Thyroid Function. *Dermatology Research and Practice.* 2016;2016:6279108. doi: 10.1155/2016/6279108.
3. Vary J.C. Selected Disorders of Skin Appendages – Acne, Alopecia, Hyperhidrosis. *Medical Clinics of North America.* 2015;99(6):1195–1211. doi: 10.1016/j.mcna.2015.07.003.
4. Vary J.C., O'Connor K.M. Common Dermatologic Conditions. *Medical Clinics of North America.* 2014;98(3):445–485. doi: 10.1016/j.mcna.2014.01.005.

5. Rasheed H., Mahgoub D., Hegazy R., El-Komy M., Abdel Hay R., Hamid M.A., Hamdy E. Serum Ferritin and Vitamin D in Female Hair Loss: Do They Play a Role? *Skin Pharmacol Physiol.* 2013;26(2):101–107. doi: 10.1159/000346698.
6. Brenner F.M., Odoni C. Telogen effluvium x female pattern hair loss: is there correlation? *An Bras Dermatol.* 2019;94(4):486–487. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198427.
7. Rook A., Dawber R. (eds.) *Diseases of the Hair and Scalp.* Oxford, UK: Blackwell Science Publications; 1982.
8. Poonia K., Thami G.P., Bhalla M., Jaiswal S., Sandhu J. NonScarring Diffuse Hair Loss in Women: a Clinico-Etiological Study from tertiary care center in North-West India. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(1):401–407. doi: 10.1111/jocd.12559.
9. Гаджигороева А.Г. Миноксидил — приговор или надежда? *Клиническая дерматология и венерология.* 2016;(4):96–101. doi: 10.17116/klinder-ma201615496-101.
10. Gadzhigoroewa A.G. Minoxidil: a final judgment or a hope? *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2016;(4):96–101. (In Russ.) doi: 10.17116/klinder-ma201615496-101.
11. Blume-Peytavi U., Hillmann K., Dietz E., Canfield D., Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(6):1126–1134.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.724.
12. Dhurat R., Sukesh MS, Avhad G., Dandale A., Pal A., Pund P. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study. *Int J Trichology.* 2013;5(1):6–11. doi: 10.4103/0974-7753.114700.
13. Yi Y., Li X., Jia J., Guy Didier D.N., Qui J., Fu J. et al. Effect of behavioral factors on severity of female pattern hair loss: an ordinal logistic regression analysis. *Int J Med Sci.* 2020;17(11):1584–1588. doi: 10.7150/ijms.45979.

Информация об авторах:

Мельниченко Ольга Олеговна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; e-mail: dr.melnichenko@gmail.com

Пирюзян Анастас Львович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; e-mail: pirstas2000@hotmail.com

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; e-mail: marykor@bk.ru

Information about the authors:

Olga O. Melnichenko, Cand. of Sci. (Med.), Dermatovenerologist, State Budgetary Health Institution "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow City Healthcare Department"; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: dr.melnichenko@gmail.com

Anastas L. Piruzyan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; e-mail: pirstas2000@hotmail.com

Irina M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS"; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; e-mail: marykor@bk.ru

Успешное применение препарата нетакимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориазической ониходистрофии

Н.Н. Потекаев^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, e-mail: klinderma@mail.ru

О.В. Жукова^{2,3✉}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru

С.И. Артемьева², ORCID: 0000-0002-2793-8862, e-mail: sofya.chern@gmail.com

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное заболевание, которое сопровождается значительным количеством коморбидных патологий. Поражение ногтевых пластин широко распространено среди пациентов с псориазом и связано со значительными функциональными, а также психосоциальными нарушениями. Несмотря на то что ногти составляют небольшой процент поверхности тела человека, поражение именно этого участка может привести к ухудшению качества жизни и потере трудоспособности. Кроме того, исследования показали, что псориаз ногтей свидетельствует о более тяжелом течении заболевания, а также может быть связан с псориазическим артритом, являться предиктором его развития. Текущие варианты терапии псориаза с поражением ногтевых пластин включают в себя множество топических и системных методов, однако пациенты зачастую отмечают неудовлетворенность результатами лечения из-за низкой эффективности или множества побочных эффектов. Достижение более высокой эффективности возможно с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время разработан широкий спектр ГИБП, модулирующих ключевые звенья иммунопатогенеза псориаза. Патогенез псориаза — мультифакториальный процесс, однако именно сигнальный путь ИЛ23/Th17 — ключевой в данном процессе. Интерлейкин-17А является первичным эффектором этого пути, а сверхэкспрессия ИЛ-17А ведет к эпидермальной гиперплазии и чрезмерному воспалительному ответу, наблюдаемому при псориазе. Таким образом, интерлейкин-17А является перспективной терапевтической мишенью.

С учетом критической патогенетической роли, высокой эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-17А изучение их влияния на проявления псориазической ониходистрофии имеет большое клиническое значение.

Нетакимаб — первый отечественный оригинальный ингибитор ИЛ-17, который представляет собой перспективное современное средство для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Полученные реальные клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения препарата нетакимаб у пациентов как с бляшечным псориазом, так и с псориазом сложных, тяжело поддающихся терапии локализаций, таких как поражение ногтевых пластин.

Ключевые слова: псориаз, нетакимаб, псориаз ногтей, цитокины, биологические препараты, ИЛ-17

Для цитирования: Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И. Успешное применение препарата нетакимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориазической ониходистрофии. *Медицинский совет.* 2020;(12):64–70. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-64-70.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Successful use of Netakimab in the treatment of psoriasis accompanied by the psoriatic onychodystrophy

Nikolay N. Potekaev^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9578-5490, e-mail: klinderma@mail.ru

Olga V. Zhukova^{2,3✉}, ORCID: 0000-0001-5723-6573, e-mail: klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva², ORCID: 0000-0002-2793-8862, e-mail: sofya.chern@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Psoriasis is a chronic immune-mediated disease that is accompanied by a significant number of comorbid pathologies. Damage to the nail plates (psoriatic onychodystrophy) is widespread among patients with psoriasis and is associated with significant functional as well as psychosocial impairments. Despite the fact that nails constitute a small percentage of the surface of the human body, the damage to this particular area can lead to a deterioration in the quality of life and irreversible disability. In addition, studies have shown that nail psoriasis is indicative of a more severe course of the disease and it can also be associated with psoriatic arthritis or it can be a predictor of its development. Current treatment options for psoriasis accompanied by the nail plates

damage include many topical and systemic methods, however, patients often report dissatisfaction with the results of treatment due to low efficacy or many side effects. Achieving higher efficiency is possible with the use of biologic therapy. Currently, a wide range of biologics have been developed that modulate key elements in the immunopathogenesis of psoriasis.

The pathogenesis of psoriasis is a multifactorial process, however, it is the IL23 / Th17 signaling pathway that is key in this process. Interleukin-17A is the principal effector of this pathway and overexpression of IL-17A leads to epidermal hyperplasia and an excessive inflammatory response seen in psoriasis. Therefore, interleukin-17A is a promising therapeutic target.

Considering the critical pathogenetic role as well as the high efficacy and safety of IL-17A inhibitors, the study of their effect on the psoriatic onychodystrophy manifestations is of great clinical importance.

Netakimab is the first Russian original IL-17 inhibitor which is a promising modern agent for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. The obtained real clinical data indicate the high efficacy and safety of the use of Netakimab in patients with both plaque psoriasis and «severe» psoriasis in difficult to treat localizations, such as damage of the nail plate.

Keywords: psoriasis, netakimab, nail psoriasis, cytokines, biologic(s), IL-17

For citation: Potekaev N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Successful use of Netakimab in the treatment of psoriasis accompanied by the psoriatic onychodystrophy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):64–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-64-70.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – гетерогенное заболевание в отношении как патогенеза, характеризующегося комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, аутоиммунных и аутовоспалительных механизмов, так и спектра клинических проявлений, вариантов течения и исходов, и фактически представляет собой клинко-иммунологическую синдромальную патологию [1, 2].

С учетом современного представления об иммунопатогенезе псориаз рассматривается как системный воспалительный процесс. По статистическим данным, псориазом во всем мире страдает около 3% населения [3].

Общая заболеваемость в России составляет 242,4 случая на 100 тыс. населения, а ежегодный прирост – 0,3–0,5%, отмечается тенденция к росту тяжелых форм, количества пациентов с псориазом сложных локализаций, торпидных к традиционным методам терапии, увеличение процента возникновения коморбидных состояний. Раннее назначение адекватной терапии может предупредить развитие тяжелых форм псориаза, инвалидизацию пациентов и повысить качество жизни больных в целом. На исходы заболевания также влияет и характер терапевтических мероприятий, при этом первостепенную роль играет своевременно назначенная и эффективная иммуносупрессивная терапия, в т. ч. биологическими агентами. Лечение пациентов с псориазом должно проводиться в соответствии с концепцией «терапия до достижения цели» (Т2Т), которая нацелена на достижение клинической ремиссии или минимальной активности заболевания.

Одним из проявлений псориаза, наряду с высыпаниями на коже, является поражение ногтей – псориагическая ониходистрофия. Первым описал поражение ногтей при псориазе в 1835 г. Биет, а в 1868 г. Харди показал, что псориаз ногтей может быть единственным признаком дерматоза [4].

Ногти при псориазе вовлечены в патологический процесс у 80% пациентов.

Проведенные исследования показали, что поражение ногтей оказывает более негативное влияние на качество жизни пациентов при сравнении с изолированным поражением кожи [5, 6].

Псориагическая ониходистрофия проявляется в изменении цвета, конфигурации, толщины и консистенции ногтя и ногтевого ложа.

Псориаз ногтей приводит к боли и дискомфорту, ограничению в выполнении повседневных действий, измененному чувству осязания, снижению ловкости рук и неэстетичному внешнему виду.

Неэстетичный вид ногтей, пораженных псориазом, снижает качество жизни больных, косметические проблемы испытывают 93%, а 58% больных псориазом указывают, что псориаз ногтей мешает трудовой деятельности. Кроме этого, имеется корреляция между тяжестью поражения ногтей и тревожно-депрессивными расстройствами у больных с псориагическим артритом. Пациенты с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, со значительным поражением ногтей страдают тревогой или депрессией чаще, чем пациенты с изолированно кожными поражениями [7–9].

В ряде исследований выявлены предикторы развития псориагического артрита (ПсА) у больных псориазом, которые необходимо учитывать с целью повышения эффективности диагностических мероприятий в отношении ПсА, особенно в дерматологической практике. Псориаз ногтей является частью диагностического критерия для постановки диагноза «ПсА» [10].

Поражения ногтей не только вызывают эстетические и функциональные нарушения, но и свидетельствуют о более тяжелых формах псориаза, могут быть признаком неконтролируемого воспаления и предиктором прогрессирования воспалительного процесса и/или поражения суставов.

Псориаз ногтей также связан со значительной болезненностью, снижением подвижности мелких суставов кистей, стоп, функциональными нарушениями и потерей работоспособности [11].

