

ISSN 0042-4609 (Print)
ISSN 2313-6294 (Online)

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal

Том 98, 2022, № 6
Vol. 98, 2022, No. 6

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 98, № 6, 2022



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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году

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

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

Адрес редакции

107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6,
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
Тел.: +7 (499) 785-20-96
E-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Менеджер по рекламе

Волкова А.Р.
Тел.: +7 (499) 785-20-21
E-mail: karapetyan@cnikvi.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

Издатель журнала: Акционерное общество
«Финансовый издательский дом «Деловой экспресс»
Адрес: 125167, г. Москва, ул. Восьмого Марта 4-я, д. 6а
Тел.: +7 (495) 787-52-26

Тираж 4600 экз

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

Подписка

АО «Почта России». Подписной индекс — ПС618
ООО «Агентство «Книга-Сервис». Подписной индекс — Е33098
ООО «Урал-Пресс Округ». Подписной индекс — 14074

Ответственный секретарь

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

Научные редакторы

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Члены редакционной коллегии

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

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте журнала www.vestnikdv.ru и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

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

VESTNIK

DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal
V. 98, No. 6, 2022



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENEROLOGY
AND COSMETOLOGY, MINISTRY OF HEALTHCARE
OF THE RUSSIAN FEDERATION



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS
AND COSMETOLOGISTS"

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.
Established in 1924

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of
Communications, Information Technologies and Mass Communications
(Roskomnadzor)

Certificate of Mass Media Registration ПИ No. ФС77-60448 dated
December 30, 2014

Editorial Address

Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow
tel.: +7 (499) 785-20-96
e-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

Volkova A.R.
tel.: +7 (499) 785-20-21
e-mail: karapetyan@cnikvi.ru

Free price

Publisher Office of the Journal
Financial Publishing House "Business Express"
Address: 4th str. 8 March, 6a, 125167, Moscow
Tel: +7 (495) 787-52-2

Run: 4600 copies

Printed by "RIMMINI"
Address: Krasnozvezdnaya str., 7a, 603104, Nizhny Novgorod

Subscription

Catalog of the "Press of Russia". Subscription index — ПС618
BOOK SERVICE agency. Subscription index — E33098
Ural-Press Okrug directory. Subscription index — 14074

Executive Editor

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

Science Editors

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

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Editorial Board

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

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

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КУБАНОВ А.А., ЧИКИН В.В., КАРАМОВА А.Э., МОНЧАКОВСКАЯ Е.С.
Пограничный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции

САЙТБУРХАНОВ Р.Р., КУБАНОВ А.А., КОНДРАХИНА И.Н., ПЛАХОВА К.И.

Молекулярно-генетические маркеры рецидивирования базальноклеточного рака кожи

АРАВИЙСКАЯ Е.Р., САМЦОВ А.В., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., БАКУЛЕВ А.Л., МУРАШКИН Н.Н., КАРАМОВА А.Э.

К вопросу оценки по степени тяжести и классификации акне

ВОРОНЦОВА А.А., КАРАМОВА А.Э.

Комбинированная терапия больных грибковым микозом с применением ультрафиолетового излучения

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КИРИЧЕНКО А.К., БАРДЕЦКАЯ Я.В., ФЕФЕЛОВА Ю.А., КОТОВА К.В., ТОКМАКОВА В.О., РУКША Т.Г.

Роль белков, участвующих в синтезе стероидных гормонов, в развитии акне

БОГДАНОВА Е.В.

Псориатическая эритродермия: сравнительная характеристика пациентов и ассоциация с псориатическим артритом

ХРЯНИН А.А., ШПИКС Т.А., РУССКИХ М.В.

Сравнительный анализ полового поведения и оценка информированности об ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодых людей двух поколений

САЙТБУРХАНОВ Р.Р., КОНДРАХИНА И.Н., ПЛАХОВА К.И., КУБАНОВ А.А.

Использование лазерного излучения с длиной волны 585 и 1064 нм для лечения базальноклеточного рака кожи

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

БАКУЛЕВ А.Л., БАКУЛЕВА М.В.

О взаимосвязи розацеаподобного дерматита и розацеа

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

БОРЗЫХ О.Б.

Пациент с дисплазией соединительной ткани на приеме у косметолога: особенности диагностики и тактики ведения

REVIEW

17

ALEXEY A. KUBANOV, VADIM V. CHIKIN, ARFENYA E. KARAMOVA, EKATERINA S. MONCHAKOVSKAYA
Junctional epidermolysis bullosa: genotype-phenotype correlations

39

RIFAT R. SAYTBURKHANOV, ALEXEY A. KUBANOV, IRINA N. KONDRACHINA, XENIA I. PLAKHOVA
Molecular markers of recurrence of basal cell skin cancer

48

ELENA R. ARAVIISKAIA, ALEXEY V. SAMTSOV, EVGENY V. SOKOLOVSKIY, ANDREY L. BAKULEV, NIKOLAY N. MURASHKIN, ARFENYA E. KARAMOVA
Revisiting the question of assessment by severity and classification of acne

55

ANASTASIIA A. VORONTSOVA, ARFENYA E. KARAMOVA
Phototherapy combined with systemic agents for mycosis fungoides

ORIGINAL STUDIES

65

ANDREY K. KIRICHENKO, YAROSLAVNA V. BARDETSKAYA, YULIYA A. FEFELOVA, KSENIYA V. KOTOVA, VICTORIYA O. TOKMAKOVA, TATYANA G. RUKSHA
The role of proteins implicated in skin steroidogenesis in acne vulgaris development

73

ELENA V. BOGDANOVA
Psoriatic erythroderma: comparative patient profile and association with psoriatic arthritis

81

ALEXEY A. KHRYANIN, TATJANA A. SHPIKS, MARIA V. RUSSKIKH
Comparative analysis of sexual behavior and assessment of awareness of STIs and HIV infection among young people of two generations

89

RIFAT R. SAYTBURKHANOV, IRINA N. KONDRACHINA, XENIA I. PLAKHOVA, ALEXEY A. KUBANOV
The use of 585 and 1064 nm laser for the treatment of basal cell skin cancer

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

101

ANDREY L. BAKULEV, MARIA V. BAKULEVA
About the relationship of rosacea-like dermatitis

CLINICAL CASE REPORTS

107

OLGA B. BORZYKH
A patient with connective tissue dysplasia at a cosmetologist's appointment: features of diagnosis and management

<https://doi.org/10.25208/vdv1391>

Пограничный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции

© Кубанов А.А., Чикин В.В.*, Карамова А.Э., Мончаковская Е.С.

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

Пограничный буллезный эпидермолиз в большинстве случаев вызывается различными мутациями генов *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*, *COL17A1*, *ITGA6* и *ITGB4* и характеризуется значительной вариабельностью клинических проявлений. К настоящему времени накоплены данные, позволяющие оценить корреляции между тяжестью болезни и характером генетических нарушений, лежащих в основе ее развития. Проведен анализ публикаций, обнаруженных в базах данных научной литературы PubMed и РИНЦ при поиске по ключевым словам «пограничный буллезный эпидермолиз» (junctional epidermolysis bullosa), «ламинин-332» (laminin 332), «коллаген XVII типа» (collagen XVII), « $\alpha\beta4$ интегрин» ($\alpha\beta4$ integrin). Описаны клинические проявления пограничного врожденного буллезного эпидермолиза, локализация и тип мутации, ее влияние на синтез и функционирование белка. Для оценки влияния мутации гена на функционирование белка рассматривали строение и функции белков светлой пластинки базальной мембраны кожи, с мутациями которых наиболее часто ассоциируется пограничный врожденный буллезный эпидермолиз, — ламинин-332, коллаген XVII типа и $\alpha\beta4$ -интегрин. Обнаружено, что при пограничном врожденном буллезном эпидермолизе существует корреляция между носительством мутаций, приводящих к образованию преждевременных стоп-кодона и отсутствию синтеза белка, и тяжелым течением болезни. Однако необходима осторожность при проведении клинико-генетических корреляций, так как существуют механизмы, позволяющие восстанавливать синтез отсутствующего белка.