Распространенность ониходистрофий среди пациентов с ПсА составляет от 41 до 93%. Как отмечает большин-

ство исследователей, поражение ногтей чаще встречается именно у пациентов с ПсА, чем у пациентов только с псориазом [12, 13].

Среди клинических маркеров предрасположенности к развитию ПсА, изученных до сих пор, важная роль отводится псориастическому поражению ногтевых пластин. Анатомически ногти связаны с волокнами, идущими от разгибателей сухожилий, и коллатеральными связками, которые прикрепляются к точкам энтезисов [14].

Существует тесная связь между воспалением ногтей и воспалением дистальных межфаланговых суставов, к которым непосредственно прикрепляются ногтевые пластины, что характерно для ПсА [15].

Важно отметить, что при отсутствии лечения псориаза ногтей возможно прогрессирование и возникновение необратимых повреждений суставов [16, 17].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НОГТЕЙ

Клинические особенности зависят от пораженной части ногтя. В основе псориастического поражения ногтей лежит развитие папул и их последующая эволюция.

Псориаз может поражать матрикс ногтя, вызывая точечные вдавления (симптом «наперстка»), лейконихии, поперечные бороздки (линии Бо) и крошение ногтевой пластины. Наряду с этим, при поражении ногтевого ложа можно обнаружить изменение цвета ногтевых пластин (симптом «масляного пятна»), подногтевые геморрагии в области дистальной трети ногтевой пластины, подногтевой гиперкератоз и/или отслоение ногтевой пластины от ногтевого ложа (онихолизис). Псориаз также может поражать околоногтевую область, что приводит к псориастической паронихии [18].

Матрикс ногтя представляет собой часть под проксимальной ногтевой складкой и указывает на происхождение ногтевой пластины, ногтевое ложе лежит ниже ногтевой пластины, расширяясь между боковыми ногтевыми валиками.

Поражение ногтевого матрикса

Точечные («наперстковидные») вдавления – *onychia punctate*. Имеет место поражение матрикса ногтя, при котором за счет паракератоза апикального матрикса разрушаются точечные участки ногтевой пластины. Диагностическими критериями псориастической онихии являются упорядоченное расположение ямок, большая глубина и выраженная болезненность при надавливании на дно ямки. Помимо этого, наличие > 10 ямок на одном ногте или > 60 ямок на всех ногтевых пластинах также является диагностическим признаком псориаза ногтей. Ломкость ногтевой пластины является результатом обширного вовлечения матрикса из-за слияния множества ямок, может прогрессировать до полной дистрофии ногтей.

Лейконихия – это беловатые пятна, разбросанные по ногтевой пластине, преимущественно поражаются ногтевые пластины кистей. Это также проявление паракератоза ногтевого матрикса.

Красные точки в лунке – это эритематозные пятна, которые возникают на бледной серповидной лунке, расположенной у основания ногтевой пластины. Они возникают из-за расширенных капилляров в лунке, что указывает на активность псориастического процесса.

Ногтевое ложе

Изменения ногтевого ложа включают в себя подногтевые геморрагии, гиперкератоз, симптом «масляного пятна», трахионихии, койлонихии, онихогрифоз, пахионихию.

Симптом «масляного пятна» (симптом Кейнинга – Гассенфлюга) – появление псориастических бляшек на ногтевом ложе, проявляющееся в виде желтовато-коричневого обесцвечивания, видимого под ногтевой пластиной, что происходит из-за скопления чешуек, смешанных с воспалительным экссудатом.

Онихолизис возникает в результате прогрессирования псориастического процесса и распространения псориастических бляшек к дистальному свободному краю ногтя или от него. Эритема проксимального края помогает отличить псориаз от других причин онихолизиса.

Гиперкератоз ногтевого ложа – это скопление паракератозных клеток под свободным дистальным краем ногтя, процесс может иметь значительную толщину, что напоминает врожденную пахионихию.

Подногтевые геморрагии (симптом Ариевича – Левинтала) проявляются в виде линейных кровотечений вдоль продольной оси ногтевой пластины. Они возникают из-за кровотечения из расширенных капилляров ногтевого ложа и аналогичны симптому Ауспица на коже.

Дерматоскопия

Дерматоскопия может быть полезна при клиническом обследовании ногтевой пластины. Как правило, дерматоскопия эффективна при диагностике изменений на уровне матрикса ногтя, использование геля необходимо при изменениях ногтевого ложа.

Типичным при псориазе является сглаженный переход пораженной части ногтевой пластины в здоровую, а также отмечаются углубления и участки с точечными сосудами.

Оценка тяжести поражения ногтей

Индекс тяжести поражения ногтевого ложа и матрикса ногтей (NAPSI) – это способ оценки изменений ногтей при псориазе. Ноготь делится на четыре квадранта, и для каждого квадранта отмечаются изменения как матрикса ногтя, так и ногтевого ложа. Пораженный псориазом ногтевой матрикс оценивают по следующим признакам: наличие точечных углублений, лейконихии, геморрагий в ногтевой лунке, также оценивается ломкость ногтевой пластины. Для того чтобы оценить ногтевое ложе в каждом квадранте, выявляют следующие симптомы: онихолизис, продольные геморрагии, подногтевой гиперкератоз, симптом «масляного пятна».

Для каждой ногтевой пластины оценка варьирует от 0 до 8 (по одному баллу на каждый квадрант для поражения ногтевого ложа и матрикса ногтя), при этом общая оценка варьирует от 0 до 160.

НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ

Псориаз с поражением ногтей достаточно трудно поддается терапии [19].

В современной литературе количество исследований и публикаций по данной проблеме ограничено, и, безусловно, требуется дальнейшее изучение данного направления [20–22].

В настоящее время существует множество топических и системных методов лечения псориазического поражения ногтей, однако пациенты зачастую отмечают неудовлетворенность результатами терапии из-за низкой эффективности или множества побочных эффектов [23, 24].

Повышение эффективности терапии псориаза ногтей возможно при применении генно-инженерной биологической терапии [25].

ЛЕЧЕНИЕ «МАЛЫМИ» МОЛЕКУЛАМИ И БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

«Малые» молекулы и биологические агенты в настоящее время эффективно и безопасно применяются не только в терапии псориаза кожи и псориазического артрита, но и при лечении псориазического поражения ногтей. По данным литературы, эффективными в отношении псориазических изменений ногтей являются ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (апемиласт), ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), анти-ИЛ-12/23- и анти-ИЛ-17А-агенты. Ретроспективные исследования, сравнивающие эффективность нескольких анти-ФНО-α-препаратов, показывают, что этанерцепт, инфликсимаб, секукинумаб и адалимумаб приводят к значительному улучшению показателей NPSI у пациентов с псориазом ногтей [26, 27].

Апемиласт (селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4) назначается перорально пациентам с псориазом, псориазическим артритом, в т. ч. с поражением ногтей. При рассмотрении эффективности апемиласта отмечено снижение показателя NPSI на 22,5% для пациентов в исследовании ESTEEM 1 и на 29% для пациентов в исследовании ESTEEM 2 на 16-й нед. На 32-й нед. среднее снижение NPSI составило 43,6 и 60% соответственно, а на 52-й нед. – 60,2 и 59,7% соответственно.

В других исследованиях (LIBERATE, APPRECIATE) и в клинической практике апемиласт также показал высокую эффективность в отношении псориаза ногтей^{1,2,3} [28, 29].

Тофацитиниб – другой представитель семейства «малых» молекул, пероральный ингибитор янус-киназ. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность и безопасность

тофацитиниба у пациентов с псориазом, в т. ч. с поражением ногтей. На 16-й нед. значительно больше пациентов, получавших тофацитиниб по сравнению с плацебо, достигли NPSI 50 (32,8, 44,2 против 12,0%), NPSI 75 (16,9, 28,1 против 6,8%) [30, 31].

Ингибиторы ФНО-α (этанерцепт [32, 33], адалимумаб [34–39], инфликсимаб [40]) также показали свою эффективность, однако эффект при применении этанерцепта и инфликсимаба наступал не так быстро, как при применении адалимумаба.

Устекинумаб. Препарат также показывает эффективность, в крупном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании 545 пациентов с псориазом с поражением ногтей получали устекинумаб. Значительное улучшение показателя NPSI наблюдалось по сравнению с исходным уровнем до 12-й нед. на 26,7% в группе пациентов, принимавших 45 мг, и на 24,9% в группе пациентов, принимавших 90 мг, также на 46,5 и 48,7% соответственно – на 24-й нед. [41].

Недавно был опубликован клинический случай с описанием пациента 69 лет с множественным тяжелым псориазическим поражением ногтевых пластин, больному было инициировано лечение устекинумабом в стандартной дозировке 45 мг. Через 24 нед. наблюдалось заметное улучшение состояния ногтевого матрикса и ногтевого ложа и пациент продолжал терапию устекинумабом (NPSI 0 на 104-й нед.). На 136-й нед. отмечено появление симптомов синовита пястно-фаланговых суставов. Пациент продолжил терапию устекинумабом в комбинации с препаратом метотрексат в дозе 10 мг/нед, что привело к значительному улучшению. Лечение метотрексатом было приостановлено, и пациент продолжал лечение устекинумабом более 4 лет без клинических проявлений синовита [42].

Гуселькумаб – ингибитор ИЛ-23. В многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) показана значительная эффективность при применении гуселькумаба по сравнению с плацебо (8-я и 16-я нед.) и адалимумабом (24-я нед.) [43], однако степень улучшения показателя NPSI не различалась между двумя видами терапии [44].

Ингибиторы ИЛ-17

У генетически предрасположенных людей псориаз может развиваться при активации иммунной системы после воздействия триггерного фактора. На сегодняшний день считается, что ключевую роль в патогенезе псориазического процесса занимает сигнальный путь «интерлейкин-23/Th-17», где ИЛ-17А является первичным эффектором этого пути, а его сверхэкспрессия приводит к гиперплазии эпидермиса и чрезмерному воспалительному ответу, что ведет к образованию папул и бляшек на коже, а также системному воспалению, наблюдаемому при псориазе. Таргетная терапия, направленная на ингибирование ИЛ-17, продемонстрировала высокую эффективность терапии не только бляшечного псориаза, но и псориазического артрита, а также отмечены выраженные улучше-

¹ Reich K., Fritzlir S., Korge B., Manasterski M., Schwichtenberg U., Morys S. et al. Physician- and patient-reported outcomes for patients with plaque psoriasis treated with apremilast during routine dermatology care in Germany. Presented at: the 2019 American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 2019 March 1–5. Washington, DC; 2019.

² Augustin M., Radtke M., Schneider J., Pinter A., Wilsmann Theis D., Peter R.U. et al. Real-world experience with apremilast: analysis of 250 patients from the APPRECIATE study with psoriasis in difficult-to-treat areas. Pre- sented at the 2019 AAD Annual Meeting; 2019 March 1–5. Washington, DC; 2019.

³ Papakonstantis M., Georgiou S., Chasapi V., Katsantonis I., Drosos A., Rigopoulos D. et al. Interim results of a nationwide, real-world prospective study of the effects of apremilast on the quality of life and disease activity parameters among patients with moderate psoriasis treated in Greece [APRAISAL study]. Poster. Presented in the EADV 2019 Congress; 2019 October 9–13. Madrid, Spain; 2019.

ния со стороны псориатических изменений ногтевых пластин [45, 46].

Различные дендритные клетки секретируют ИЛ-23, активируя тем самым дифференцировку Т-клеток в клетки Th17. Активированные клетки Th17 секретируют несколько цитокинов, включая ИЛ-17А и ИЛ-17F, которые являются основными воспалительными цитокинами в патогенезе псориаза.

ИЛ-17А существует как гомодимер или как гетеродимер с ИЛ-17F. Он связывается с рецептором ИЛ-17, который состоит из ИЛ-17RA и ИЛ-17RC (ИЛ-17RA/ИЛ-17RC). Этот рецептор наиболее широко экспрессируется на гемопоэтических клетках, но также может быть обнаружен на эпителиальных клетках, фибробластах, кератиноцитах, эндотелиальных клетках, моноцитах, макрофагах и остеобластах. Присутствие рецепторов ИЛ-17 на остеобластах указывает на его роль в патогенезе псориатического артрита.

Передача сигналов ИЛ-17 сложна и реализуется посредством множества путей. Его активация вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, хемокинов, металлопротеиназ и антибактериальных пептидов. Этот воспалительный ответ функционирует с целью активации тканей-мишеней против внеклеточных патогенов и инициирования рекрутирования гранулоцитов. Избыточный ИЛ-17 приводит к циклу воспаления и пролиферации, который наблюдается при псориазе.

Важно отметить, что ИЛ-17 может действовать самостоятельно или в синергии с ФНО-α. В присутствии как ИЛ-17, так и ФНО-α наблюдается повышенная экспрессия молекул адгезии на эндотелиальных клетках и стабилизация хемокинов. Кроме того, некоторые хемокины, такие как ИЛ-6, требуют индукции ФНО-α и ИЛ-17. Помимо других ролей в патогенезе псориаза, ФНО-α, как было показано, усиливает экспрессию ИЛ-17RA и ИЛ-17RC, что, возможно, объясняет эффективность ингибиторов ФНО-α при псориатическом процессе.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРОВ ИЛ-17 ПРИ ПСОРИАЗЕ С ПОРАЖЕНИЕМ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИН

Различные представители группы ингибиторов ИЛ-17 показали высокую эффективность при псориазе с поражением ногтей.

Секукинумаб продемонстрировал эффективность в трудно поддающихся лечению областях, таких как ногти, кожа волосистой части головы, ладоней и подошв. В исследовании TRANSFIGURE секукинумаб продемонстрировал значительную эффективность по сравнению с плацебо при лечении псориаза ногтей.

На 16-й нед. индекс NPSI по сравнению с исходным уровнем улучшился на 45,3, 37,9 и 10,8% для секукинумаба 300, 150 мг и плацебо соответственно [47].

По результатам исследования SERENA за 1 год (октябрь 2016 г. – сентябрь 2017 г.). В него вошли 904 пациента с псориазом и ПсА, которые наблюдались в 19 странах Европы. Исходно у 33,3% пациентов с псориазом поража-

лись ногти. Через 12 мес. количество пациентов с явным поражением ногтей снизилось до 15,6% [48].

Иксекизумаб. Эффект иксекизумаба на псориатическую болезнь ногтей оценивали в исследовании 2-й фазы клинических испытаний, которое включало 20-недельный рандомизированный плацебо-контролируемый период и 48 нед. открытого исследования (период продления) [49]. К 48-й нед. у 51,0% пациентов с псориатическим поражением ногтей наблюдалось полное исчезновение симптомов, что позволяет сделать вывод о клинической эффективности ингибитора ИЛ-17 иксекизумаба в качестве возможного варианта лечения пациентов с псориазом ногтей [50].

Анализ подгрупп исследования UNCOVER-3 включал только пациентов с исходным псориазом ногтей. На 60-й нед. улучшение индекса NPSI составило > 80% [51, 52].

Таким образом, ГИБП, действующие на интерлейкин 17 и его рецептор, показали отличные результаты при псориазе с поражением ногтей, при этом уровень клиренса достигал 40–60% [51, 53].

Нетакимаб. Нетакимаб – первый отечественный оригинальный ингибитор ИЛ-17. Препарат представляет собой высокогуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует в терапевтических концентрациях ИЛ-17А. Нетакимаб является перспективным современным средством для лечения псориаза, обладает эффективностью, превосходящей или сопоставимой с другими биологическими препаратами, и характерным для класса ингибиторов ИЛ-17А профилем безопасности.

Следует отметить, что результаты всех исследований показали очень высокую скорость регресса кожных проявлений, что является несомненным преимуществом препарата.

Нетакимаб применяется подкожно в дозе 120 мг (2 автоинъектора по 60 мг) с индукционным курсом на 0, 1, 2-й нед.⁴, затем в качестве поддерживающей терапии каждые 4 нед.⁵ [54].

По результатам исследований у пациентов отмечались высокая эффективность и быстрый ответ на терапию, благоприятный профиль безопасности, анализ иммуногенности не выявил формирования связывающих антител к препарату ни у одного пациента.

По результатам клинических исследований 2–3-й фазы нетакимаба в терапии псориаза препарат обладает выраженным терапевтическим действием в отношении всех проявлений псориаза ногтей. Так, к 12-й нед. терапии нетакимабом в зарегистрированном режиме дозирования среднее снижение проявлений ониходистрофии составило 52% относительно исходных значений [55].

Нетакимаб, как и другие представители семейства ингибиторов ИЛ-17А, воздействуя на основное звено воспалительного каскада развития псориатического воспаления, является перспективным в отношении псориаза трудных локализаций, в особенности псориаза с поражением ногтевых пластин.

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Эфлейра. Режим доступа: <https://biocad.ru/product/efleira>.

⁵ BIOCAD. BIOCAD registered the first Russian original therapeutic monoclonal antibody 2019 May 7. Press release. [cited 2019 Dec 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в лечении псориаза и псориатического артрита достигнут существенный прогресс, связанный с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «малых» молекул, модулирующих ключевые звенья иммунопатогенеза этих заболеваний.

Интерлейкин-17А на сегодняшний день является наиболее перспективной терапевтической мишенью.

Поражение ногтевых пластин широко распространено среди пациентов с псориазом. Болезненные изменения ногтей связаны со значительными функциональными, а также психосоциальными нарушениями и существенно снижают качество жизни пациентов, к тому же могут представлять собой негативный прогностический маркер

в отношении развития псориатического артрита. Лечение псориаза ногтей ограничено. Среди различных системных агентов представители ингибиторов ИЛ-17 показали многообещающий профиль эффективности и безопасности в клинических исследованиях и в реальной практике.

Помимо высокой эффективности и безопасности, отличительной особенностью российского представителя ингибитора ИЛ-17А натакамаба является его доступность для пациентов, что способствует оптимизации расходов на эффективное лечение. Тем самым повышается комплаентность терапии, осуществляется более персонализированный подход к пациенту, что в конечном итоге существенно улучшает качество жизни больных.



Поступила / Received 25.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2020

Принята в печать / Accepted 18.09.2020

Список литературы / References

- Liang Y, Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
- Christophers E, van de Kerkhof P.C.M. Severity, heterogeneity and systemic inflammation in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(4):643–647. doi: 10.1111/jdv.15339.
- Mitra A., Fallen R.S., Lima H.C. Cytokine-based therapy in psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44:173–182. doi: 10.1007/s12016-012-8306-2.
- Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology.* 2010;221(suppl 1):1–5. doi: 10.1159/000316169.
- Klaassen K.M., van de Kerkhof P.C., Pasch M.C. Nail psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1690–1695. doi: 10.1111/jdv.12368.
- De Jong E.M., Seegers B.A., Gulinck M.K., Boezeman J.B., van de Kerkhof P.C. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology.* 1996;193:300–303. doi: 10.1159/000246274.
- Papp K., Poulin Y., Vieira A., Shelton J., Poulin-Costello M. Disease characteristics in patients with and without psoriatic arthritis treated with etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):581–589. doi: 10.1111/jdv.12138.
- Шеклаков Н.Д. *Болезни ногтей: монография.* М.: Медицина; 1975. 216 с. (In Russ.)
- Petraškiene R., Valiukevičienė S., Macijauskienė J. Associations of the quality of life and psychoemotional state with sociodemographic factors in patients with psoriasis. *Medicina.* 2016;52(4):238–245. doi: 10.1016/j.medici.2016.07.001.
- Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972.
- Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther.* 2007;20(1):60–67. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00112.x.
- Ash Z.R., Tinazzi I., Gallego C.C., Kwok C., Wilson C., Goodfield M. et al. Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):553–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200478.
- Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(Suppl. 1):15–21. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03364.x.
- Круглова Л.С., Львов А.Н. Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2019;2(26):401–44–48. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-44-48.
- Kruglova L.S., Lvov A.N. Early diagnosis of psoriatic arthritis and possibility of its control (literature review). *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet.* 2019;2(26):44–48. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-44-48.
- Weissleder R., Wittenberg J., Harisinghani M. *Primer of Diagnostic Imaging.* 5th ed. Maryland Heights, MO: Mosby Inc.; 2011. 1049 p.
- Williamson L., Dalbeth N., Dockerty J.L., Gee B.C., Weatherall R., Wordsworth B.P. Extended report: Nail disease in psoriatic arthritis: Clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(6):790–794. doi: 10.1093/rheumatology/keh198.
- McGonagle D., Benjamin M., Tan A.L. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(4):340–347. doi: 10.1097/BOR.0b013e32832c6ab9.
- Tan E.S.T., Chong W., Tey H.L. Nail Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:375–388. doi: 10.2165/11597000-000000000-00000.
- Rich P., Griffiths C.E., Reich K., Nestle F., Scher R., Li S. et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(2):224–231. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.042.
- Poulin Y., Crowley J.J., Langley R.G., Unnebrink K., Goldblum O.M., Valdecantos W.C. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: post hoc analysis of REACH. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(7):882–890. doi: 10.1111/jdv.12198.
- Paul C., Reich K., Gottlieb A.B., Mrowietz U., Philipp S., Nakayama J. et al. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1670–1675. doi: 10.1111/jdv.12359.
- de Vries A.C., Bogaards N.A., Hooft L., Velema M., Pasch M., Lebwohl M., Spuls P. Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD007633. doi: 10.1002/14651858.CD007633.pub2.
- Farber E.M., Nall L. Nail psoriasis. *Cutis.* 1992;50(3):174–178. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1526170/>.
- Jiaravuthisan M.M., Sasseville D., Vender R.B., Murphy F., Muhn C.Y. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1–27. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.073.
- Jemec G.B., Ibler K.S. Treatment of nail psoriasis with TNF- α or IL12/23 inhibitors. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(8):939–942. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22859238/>.
- Kyriakou A., Patsatsi A., Sotiriadis D. Anti-TNF agents and nail psoriasis: a single-center, retrospective, comparative study. *J Dermatol - log Treat.* 2013;24(3):162–168. doi: 10.3109/09546634.2011.646939.
- Bardazzi F., Antonucci V.A., Tenggattini V., Odorici G., Balestri R., Patrizi A. A 36-week retrospective open trial comparing the efficacy of biological therapies in nail psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(11):1065–1070. doi: 10.1111/ddg.12173.
- Rich P., Gooderham M., Bachelez H., Goncalves J., Day R.M., Chen R., Crowley J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):134–142. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.001.
- Reich K., Gooderham M., Bewley A., Green L., Soung J., Petric R. et al. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):397–402. doi: 10.1111/jdv.14738.
- Merola J.F., Elewski B., Tatulich S., Lan S., Tallman A., Kaur M. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):79–87E1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.053.
- Abe M., Nishigori C., Torii H., Ito K., Nagaoka M. et al. Tofacitinib for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in Japanese patients: subgroup analyses from a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *J Dermatol.* 2017;44(11):1228–1237. doi: 10.1111/1346-8138.13956.
- Luger T.A., Barker J., Lambert J., Yang S., Robertson D., Foehl J. et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate- to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(8):896–804. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03211.x.