Ключевые слова: пограничный буллезный эпидермолиз; клинико-генетические корреляции; ламинин-332; коллаген XVII типа; $\alpha\beta4$ -интегрин

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

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Пограничный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):17–38. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1391>



Junctional epidermolysis bullosa: genotype-phenotype correlations

© Alexey A. Kubanov, Vadim V. Chikin*, Arfenya E. Karamova, Ekaterina S. Monchakovskaya

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

Junctional epidermolysis bullosa most commonly results from mutations in the *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*, *COL17A1*, *ITGA6* and *ITGB4* genes. Junctional epidermolysis bullosa is characterized by clinical heterogeneity. To date, scientific findings allow to evaluate correlations between the severity of clinical manifestations and genetic defects underlying in the development of the disease. A systematic literature search was performed using PubMed and RSCI, and keywords including “junctional epidermolysis bullosa”, “laminin 332”, “collagen XVII”, “ $\alpha6\beta4$ integrin”. The review includes description of clinical findings of junctional epidermolysis bullosa, mutation location and types, its’ impact on protein production and functions. To evaluate the impact of gene mutation on protein functions, this review explores the structure and functions of lamina lucida components, including laminin 332, collagen XVII and $\alpha6\beta4$ integrin, which are frequently associated with the development of junctional epidermolysis bullosa. The correlation between severe types of junctional epidermolysis bullosa and mutations resulting in premature stop codon generation and complete absence of protein expression has been described. Although, genotype-phenotype correlations should be analyzed carefully due to mechanisms which enable to improve protein expression.

Keywords: junctional epidermolysis bullosa; genotype-phenotype correlations; laminin 332; collagen XVII; integrin $\alpha6\beta4$

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

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

For citation: Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Junctional epidermolysis bullosa: genotype-phenotype correlations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(6):17–38.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1391>



■ Пограничный врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой группу редких генетически обусловленных заболеваний, вызванных мутациями генов, кодирующих белки, частично или полностью расположенные в светлой пластинке базальной мембраны кожи, в результате чего даже незначительные механические воздействия на кожу приводят к расщеплению эпидермиса и дермы на уровне светлой пластинки базальной мембраны, что клинически проявляется пузырьными и эрозивными высыпаниями. Выделено несколько клинических субтипов болезни (табл. 1).

Двумя основными субтипами пограничного врожденного буллезного эпидермолиза являются тяжелый пограничный ВБЭ (ранее — тяжелый генерализованный пограничный ВБЭ Герлица) и пограничный ВБЭ средней тяжести (ранее — генерализованный пограничный ВБЭ средней тяжести не-Герлица) [1]. Выделяют также локализованный пограничный ВБЭ, при котором поражение кожи и слизистых оболочек является ограниченным и может быть слабо выраженным, и пограничный ВБЭ с поздним началом. Известны также еще более редкие, в том числе синдромальные, субтипы болезни.

Общим признаком всех субтипов пограничного врожденного буллезного эпидермолиза является появление после незначительного механического воздействия пузырей на коже, а у многих больных — и на слизистых оболочках. На месте пузырей образуются эрозии, длительность эпителизации которых может быть различна. Длительное существование эрозий, их повторное появление в местах, подверженных травмам, приводит к формированию избыточной грануляционной ткани, появлению рубцов или развитию атрофических изменений в местах бывших высыпаний [2, 3].

Поскольку белки, ассоциированные с развитием пограничного врожденного буллезного эпидермолиза, экспрессируются в базальных мембранах различных органов, от гена, который содержит патогенную мутацию, зависит, какие органы помимо кожи будут поражены у пациента. Абсолютный или функциональный дефицит ламинина-332 и коллагена XVII типа приводит

к поражению слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, конъюнктивы и роговицы глаз. Участие данных белков в развитии придатков кожи и формировании зубов определяет возникновение ониходистрофии и алопеции, гипоплазии эмали и кариеса [4, 5]. С дефицитом $\alpha\beta4$ -интегрина ассоциируется атрезия привратника, которая с рождения клинически проявляется рвотой фонтаном вследствие непроходимости антрального отдела желудка, что требует немедленной хирургической коррекции. Атрезия привратника первоначально рассматривалась как обязательный признак болезни, однако в последующем стало ясно, что у больных с мутациями генов $\alpha6$ - и $\beta4$ -субъединиц интегрин атрезия привратника может отсутствовать. Кроме того, вследствие дефицита $\alpha\beta4$ -интегрин у пациентов с соответствующими мутациями развивается различной степени выраженности поражение эпителия мочеполового тракта [6].