33. Ortonne J.P., Paul C., Berardesca E., Marino V., Gallo G., Brault Y., Germain J.M. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1080–1087. doi: 10.1111/bjd.12060.
34. Van den Bosch F., Manger B., Goupille P., McHugh N., Rødevand E., Holck P. et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):394–399. doi: 10.1136/ard.2009.111856.
35. Rigopoulos D., Gregoriou S., Lazaridou E., Belyayeva E., Apalla Z., Makris M. et al. Treatment of nail psoriasis with adalimumab: an open label unblinded study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2010;24(5):530–534. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03453.x.
36. Leonardi C., Langley R.G., Papp K., Tyring S.K., Wasel N., Vender R. et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):429–436. doi: 10.1001/archdermatol.2010.384.
37. Thači D., Unnebrink K., Sundaram M., Sood S., Yamaguchi Y. Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29(2):353–360. doi: 10.1111/jdv.12553.
38. Elewski B.E., Okun M.M., Papp K., Baker C.S., Crowley J.J., Guillet G. et al. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):90–91. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.029.
39. Elewski B.E., Baker C.S., Crowley J.J., Poulin Y., Okun M.M., Calimtim B. et al. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety over 52 weeks from a phase-3, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019;33(11):2168–2178. doi: 10.1111/jdv.15793.
40. Fabroni C., Gori A., Troiano M., Prignano F., Lotti T. Infliximab efficacy in nail psoriasis. A retrospective study in 48 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2011;25(5):549–553. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03826.x.
41. Rich P., Bourcier M., Sofen H., Fakhrazadeh S., Wasfi Y., Wang Y. et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):398–407. doi: 10.1111/bjd.12632.
42. Galluzzo M., D'Adamo S., Chimenti M.S., Teoli M., Bianchi L., Talamonti M. Successful treatment of psoriatic crumbling nails with ustekinumab. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12914. doi: 10.1111/dth.12914.
43. Nakamura M., Lee K., Jeon C., Sekhon S., Afifi L., Yan D. et al. Guselkumab for the treatment of psoriasis: a review of phase III trials. *Dermatol Ther*. 2017;7(3):281–292. doi: 10.1007/s13555-017-0187-0.
44. Foley P., Gordon K., Griffiths C.E.M., Wasfi Y., Randazzo B., Song M. et al. Efficacy of guselkumab compared with adalimumab and placebo for psoriasis in specific body regions: a secondary analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*. 2018;154(6):676–683. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.0793.
45. Hueber W., Patel D.D., Dryja T., Wright A.M., Koroleva I., Bruin G. et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010;2(52):52ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107.
46. Ivanov S., Lindén A. Interleukin-17 as a drug target in human disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(2):95–103. doi: 10.1016/j.tips.2008.11.004.
47. Reich K., Sullivan J., Arenberger P., Mrowietz U., Jazayeri S., Augustin M. et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):954–966. doi: 10.1111/bjd.17351.
48. Augustin M., Von Kiedrowsky R., Rigopoulos D., Sator P.G., Orsenigo R., Gathman S. et al. Effectiveness and safety of secukinumab in real-world clinical setting in Europe: 1-year results from an interim analysis of the SERENA study. Poster 8674, Presented at the 2019 AAD Annual Meeting; 2019 March 1–5. Washington, DC; 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.215.
49. Langley R.G., Rich P., Menter A., Krueger G., Goldblum O., Dutronc Y. et al. Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29(9):1763–1770. doi: 10.1111/jdv.12996.
50. Ghislain P.D., Conrad C., Dutronc Y., Hennegues C., Calderon D.S., Vincent M. et al. Comparison of ixekizumab and ustekinumab efficacy in the treatment of nail lesions of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week data from a phase 3 trial. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; 2017 November 3–8. San Diego, CA; 2017. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/comparison-of-ixekizumab-and-ustekinumab-efficacy-in-the-treatment-of-nail-lesions-of-patients-with-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-24-week-data-from-a-phase-3-trial/>.
51. Van de Kerkhof P., Guenther L., Gottlieb A.B., Sebastian M., Wu J.J., Foley P. et al. Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017;31(3):477–482. doi: 10.1111/jdv.14033.
52. Leonardi C., Maari C., Philipp S., Goldblum O., Zhang L., Burkhardt N. et al. Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis: three-year results from the UNCOVER-3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5): 824–830.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.032.
53. Lanna C., Zangrilli A., Bavetta M., Campione E., Bianchi L. Efficacy and safety of adalimumab in difficult-to-treat psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13374. doi: 10.1111/dth.13374.
54. Kostareva O., Kolyadenko I., Ulitin A., Ekimova V., Evdokimov S., Garber M. et al. Fab fragment of VHH-based antibody netakimab: crystal structure and modeling interaction with cytokine IL-17A. *Crystals*. 2019;9(3):177. doi: 10.3390/cryst9030177.
55. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М. и др. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(2):15–28. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28. Kubanov A.A., Bakulev A.L., Samstov A.V., Khairutdinov V.R., Sokolovskiy E.V., Kokhan M.M. 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. *Vestnik Dermatologii i Venerologii = Dermatology and Venerology Bulletin*. 2019;95(2):15–28. (In Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28.

Информация об авторах:

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: klinderma@mail.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: klinderma@inbox.ru

Артемьева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; e-mail: sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Nikolay N. Potekaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of DermatoVenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: klinderma@mail.ru

Olga V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Institute of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of DermatoVenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva, Junior Researcher, Dermatologist, State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Center of DermatoVenereology and Cosmetology of Moscow Health Department"; 17, Leninskiy Prospect, Moscow, 119071, Russia; e-mail: sofya.chern@gmail.com

Изменение экспрессии гена *STAT3* при лечении псориаза

В.В. Соболев^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-4779-156X, e-mail: vlsobolew@gmail.com

Е.В. Денисова², ORCID: 0000-0002-4887-284X, e-mail: evdenissova@rambler.ru

И.М. Корсунская², ORCID: 0000-0002-6583-0318, e-mail: marykor@bk.ru

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., д. 5

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Введение. Псориаз является типичным комплексным мультигенным и мультифакторным заболеванием с гетерогенной генетической наследуемостью, для проявления которого необходимо взаимодействие генов как друг с другом, так и с факторами окружающей среды. *STAT3* (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) совсем недавно стал рассматриваться как один из ключевых игроков в развитии и патогенезе псориаза и псориатических воспалительных состояний.

Цель исследования. Изучение экспрессии гена *STAT3* в пораженной части кожи больных псориазом по отношению к визуально непораженной части. Изучение изменения уровня экспрессии гена *STAT3* в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной у больных до и после лечения лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 12 больных псориазом. Биопсии из непораженных участков кожи брали на расстоянии около 3 см от пораженной кожи. Анализ проводили методом ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Проведено количественное измерение экспрессии гена *STAT3* с помощью ПЦР-РВ в пораженной части кожи больных псориазом по отношению к визуально непораженной части кожи у тех же пациентов до и после лечения лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм (коротковолновая часть инфракрасного диапазона). В результате исследования было экспериментально показано увеличение экспрессии гена *STAT3* в пораженной части кожи больных псориазом в среднем в $3,96 \pm 2$ раза. Уменьшение экспрессии гена наблюдалось в пораженной псориазом коже по сравнению с образцами непораженных участков. После лечения пациентов лазерным излучением низкой интенсивности наблюдалось достоверное снижение экспрессии сверхэкспрессированного гена *STAT3* до $1,75 \pm 0,5$ раза.

Выводы. Транскрипционная активность гена *STAT3* может являться индикатором эффективности лечения псориаза на молекулярном уровне, а также стать новой терапевтической мишенью.

Ключевые слова: псориаз, *STAT3* (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), экспрессия гена, ПЦР-РВ, лазерное излучение низкой интенсивности

Для цитирования: Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена *STAT3* при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2020;(12):71–74. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-71-74.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alteration of *STAT3* gene expression in psoriasis treatment

Vladimir V. Sobolev^{1,2✉}, ORCID: 0000-0003-4779-156X, e-mail: vlsobolew@gmail.com

Elena V. Denisova², ORCID: 0000-0002-4887-284X, e-mail: evdenissova@rambler.ru

Irina M. Korsunskaya², ORCID: 0000-0002-6583-0318, e-mail: marykor@bk.ru

¹ Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Introduction. Psoriasis is a typical complex multigenic and multifactorial disease with heterogeneous genetic heredity, which requires the interaction of genes both with each other and with environmental factors. *STAT3* (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) has only recently been considered a key player in the development and pathogenesis of psoriasis and psoriatic inflammatory conditions.

Aim of the study. To study the expression of the *STAT3* gene in the affected part of the skin of psoriasis patients in relation to the visually unaffected part. To study the change in the *STAT3* gene expression level in psoriasis-affected skin as compared to non-affected skin in patients before and after treatment with low-level laser radiation at a wavelength of 1.27 μm.

Materials and methods. The study involved 12 psoriasis patients. Biopsies from the unaffected skin were taken at a distance of about 3 cm from the affected skin. Real-time PCR analysis was performed.

Results and discussion. The expression of the *STAT3* gene was quantitatively measured using RT-PCR in the affected part of the skin of psoriasis patients compared to the visually unaffected part of the skin of the same patients before and after treatment with low-level laser radiation with a wavelength of 1.27 μm (short-wave infrared). As a result of the study, an increase in the expression of the *STAT3* gene in the affected part of the skin of psoriasis patients of an average of 3.96 ± 2 times was experimentally shown. A decrease in gene expression was observed in psoriasis affected skin compared to samples of non-affected areas. After treatment of patients with low-level laser radiation, a significant reduction in the expression of the overexpressed *STAT3* gene to 1.75 ± 0.5 times was observed.

Conclusions. The transcription activity of the *STAT3* gene can be an indicator of the efficacy of psoriasis treatment at the molecular level and can also be a new therapeutic target.

Keywords: psoriasis, *STAT3* (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), gene expression, RT-PCR, low-level laser radiation

For citation: Sobolev V.V., Denisova E.V., Korsunskaya I.M. Alteration of gene expression in psoriasis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):71–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-71-74.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое воспалительное заболевание кожи, которым болеют от 2 до 3% людей во всем мире [1]. Псориаз бляшечного типа (также известный как вульгарный псориаз – *Psoriasis vulgaris*) является наиболее распространенным клиническим вариантом, на который приходится примерно 85% случаев, характеризуется толстыми эритематозными бляшками, покрытыми серебристыми пластинчатыми чешуйками, преимущественно локализованными на разгибательных поверхностях, коже черепа и туловища [2].

Основной причиной развития псориаза является хроническое взаимодействие между гиперпролиферативными кератиноцитами и инфильтрирующими активированными иммунными клетками. Первоначально считалось, что псориаз возникает исключительно из-за пролиферативной дисфункции кератиноцитов [3].

Псориаз является типичным комплексным заболеванием – мультигенным и мультифакторным с гетерогенной генетической наследуемостью, для проявления которого необходимо взаимодействие генов как друг с другом, так и с факторами окружающей среды. При семейном анализе и генотипировании больных псориазом было выяснено, что разные фенотипы болезни имеют разные локусы [4].

Локусы, связанные с псориазом, локализованы по крайней мере на 13 различных хромосомах и обозначаются как PSORS (Psoriasis Susceptibility) PSORS1-PSORS13 [5]. В пределах каждой из этих областей картирован целый ряд генов-кандидатов [6].

Изучение дифференциальной экспрессии генов в коже больных псориазом существенно расширило знание о патогенезе псориаза [7–9].

STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) совсем недавно стал рассматриваться как один из ключевых игроков в развитии и патогенезе псориаза и псориазных воспалительных состояний [10]. Гиперактивация гена *STAT3* описана практически в каждом типе клеток, участвующих в инициации и поддержании заболевания, и этот фактор опосредует сигналинг большинства цитокинов, участвующих в патогенезе заболевания, включая основные интерлейкины – IL-23, IL-17, IL-22 [11–13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Забор биопсий осуществлялся у пациентов, проходивших лечение в клинике им. В.Г. Короленко Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с установленным диагнозом «псориаз бляшечного типа (*Psoriasis vulgaris*)». Возраст пациентов варьировал от 25 до 56 лет (табл.). Диагноз «*Psoriasis vulgaris*» в каждом случае устанавливался клинически и был подтвержден путем патоморфологического изучения биоптатов кожи.

Забор пораженного и непораженного участков кожи больных псориазом проводили под местной анестезией с помощью дерматологического пробойника (4 мм).

● **Таблица.** Клинические показатели больных псориазом (*Psoriasis vulgaris*)

● **Table.** Clinical indicators of psoriasis patients (*Psoriasis vulgaris*)

	Пациенты с основным диагнозом «псориаз» (n = 23)
Возраст	43,5 ± 8,8
Пол, n (%)	
• мужчины	10 (43,5%)
• женщины	13 (56,5%)
PASI	22,1 ± 6,25

Биопсии из непораженных участков кожи брали на расстоянии около 3 см от пораженной кожи. Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН и соответствует принципам, изложенным в декларации Хельсинского соглашения.

Выделение РНК из биопсий проводили на колонках Qiagen по стандартному протоколу RNeasy Mini Kit® для кожи. Для освобождения препаратов РНК от примесей ДНК проводили обработку ДНКазой Qiagen. Концентрацию РНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США), после чего образцы выравнивали по концентрации в ddH₂O.

Обратную транскрипцию проводили следующим образом. В пробирки для ПЦР объемом 200 мкл вносили: буфер, dNTP, 100 ед. обратной транскриптазы M_{MLV} (Promega), 20 ед. ингибитора РНКазы RNasin (Promega), 500 нг oligo(dT) праймеров (ДНК_Синтез) и РНК до конечной концентрации не более 100 нг/мкл. Смесь термостатировали 1 ч при 37 °С.

ПЦР в реальном времени проводили в 96-луночных оптических планках с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green (Евроген, Россия). Праймеры и пробы были синтезированы фирмой «ДНК-Синтез».

Амплификацию проводили в ПЦР-амплификаторе (Bio-Rad, CFX96™), используя следующую программу: (1) денатурация при 95 °С в течение 4 мин, (2) денатурация при 94 °С в течение 15 с, (3) отжиг при 55 °С в течение 15 с, (4) элонгация при 72 °С в течение 15 с, (5) этапы 2–4 повторяли 50 раз. Экспрессию генов-мишеней нормализовали на ген домашнего хозяйства GAPDH. Амплификация гена *GAPDH* и исследуемых генов проводилась в разных пробирках.

Для обсчета результатов использовались данные реакции ПЦР в реальном времени со следующими параметрами: эффективность праймеров в реакции ПЦР в реальном времени не менее 95%; коэффициент корреляции не менее 0,99; наклон кривой (slope) -3,4 ± 0,2.

Обработку результатов полимеразной цепной реакции проводили методом 2^{-ΔΔCt}, который показывает, во сколько раз изменяется экспрессия гена в пораженном образце по сравнению с непораженным [14]. ΔΔCt рассчитывалось как ΔΔCt = ΔCt (пораженной кожи) – ΔCt (непораженной кожи) и каждое значение ΔCt = Ct (исследуемый ген) – Ct (*GAPDH*). Эксперименты проводили в трехкратной повторности для каждого образца.

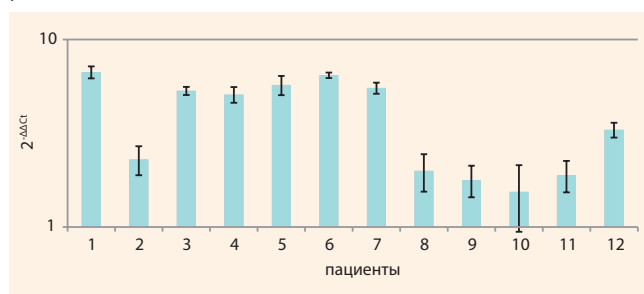
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В своей работе мы сравнивали уровни экспрессии гена *STAT3* в пораженной части кожи больных псориазом по отношению к визуально непораженной части кожи, находящейся на расстоянии не менее 3 см от пораженной псориазической кожи одного и того же больного. Такое сравнение позволяет максимально исключить влияние побочных факторов на чистоту эксперимента [15]. Используя метод ПЦР в реальном времени, был проведен анализ уровня экспрессии гена *STAT3* в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной у 12 больных.

При индивидуальном анализе каждого больного было показано, что уровень экспрессии гена *STAT3* у всех пациентов повышен относительно контроля, и повышается в диапазоне от 1,6 раза (пациент 10) до 6,7 раза (пациент 1) (рис. 1). В среднем экспрессия гена *STAT3* у пациентов оказалась повышенной в пораженной коже относительно визуально непораженной в $3,96 \pm 2$ раза.

● **Рисунок 1.** Уровень экспрессии мРНК гена *STAT3* в пораженной коже пациентов по отношению к уровню содержания в визуально непораженной псориазом коже, принятому за 1

● **Figure 1.** Expression level of *STAT3* gene mRNA in affected skin of patients compared to the level in visually unaffected psoriasis skin taken for 1

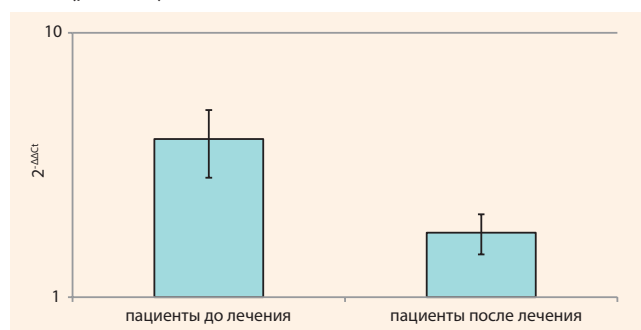


На следующем этапе работы, для дополнительной верификации полученных результатов мы сравнили изменение уровня экспрессии гена *STAT3* в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной у 12 больных до и после лечения лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм (коротковолновая часть инфракрасного диапазона).

После лечения пациентов лазерным излучением низкой интенсивности с длиной волны 1,27 мкм наблюдалось достоверное снижение экспрессии сверхэкспрессированного гена *STAT3* до $1,75 \pm 0,5$ раза у исследуемой группы пациентов (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Сравнение уровня экспрессии гена *STAT3* непараметрическим методом Манна – Уитни в образцах пораженной псориазом кожи до и после лечения низкоинтенсивным лазерным излучением ($p < 0,01$). За 1 принят уровень экспрессии в визуально непораженной коже

● **Figure 2.** Comparison of the level of *STAT3* gene expression by the non-parametric Mann-Whitney method in samples of psoriasis-affected skin before and after low-level laser treatment ($p < 0.01$)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в пораженной псориазом коже происходит активация экспрессии гена *STAT3*, что позволяет предположить, что дефектная активация внутриклеточного пути, управляемого *STAT3*, может способствовать поддержанию повреждающего кожу иммуно-воспалительного ответа при псориазе.

STAT3, участвующий в передаче внеклеточных сигналов в ядро, является возможной важной связью между кератиноцитами и иммунными клетками и имеет решающее значение для развития псориаза [16]. Ранее, другими исследователями было показано, что применение различных способов лечения псориаза снижает уровень экспрессии *STAT3* в пораженной коже [17, 18].

STAT3 является ключевым положительным регулятором экспрессии транскрипционного фактора *RORgamma* и связывается с промотором *IL-17*. Повышенная экспрессия *STAT3* и *RORgamma* необходима для развития клеток Th17 и координации их дифференцировки [19, 20].

Учитывая перечисленные факты в сочетании с собственными результатами, мы пришли к выводу, что транскрипционная активность гена *STAT3* может являться индикатором эффективности лечения псориаза на молекулярном уровне, а также стать новой терапевтической мишенью.



Поступила / Received 22.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2020
Принята в печать / Accepted 28.09.2020

Список литературы / References

- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314–320. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x.
- Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983–994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
- Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F.O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339–1350. doi: 10.1038/jid.2009.59.
- Samuelsson L., Enlund F., Torinsson A., Yhr M., Inerot A., Enerbäck C. et al. A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach. *Hum Genet.* 1999;105(6):523–529. doi: 10.1007/s004399900182.
- Merve H.M., Sevilay K., Sibel O., Basac B., Ceren C.G., Demirci T., Cüneyt A. Psoriasis and Genetics. In: Chiriak A. (ed.) *An Interdisciplinary Approach to Psoriasis.* 2017. doi: 10.5772/intechopen.68344.