Рубцевание очагов поражения слизистых оболочек мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта приводит к развитию стриктур и стенозов и, как следствие, к задержке мочи, гидронефрозу, гипертрофии мочевого пузыря, способствуя развитию инфекционных осложнений — цистита, пиелонефрита, уросепсиса; гастроэзофагальной рефлюксной болезни, пептической язвы желудка, синдрома мальабсорбции; болезненные стриктуры и трещины в анальной области приводят к развитию запоров [2, 7].

Тяжесть проявлений пограничного врожденного буллезного эпидермолиза значительно варьирует. Наиболее известны формы заболевания, приводящие к смерти в младенческом или раннем детском возрасте, — тяжелый пограничный ВБЭ и в ряде случаев — пограничный ВБЭ с атрезией привратника, тяжесть состояния при котором в некоторых случаях обусловлена не столько поражением кожи, которое может быть легким, сколько патологией мочевыводящих путей [6]. Однако у многих больных заболевание протекает менее тяжело, иногда проявляясь лишь ограниченными высыпаниями в местах, наиболее подверженных травмам, не влияя на продолжительность жизни [2].

Таблица 1. Клинические субтипы пограничного ВБЭ [1]
Table 1. Junctional epidermolysis bullosa clinical subtypes

Клинический субтип пограничного ВБЭ	Мутантный белок
Тяжелый пограничный ВБЭ	Ламинин-332
Пограничный ВБЭ средней тяжести	Ламинин-332
Пограничный ВБЭ средней тяжести	Коллаген XVII типа
Пограничный ВБЭ с атрезией привратника	$\alpha\beta4$ -интегрин
Пограничный ВБЭ локализованный	Ламинин-332, коллаген XVII типа, $\alpha\beta4$ -интегрин, $\alpha3$ -субъединица интегрин
Инверсный пограничный ВБЭ	Ламинин-332
Пограничный ВБЭ с поздним началом	Коллаген XVII типа
ЛОС-синдром	$\alpha3A$ -цепь ламинина
Пограничный ВБЭ с интерстициальным поражением легких и нефротическим синдромом	$\alpha3$ -субъединица интегрин

В дебюте заболевания, который обычно приходится на младенческий возраст, опираясь только лишь на клинические данные, прогнозировать дальнейшее течение болезни невозможно. Тем не менее предпологается, что анализ клинико-генетических корреляций позволит определить течение различных субтипов врожденного буллезного эпидермолиза, так как клинические проявления заболеваний определяются геном, в котором произошла мутация, влиянием патогенной мутации на синтез белка и локализацией мутантного белка, который может экспрессироваться в различных органах и тканях помимо кожи [8, 9].

Развитие пограничного врожденного буллезного эпидермолиза связано с мутациями семи генов — *COL17A1*, *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*, *ITGA6*, *ITGB4* и *ITGA3*, кодирующих соответственно коллаген XVII типа, $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепи ламинина-332, $\alpha 6$ -, $\beta 4$ - и $\alpha 3$ -субъединицы интегрин (табл. 2) [1, 10]. Для заболевания характерен аутосомно-рецессивный тип наследования болезни, при котором манифестация болезни происходит в случае носительства мутаций на обоих аллелях соответствующего гена [1]. Аутосомно-доминантное наследование пограничного врожденного буллезного эпидермолиза регистрируется крайне редко [11].

Накопленные данные о мутациях, ассоциированных с развитием пограничного врожденного буллезного эпидермолиза, позволяют проводить сопоставления с клиническими проявлениями болезни с целью выявления клинико-генетических корреляций.