6. Barker J.N. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):321–325. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00830.x.
7. Соболев В.В., Золотаренко А.Д., Соболева А.Г., Саутин М.Е., Ильина С.А., Саркисова М.К. и др. Экспрессия гена FOSL1 при псориазе и атеросклерозе. *Генетика*. 2010;46(1):104–110. Режим доступа: <http://www.vigg.ru/genetika>.
Sobolev V.V., Zolotareno A.D., Soboleva A.G., Sautin M.E., Il'ina S.A., Sarkisova M.K. et al. Expression of the FOSL1 gene in psoriasis and atherosclerosis. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2010;46(1):104–110. (In Russ.) Available at: <http://www.vigg.ru/genetika>.
8. Sobolev V.V., Zolotareno A.D., Soboleva A.G., Elkin A.M., Il'ina S.A., Serov D.N. et al. Effects of Expression of Transcriptional Factor AP-1 FOSL1 Gene on Psoriatic Process. *Bull Exp Biol Med*. 2011;150(5):632–634. doi: 10.1007/s10517-011-1208-0.
9. Sobolev V.V., Nikol'skaya T.A., Zolotareno A.D., Piruzyan E.S., Bruskin S.A. Expression of bioinformatically identified genes in skin of psoriasis patients. *Russ J Genet*. 2013;49(10):1057–1064. doi: 10.1134/S1022795413100116.
10. Calautti E., Avallé L., Poli V. Psoriasis: A STAT3-Centric View. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):171. doi: 10.3390/ijms19010171.
11. Sestito R., Madonna S., Scarponi C., Cianfrani F., Failla C.M., Cavani A. et al. STAT3-dependent effects of IL-22 in human keratinocytes are counterregulated by sirtuin 1 through a direct inhibition of STAT3 acetylation. *FASEB J*. 2011;25(3):916–927. doi: 10.1096/fj.10-172288.
12. Yang X.O., Panopoulos A.D., Nurieva R., Chang S.H., Wang D., Watowich S.S., Dong C. STAT3 Regulates Cytokine-mediated Generation of Inflammatory Helper T Cells. *J Biol Chem*. 2007;282(13):9358–9363. doi: 10.1074/jbc.C600321200.
13. Harris T.J., Grosso J.F., Yen H.-R., Xin H., Kortylewski M., Albesiano E. et al. Cutting Edge: An In Vivo Requirement for STAT3 Signaling in T_H17 Development and T_H17-Dependent Autoimmunity. *J Immunol*. 2007;179(7):4313–4317. doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4313.
14. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC(T)} Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
15. Yao Y., Richman L., Morehouse C., de los Reyes M., Higgs B.W., Boutrou A. et al. Type I Interferon: Potential Therapeutic Target for Psoriasis? *PLoS One*. 2008;3(7):e2737. doi: 10.1371/journal.pone.0002737.
16. Chowdhari S., Saini N. hsa-miR-4516 Mediated Downregulation of STAT3/CDK6/UBE2N Plays a Role in PUVA Induced Apoptosis in Keratinocytes. *J Cell Physiol*. 2014;229(11):1630–1638. doi: 10.1002/jcp.24608.
17. Grabarek B., Wcislo-Dziadecka D., Gola J., Kruszniewska-Rajs C., Brzezinska-Wcislo L., Zmarzly N., Mazurek U. Changes in the Expression Profile of JAK/STAT Signaling Pathway Genes and Mirnas Regulating their Expression Under the Adalimumab Therapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(7):556–565. doi: 10.2174/1389201019666180730094046.
18. Grabarek B., Krzaczynski J., Strzałka-Mrozik B., Wcislo-Dziadecka D., Gola J. The influence of ustekinumab on expression of STAT1, STAT3, STAT4, SOCS2, and IL17 in patients with psoriasis and in a control. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13029. doi: 10.1111/dth.13029.
19. Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E., Woestenrenk R., Joosten I., Koenen H.J. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139.
20. Shu Y., Hu Q., Long H., Chang C., Lu Q., Xiao R. Epigenetic Variability of CD4+CD25+ Tregs Contributes to the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):260–272. doi:10.1007/s12016-016-8590-10.1007/s12016-016-8590-3.

Информация об авторах:

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., д. 5; старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; SPIN-код: 3035-8570; e-mail: vlsobolew@gmail.com

Денисова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; e-mail: evdenissova@rambler.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; SPIN-код: 3335-2019; e-mail: marykor@bk.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Sobolev, Cand. of Sci. (Bio.), Senior Researcher, Federal State Budget Scientific Institution “Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera”; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution of Science “Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences”; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; e-mail: vlsobolew@gmail.com

Elena V. Denisova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution of Science “Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences”; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; e-mail: evdenissova@rambler.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory for Physicochemical and Genetic Problems in Dermatology; Federal State Budgetary Institution of Science “Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences”; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow 109029, Russia; e-mail: marykor@bk.ru

Дерматологическая заболеваемость населения сельских районов Республики Узбекистан в условиях использования минеральных удобрений

О.А. Камилов^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3909-6700, e-mail: kamilov_oybek@mail.ru

М.Н. Острецова¹, ORCID: 0000-0003-3386-1467, e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

Р.Т. Камилова², ORCID: 0000-0002-0397-8261, e-mail: rozakamilova@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний; 100050, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Олтинтепа, д. 325

Резюме

Введение. Экзогенные, в частности экологические, факторы являются одними из наиболее значимых факторов, влияющих на течение ряда дерматозов. Проведено исследование влияния использования химических веществ в сельском хозяйстве на дерматологическую заболеваемость.

Цель. Оценить особенности дерматологической заболеваемости в сельских районах в зависимости от нагрузки минеральных удобрений на гектар пахотной площади и на душу населения.

Материалы и методы. Объектом исследования явились лица в возрасте от 18 до 68 лет, проживающие в 2 идентичных по природно-климатическим условиям и уровню социально-экономического развития сельских районах Ташкентской области Республики Узбекистан: Чиназском (хлопкосеющем) и Бостанлыкском (плодоовощеводческом) районах. В работе использовались материалы статистической отчетности по объему исследуемых в сельском хозяйстве минеральных удобрений, проведены скрининг-тестирование, клинический осмотр и сбор анамнеза пациентов с заболеваниями кожного покрова.

Результаты. Частота встречаемости дерматологических заболеваний была в 2,5 раза выше в хлопкосеющем районе по сравнению с плодоовощеводческим районом (94,1 против 38,2%, $p < 0,001$). Сравнительный анализ клинических проявлений у лиц с дерматологическими заболеваниями 2 сельских районов показал более высокую степень активности кожного патологического процесса в хлопкосеющем районе, особенно среди лиц с диффузными и осложненными вариантами атопического дерматита.

Заключение. В структуре патологии кожи в обследованных районах Ташкентской области Республики Узбекистан преобладают заболевания аллергического генеза. В условиях хлопкосеющего района проявления аллергических дерматитов характеризуются более тяжелым течением и частыми рецидивами. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о необходимости совершенствования как дерматологической службы, так и системы контроля использования химических веществ в сельском хозяйстве республики.

Ключевые слова: дерматологическая заболеваемость, население сельских районов, минеральные удобрения, аллергические заболевания кожи, распространенность

Для цитирования: Камилов О.А., Острецова М.Н., Камилова Р.Т. Дерматологическая заболеваемость населения сельских районов Республики Узбекистан в условиях использования минеральных удобрений. *Медицинский совет.* 2020;(12):75–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-75-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dermatological morbidity of the rural areas' population of the Republic of Uzbekistan under the conditions of use of mineral fertilizers

Oybek A. Kamilov^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3909-6700, e-mail: kamilov_oybek@mail.ru

Maria N. Ostretsova¹, ORCID: 0000-0003-3386-1467, e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

Roza T. Kamilova², ORCID: 0000-0002-0397-8261, e-mail: rozakamilova@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Research Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases; 325, Oltintep St., Tashkent, 100050, Republic of Uzbekistan

Abstract

Introduction. Exogenous, in particular, environmental factors are among the most significant factors affecting the course of a number of dermatoses. A study of the effect of chemical use in agriculture on dermatological morbidity was conducted.

Objective. To assess the features of dermatological morbidity in rural areas, depending on the load of mineral fertilizers per hectare of arable land and per capita.

Materials and methods. The object of the study was persons aged 18 to 68 years living in two rural areas of the Tashkent region: Chinaz district – cotton sowing; Bostanlyk district – horticultural. Our research was used materials of statistical reporting on the volume of mineral fertilizers used, conducted screening testing, clinical examination and history taking.

Results. The incidence of dermatological diseases was 2,5 times higher in the cotton growing area compared with the horticultural region (94,1 versus 38,2, $p < 0,001$). A comparative analysis of clinical manifestations in persons with dermatological diseases of two rural areas showed a higher degree of activity of the skin pathological process in the cotton growing area especially among people with diffuse and complicated variants of atopic dermatitis.

Conclusion. Allergic diseases predominate in the structure of skin pathology in the examined areas of the Tashkent region. In a cotton-growing area, the manifestations of allergic dermatitis are characterized by a more severe course and frequent relapses. The results of the study show that both the dermatological service and the agricultural chemical management system of the Republic need to apply best practices to improve quality and to ameliorate problems.

Keywords: dermatological morbidity, rural population, mineral fertilizers, allergic skin diseases, prevalence

For citation: Kamilov O.A., Ostretsova M.N., Kamilova R.T. Dermatological morbidity of the rural areas' population of the Republic of Uzbekistan under the conditions of use of mineral fertilizers. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(12):75–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-12-75-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Указе Президента Ш. Мирзиёева «Об утверждении стратегии развития сельского хозяйства Республики Узбекистан на 2020–2030 годы» (№УП-5853 от 23 октября 2019 г.) отмечено, что в последние годы в стране проводится определенная работа по направлению реформирования сельского хозяйства, и одним из приоритетов является обеспечение рационального использования природных ресурсов и охрана окружающей среды, включая укрепление институционального потенциала по обеспечению биологической безопасности, контролю использования природных ресурсов, пестицидов и химических средств в сельском хозяйстве¹. В настоящее время в Узбекистане рассматривается проект Постановления Кабинета Министров «Об утверждении общего технического регламента о безопасности минеральных удобрений», в котором установлены обязательные требования к минеральным удобрениям в целях защиты жизни и здоровья человека, окружающей среды и имущества, предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей относительно его назначения и безопасности².

До настоящего времени токсикологической оценкой химических веществ занимались токсикологические отделения Центров Госсанэпиднадзора Узбекистана (с 9 сентября 2019 г. на основании Указа Президента Республики Узбекистан «О мерах по коренному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологической службы Республики Узбекистан» №УП-5814 от 09.09.2019 г. на базе организаций санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и их территориальных подразделений созданы Государственная инспекция санитарно-эпидемиологического надзора при Кабинете Министров Республики Узбекистан и Агентство санитарно-эпидемиологического благополучия при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан). Внедрение токсикологиче-

ской оценки химических веществ в практическую деятельность территориальных Центров Госсанэпиднадзора способствовало проведению контроля и предупреждению отрицательного воздействия их на здоровье человека как непосредственно из производственной среды, так и опосредованно через повреждение экологических систем [1].

Ташкентская область – наиболее развитая индустриальная часть Республики Узбекистан с высокоинтенсивным сельским хозяйством, расположена на северо-востоке Узбекистана. Территория Ташкентской области составляет 15,3 тыс. км², и в ее состав входят 15 районов: Аккурганский, Ахангаранский, Бекабадский, Бостанлыкский, Букинский, Зангиатинский, Кибрайский, Куйичирчикский, Паркентский, Пскентский, Ташкентский, Уртачирчикский, Чиназский, Юкочирчикский и Янгйульский. На территории Ташкентской области всего 10,9% земель могут использоваться как пахотные и около 5% – для постоянного проживания населения; остальная территория (свыше 50%) занята пустынями и сильно расчлененным рельефом, где плотность населения не превышает 10 человек на км². Основные направления сельского хозяйства: хлопководство, зерноводство, садоводство, виноградарство, птицеводство, животноводство и шелководство; основные виды промышленности: металлургия, машиностроение, самолетостроение, производство электричества, химическая, текстильная, пищевая [2].

С 1996 г. в Ташкентской области сложились и функционируют до настоящего времени три типа хозяйствования: сельхозпредприятия, фермерские и личные подсобные хозяйства (дехканские). Сельхозпредприятия являются правопреемниками бывших колхозов и совхозов и занимаются в основном производством стратегических культур (хлопчатник, пшеница). По своей сущности, это сельскохозяйственные кооперативы (ширкаты) и наиболее крупные производственные единицы, имеющие средний размер площади равной 1 тыс. га. Фермерские хозяйства представляют собой новый, рыночно ориентированный тип хозяйств, и средний размер фермерского хозяйства составляет 13 га. Дехканские (личные подсобные) хозяйства – это небольшие земельные наделы размером 0,05–0,10 га (называемые томорка), выделенные каждой сельской семье в первые годы независимости Узбекистана.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан «Об утверждении стратегии развития сельского хозяйства Республики Узбекистан на 2020–2030 годы». №УП-5853 от 23.10.2019. Режим доступа: <http://lex.uz/ru/docs/4567337>.

² Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан «Об утверждении Общего технического регламента «О безопасности минеральных удобрений». Режим доступа: <https://regulation.gov.uz/ru/document/5681>.

Целью таких наделов является выращивание необходимых продуктов питания для внутреннего потребления и получения дохода [2].

Минеральные удобрения, применяемые в Ташкентской области, имеют достаточно широкий ассортимент – азотные (аммиачная селитра, мочеви́на), фосфорные (суперфосфаты, аммофос) и калийные (хлористый калий и сернокислый). Рекомендуемые зональные нормы внесения минеральных удобрений под хлопчатник составляют $N_{200} P_{160} K_{30}$ в действующем веществе и под пшеницу $N_{120} P_{100} K_{20}$ в действующем веществе [2].

Таким образом, большое практическое значение имеют эпидемиологические исследования частоты и структуры заболеваемости, в частности дерматологической, в регионах с различной степенью загрязнения окружающей человека среды. В связи с этим основная цель настоящих исследований – оценить особенности дерматологической заболеваемости в сельских районах в зависимости от нагрузки минеральных удобрений на гектар пахотной площади и на душу населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились среди населения, проживающего в условиях Бостанлыкского (контрольная, или 1-я группа) и Чиназского (основная, или 2-я группа) районов Ташкентской области. Важно указать, что районы, отобранные в качестве контрольного и основного, имели идентичные природно-климатические условия (резко континентальный климат с мягкой влажной зимой и жарким сухим летом) и почти равный уровень социально-экономического развития. При этом каждый из районов обладает рядом особенностей:

Бостанлыкский район – административная единица на северо-востоке Ташкентской области, расположен в гористой местности, в отрогах Тянь-Шаня. Площадь Бостанлыкского района составляет 4,93 тыс. км² (крупнейший район в Ташкентской области), на территории которого расположены крупнейшие санатории и места отдыха в Узбекистане. По статистическим данным, численность населения в Бостанлыкском районе на 2018 г. составляла 165 558 человек, из них более 60% проживает в сельской местности. Бостанлыкский район специализируется на производстве плодоовощной продукции, в котором минеральные удобрения используются в ограниченных количествах³.

Чиназский район – административная единица в составе Ташкентской области с общей площадью 0,34 тыс. км² и численностью населения 129 614 человек в 2018 г. Чиназский район является типичными хлопкосеющими районом с широким использованием минеральных удобрений⁴.

Имеются значительные различия по годовым дозам внесения минеральных удобрений по отдельным районам. Так, количество минеральных удобрений (кг/га дей-

ствующего вещества), внесенных за последние десятилетия по Ташкентской области под хлопчатник, в среднем составляет от 130 до 160 кг/га (в Чиназском хлопкосеющем районе – от 188,2 до 233,5 кг/га, тогда как в Бостанлыкском плодоовощеводческом районе – 0 кг/га), а внесенных под зерноколосовые по Ташкентской области составляет от 137,5 до 173,1 кг/га (в Чиназском районе – от 158, до 212,5 кг/га и в Бостанлыкском районе – от 89,6 до 133,6 кг/га), но необходимо отметить, что по фермерским и дехканским хозяйствам статистика по количеству используемых минеральных удобрений не ведется [2].

Для анализа данных о количественном расходе азотистых, фосфорных и калийных минеральных удобрений в Бостанлыкском и Чиназском районах (по годовому объему на единицу обрабатываемой площади, кг/га) в работе использованы отчетные материалы филиала Акционерного общества «Агрокимёхимоя» («Узагрохимзащита») Ташкентской области.

Объектами исследования являлись 680 человек в возрасте от 18 до 68 лет, проживающих в Бостанлыкском и Чиназском районах Ташкентской области.

Анализ заболеваемости населения сельских районов Ташкентской области проведен по результатам скринингового медицинского тестирования населения с помощью «Скрининг-анкеты по определению признаков, характеризующих предрасположенность организма к нарушению здоровья». Вопросы 1–9 направлены на выявление возможных заболеваний нервной системы, 10 и 11 – сердечно-сосудистой системы, 12–14 – органов дыхания и 15–20 – органов пищеварения, включая заболевания аллергического характера, 21 и 22 – органов мочеполовой системы, 23–25 – заболеваний кожи и подкожной клетчатки, включая заболевания аллергической этиологии.

С целью сравнительного анализа уровня дерматологической патологии у лиц, проживающих на территории с умеренным применением минеральных удобрений (Бостанлыкский район) и с более интенсивным их применением (Чиназский район), методом целенаправленного отбора была сформирована группа из 91 человека с кожными заболеваниями, которые по результатам скрининг-тестирования нуждались в консультации дерматолога.

Разрешение на проведение исследований было получено от Областного Управления здравоохранения Ташкентской области. Анамнестическое и клиническое обследование проводилось лично автором с соблюдением биоэтических норм и правил при добровольном письменном согласии обследованных лиц.

Статистический анализ был выполнен с использованием пакета программ Microsoft Excel 2013, Statistica 6.0 for Windows. При определении достоверности различий рассчитывался t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ для оценки возможных различий по показателям дерматологической заболеваемости между основной и контрольной группами.

³ Тухлиев Н., Кременцова А. Республика Узбекистан. Энциклопедический справочник. Ташкент: Узбекистон миллий энциклопедияси; 2001. 448 с. (In Russ.)

⁴ Там же.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным филиала Акционерного общества «Агрохиммехимоя» («Узрохимзащита») в последние годы в целом по Ташкентской области для обработки полей по выращиванию хлопка и зерновых культур было применено минеральных удобрений (фосфорные, азотистые, калийные) 190,2 кг на 1 га пахотной площади, а на душу населения приходилось 16,5 кг; по Бостанлыкскому району, где нет хлопковых полей, в среднем использовали 64,9 кг минеральных удобрений на 1 га пахотной площади, и 3,6 кг приходилось на душу населения; в Чиназском районе минеральные удобрения использовались в значительно большем количестве – 175,5 кг на 1 га и 42,1 кг на 1 человека.

Для повышения эффективности медицинских осмотров и выявления болезней на ранних стадиях развития, а также оптимального и рационального использования специалистов узкого профиля при широком охвате населения профилактическими медицинскими осмотрами, в последнее время рекомендуется поэтапное проведение доврачебного скрининг-тестирования. В связи с этим среди жителей 2 районов Ташкентской области было проведено тестирование с помощью скрининг-анкеты, направленное на выявление анамнестических данных и жалоб, характерных для изменений в основных системах организма. При обобщении результатов скрининг-анкеты нами были отмечены номера вопросов, на которые получены положительные ответы. Анализ результатов полученных ответов помог нам сделать заключение по итогам опроса и выявить группы лиц, требующих дальнейшего углубленного обследования врачами-специалистами. Определено, что опрошенные жители в основной группе в большей степени, чем жители контрольной группы, нуждались в консультации врачей узкой специализации. Так, обследованному населению Чиназского района, по сравнению с населением Бостанлыкского района, в 1,1 раза больше необходима консультация невропатолога ($64,5 \pm 2,59$ против $56,3 \pm 2,69\%$, $p < 0,05$), в 1,2 раза – кардиолога и ревматолога ($60,5 \pm 2,65$ против $51,1 \pm 2,71\%$, $p < 0,05$), в 1,4 раза – гастроэнтеролога ($43 \pm 2,68$ против $31,3 \pm 2,51\%$, $p < 0,01$), в 1,3 раза – нефролога и гинеколога ($46,5 \pm 2,70$ против $35,9 \pm 2,59\%$, $p < 0,05$) и в 1,6 раза больше необходима консультация дерматолога ($17 \pm 2,04$ против $10,9 \pm 1,69\%$, $p < 0,05$). В то же время по предварительному заключению респондентам обследованных групп в связи с жалобами на заболевания органов дыхания почти в равной степени необходима консультация пульмонолога (в $40 \pm 2,66\%$ случаев – во 2-й группе и $42,6 \pm 2,68\%$ – в 1-й группе, $p > 0,05$). По данным скрининг-тестирования определено, что в Бостанлыкском районе из 340 опрошенных людей 38 человек (10,9%) предъявляли жалобы на изменение цвета различных участков кожи, на зуд, жжение, сыпь и шелушение кожных покровов, а также на отечность пораженных участков кожи. В то время среди 340 респондентов Чиназского района количество населения с жалобами, характерными для заболеваний кожи, составляло 58 человек (17%).

Далее, в работе был проведен клинический осмотр жителей Бостанлыкского и Чиназского районов, которые в результате скрининг-тестирования нуждались в консультации дерматолога. Среди исследованного контингента были выявлены лица с дерматологической патологией в количестве 91 человека. В состав данной группы входило 20,9% мужчин и 79,1% женщин. Количественный состав представленной группы по месту жительства был следующим: 27 человек проживали на территории Бостанлыкского района и 64 человека проживали в Чиназском районе.

В зависимости от клинической картины кожного патологического процесса 27 человек (100%) в Бостанлыкском районе были распределены следующим образом: у 16 ($59,2 \pm 9,46\%$) выявлены проявления аллергических заболеваний кожи; у троих ($11,1 \pm 6,05\%$) – различные поражения ногтевых пластинок; по два человека (по $7,4 \pm 5,04\%$) имели такие заболевания, как себорейный дерматит, лишай красный плоский и акне; по одному обследуемому имели келоидные рубцы и разноцветный лишай (по $3,7 \pm 3,63\%$). Несколько иная картина отмечена среди 64 обследованных лиц, проживающих в Чиназском районе: аллергический дерматит различной этиологии выявлен у 52 человек ($81,2 \pm 4,88\%$); по три человека имели разноцветный лишай ($4,6 \pm 2,64\%$) и акне ($4,6 \pm 2,64\%$); четверым обследуемым (по $1,5 \pm 1,55\%$) был поставлен один из диагнозов – себорейный дерматит, красный плоский лишай, витилиго, псориаз. Распределение лиц с кожными заболеваниями по нозологии показало, что достоверное отличие между жителями Бостанлыкского и Чиназского районов выявлено лишь по аллергическим дерматитам ($81,3 \pm 4,88$ против $59,3 \pm 9,46\%$, $p < 0,05$).

В связи с тем что наибольший процент среди дерматологической патологии занимали аллергические проявления, нами было проведено распределение обследованных лиц в зависимости от наблюдаемой клинической картины заболевания с учетом клинической формы, распространенности процесса и характера течения. У лиц в Чиназском и Бостанлыкском районах диагностировали 2 формы экзематозных проявлений и 3 клинические формы атопического дерматита: микробная экзема ($3,8 \pm 2,67$ против $43,7 \pm 12,4\%$, $p < 0,01$); дисгидротическая экзема ($30,7 \pm 6,40$ против $31,2 \pm 11,59\%$); эритемато-сквамозная форма с лихенизацией ($36,5 \pm 6,68$ против $18,7 \pm 9,55\%$), лихеноидная ($23 \pm 5,84$ против $6,2 \pm 6,05$, $p < 0,05$) и в Чиназском районе у 3 лиц (5,7%) встречалась пруригинозная форма атопического дерматита.

При наличии перечисленных форм преобладала очаговая неосложненная локализация кожного патологического процесса ($40,3 \pm 6,8\%$ – в Чиназском и $62,5 \pm 12,1\%$ – в Бостанлыкском районах). В Бостанлыкском районе непрерывно рецидивирующий тип течения аллергических дерматитов не был зафиксирован, а у лиц Чиназского района он встречался в $36,5 \pm 6,68\%$ случаев ($p < 0,001$). В то же время у лиц Бостанлыкского района, в отличие от основного района, в 3 раза чаще диагностировался редко рецидивирующий тип течения аллергических дерматитов ($68,7 \pm 11,59$ против $23 \pm 5,84\%$, $p < 0,01$). При редко реци-

дивергентном типе течения atopических проявлений в 100% случаев наблюдалась бледность кожных покровов, смешанный стойкий дермографизм.

Следует отметить, что подавляющее большинство лиц с аллергическими дерматитами в Чиназском районе именно во время обработки хлопчатника отмечали покраснение, отек, шелушение и зуд не только кожи, но глаз и век (конъюнктивит), а также нарушение сна (чуткий сон, частое пробуждение ночью, затрудненное пробуждение по утрам).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ полученных нами результатов с данными зарубежных исследований. Так, C.I. Wootton et al. методами тестирования и осмотра изучили кожные заболевания у сельских жителей Лаоса и пришли к выводу о высокой распространенности кожных патологий, среди которых ведущее место занимают экзематозные проявления; отмечены высокие показатели распространенности кожных проявлений (71%) у фермеров [3]. Результаты исследований авторов из США (Чикаго) R. Kantor и J.I. Silverberg, подтверждают влияние на развитие atopического дерматита не только генетических и иммунных показателей, но и экологических факторов [4]. Группа ученых из Великобритании, Канады и США, изучавших влияние пестицидов на организм человека с использованием метода антиядерных антител, лабораторно доказали способность накапливать организмом пестициды, и то, что хлорорганические инсектициды являются фактором риска в развитии аутоиммунных заболеваний [5]. W. Dodd et al. получены данные по значительной распространенности кожной заболеваемости в сельских районах Тамилнада (Индия) [6]. Исследования кожных заболеваний в сельской местности в тропическом регионе, на примере полуострова Юкатан (Мексика), указывают на большую распространенность кожных заболеваний (34,5%); при этом более четверти всех кожных проявлений у сельских жителей приходится на дерматиты и экзему [7].

При опросе фермеров Таиланда, в чьей повседневной практике используются минеральные удобрения и пестициды, в отличие от работников сельского хозяйства, не использующих в работе ядохимикаты, на первом месте среди жалоб отмечаются зуд и высыпания на коже [8]. По результатам общей обращаемости в отделение неотложной медицинской помощи в США были получены данные об увеличении обращаемости сельских пациентов с патологией кожи, что свидетельствует о необходимости развития дерматологической помощи в сельской местности [9].

Все вышеперечисленные исследования и полученные нами данные свидетельствуют о необходимости совершенствования как дерматологической службы, так и системы контроля использования химических веществ в сельском хозяйстве республики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Массовое доврачебное скрининг-тестирование показало, что жители в основной группе в большей степени, чем жители контрольной группы, нуждаются в консультации врачей узкой специализации: невропатолога (в 1,1 раза), кардиолога и ревматолога (в 1,2 раза), гастроэнтеролога (в 1,4 раза), нефролога и гинеколога (в 1,3 раза) и дерматолога (в 1,6 раза).
2. В структуре патологии кожи в обследованных районах Ташкентской области преобладали заболевания аллергического характера: в Бостанлыкском районе – 59,3%, в Чиназском районе – 81,3%. В условиях Чиназского хлопкосеющего района, в отличие от Бостанлыкского района, особенностями клинического течения аллергических поражений кожи является преобладание в 3,7 раза лихеноидной формы с непрерывными рецидивами, тогда как в контрольном районе течение аллергических дерматитов в основном характеризовалось экзематозными проявлениями с редкими рецидивами. 

Поступила / Received 05.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2020

Принята в печать / Accepted 23.10.2020

Список литературы

1. Саидалиев С.С. Достижения санитарно-эпидемиологической службы Республики Узбекистан. В: *Актуальные проблемы гигиены и санитарии в Узбекистане: материалы республиканской научно-практической конференции*. Ташкент; 2012.
2. Приходько В.Г., Нерозин С.А. *Социально-экономическое и агроэкономическое обследование бассейнов рек Чирчик и Ахангаран*. Ташкент; 2005. 115 с. Режим доступа: http://www.cawater-info.net/riverwin/documents/pdf/prihodko_nerzin_r.pdf.
3. Wootton C.I., Bell S., Philavanh A., Phommachack K., Soukavong M., Kidoikhammouan S. et al. Assessing skin disease and associated health-related quality of life in a rural Lao community. *BMC Dermatol.* 2018;18(1):11. doi: 10.1186/s12895-018-0079-8.
4. Kantor R., Silverberg J.I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
5. Parks C.G., Santos A.S.E., Lerro C.C., DellaValle C.T., Ward V.H., Alavanja M.C. et al. Lifetime Pesticide Use and Antinuclear Antibodies in Male Farmers From the Agricultural Health Study. *Front Immunol.* 2019;10:1476. doi: 10.3389/fimmu.2019.01476.
6. Dodd W., King N., Humphries S., Little M., Dewey C. Self-reported morbidity and health service utilization in rural Tamil Nadu, India. *Soc Sci Med.* 2016;161:118–125. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.05.035.
7. Paek S.Y., Koriakos A., Saxton-Daniels S., Pandya A.G. Skin diseases in rural Yucatan, Mexico. *Int J Dermatol.* 2012;51(7):823–828. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05190.x.
8. Nankongnab N., Kongtip P., Tipayamongkhogul M., Bunngamchairat A., Sitthisak S., Woskie S. Difference in Accidents, Health Symptoms, and Ergonomic Problems between Conventional Farmers Using Pesticides and Organic Farmers. *J Agromedicine.* 2019;25(2):1–8. doi: 10.1080/1059924X.2019.1607793.
9. Abokwidir M., Davis S.A., Fleischer A.B., Pichardo-Geisinger R.O. Use of the emergency department for dermatologic care in the United States by ethnic group. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):392–394. doi: 10.3109/09546634.2014.991674.

References

1. Saidaliev S.S. Achievements of the sanitary and epidemiological service of the Republic of Uzbekistan. In: *Actual problems of hygiene and sanitation in Uzbekistan: Collection of scientific articles of the Republic scientific and practical conference*. Tashkent; 2012. (In Russ.)
2. Prihodko V.G., Nerozin S.A. *Socio-economic and agro-economic survey of the Chirchik and Akhangaran river basins*. Tashkent; 2005. 115 p. (In Russ.) Available at: http://www.cawater-info.net/rivertwin/documents/pdf/prihodko_nerozin_r.pdf.
3. Wootton C.I., Bell S., Philavanh A., Phommachack K., Soukavong M., Kidoikhammouan S. et al. Assessing skin disease and associated health-related quality of life in a rural Lao community. *BMC Dermatol.* 2018;18(1):11. doi: 10.1186/s12895-018-0079-8.
4. Kantor R., Silverberg J.I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
5. Parks C.G., Santos A.S.E., Lerro C.C., DellaValle C.T., Ward V.H., Alavanja M.C. et al. Lifetime Pesticide Use and Antinuclear Antibodies in Male Farmers From the Agricultural Health Study. *Front Immunol.* 2019;10:1476. doi: 10.3389/fimmu.2019.01476.
6. Dodd W., King N., Humphries S., Little M., Dewey C. Self-reported morbidity and health service utilization in rural Tamil Nadu, India. *Soc Sci Med.* 2016;161:118–125. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.05.035.
7. Paek S.Y., Koriakos A., Saxton-Daniels S., Pandya A.G. Skin diseases in rural Yucatan, Mexico. *Int J Dermatol.* 2012;51(7):823–828. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05190.x.
8. Nankongnab N., Kongtip P., Tipayamongkhogul M., Bunngamchairat A., Sitthisak S., Woskie S. Difference in Accidents, Health Symptoms, and Ergonomic Problems between Conventional Farmers Using Pesticides and Organic Farmers. *J Agromedicine.* 2019;25(2):1–8. doi: 10.1080/1059924X.2019.1607793.
9. Abokwidir M., Davis S.A., Fleischer A.B., Pichardo-Geisinger R.O. Use of the emergency department for dermatologic care in the United States by ethnic group. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):392–394. doi: 10.3109/09546634.2014.991674.

Информация об авторах:

Камилов Ойбек Адхамович, аспирант кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: kamilov_oybek@mail.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: ostreceva-mn@rudn.ru

Камилова Роза Толановна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; 100050, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Олтинтепа, д. 325; e-mail: rozakamilova@mail.ru

Information about the authors:

Oybek A. Kamilov, Postgraduate Student of the Department of Dermatology and Venereal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: kamilov_oybek@mail.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Institute of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

Roza T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Scientific-Research Institute of Sanitary, Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 325, Oltintepa St., Tashkent, 100050, Republic of Uzbekistan; e-mail: rozakamilova@mail.ru