Нашей целью стало охарактеризовать на основании данных литературы клинико-генетические корреляции при пограничном врожденном буллезном эпидермолизе путем сопоставления клинической картины заболевания и лежащих в основе его развития мутаций.

Ламинин-332

Ламинин-332 — это мультидоменный белок из семейства белков ламининов, функцией которых является поддержание адгезии эпителия и эндотелия на подлежащих тканях, а также передача сигналов, регулирующих миграцию и пролиферацию клеток, сохранение жизнеспособности и дифференцировку стволовых клеток. Экспрессия ламинина-332 наиболее характерна для базальной мембраны кожи. В качестве второсте-

пенного компонента он присутствует в большинстве других эпителиальных базальных мембран [12, 13].

По своей структуре ламинин-332 представляет собой облигатный гетеротример, состоящий из трех полипептидных цепей: $\alpha 3$, $\beta 3$ и $\gamma 2$ [14–16]. В коже цепи ламинина-332 синтезируются кератиноцитами базального слоя эпидермиса и придатков кожи [13]. В эндоплазматическом ретикулуме базальных кератиноцитов $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепи за счет образования между ними дисульфидных связей соединяются в гетеротример ламинин-332 [12, 17, 18]. Сборка тримера ламинина начинается с карбокси-терминальных областей $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепей, которые содержат необходимые для этого короткие последовательности, содержащие не более 100 аминокислотных остатков [19–21].

Образовавшаяся молекула ламинина-332 имеет форму креста с одним длинным плечом, которое содержит карбокси-терминальные участки цепей ламинина, и тремя короткими плечами, образованными аминотерминальными последовательностями $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепей [13]. В состав длинного плеча входят I и II домены цепей ламинина-332, которые могут также рассматриваться как единый длинный стержневой домен I/II или как единый биспиральный LCC-домен [15, 22–24]. LCC-домен объединяет отдельные полипептидные цепи в гетеротример, удерживая их вместе в крестообразной структуре молекулы ламинина-332 за счет нековалентных взаимодействий и образования стабилизирующих дисульфидных мостиков между ними [25, 26].

Важным отличием $\alpha 3$ -цепи ламининов от $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепей является наличие на ее карбокси-терминальном конце пяти глобулярных субдоменов (LG1–5-субдоменов) [23]. LG1-субдомен примыкает к стержневому домену I, а LG5-субдомен является карбокси-терминальным. LG1–5-субдомены содержат наиболее высокоаффинные сайты связывания рецепторов клеточной поверхности кератиноцитов [27].

Короткие плечи молекулы ламинина-332 образованы двумя типами доменов [22]. Домены III и V содержат повторы богатых цистеином LE-мотивов, гомологичных эпидермальному фактору роста. Глобулярные домены IV и VI бедны цистеином. Домен IV (L4- или LF-домен) располагается между LE-мотивами цепей ламинина [15, 22, 23]. Наиболее аминотерминальной частью коротких плеч ламинина-332 является глобулярный домен VI, или аминотерминальный LN-домен.

Таблица 2. Гены и белки, ассоциированные с развитием пограничного врожденного буллезного эпидермолиза
Table 2. Mutated genes and affected proteins associated with junctional epidermolysis bullosa

Ген	Локализация гена	Кодируемый геном продукт	Белок
<i>LAMA3</i>	18q11.2	$\alpha 3$ -цепь ламинина	Ламинин-332
<i>LAMB3</i>	1q32	$\beta 3$ -цепь ламинина	
<i>LAMC2</i>	1q25-q31	$\gamma 2$ -цепь ламинина	
<i>COL17A1</i>	10q24.3	Коллаген XVII типа	Коллаген XVII типа
<i>ITGA6</i>	2q31.1	$\alpha 6$ -субъединица интегрин	$\alpha 6\beta 4$ -интегрин
<i>ITGB4</i>	17q25	$\beta 4$ -субъединица интегрин	
<i>ITGA3</i>	17q21.33	$\alpha 3$ -субъединица интегрин	Молекулы интегрин, содержащие $\alpha 3$ -субъединицу, например, $\alpha 3\beta 1$ -интегрин

После сборки молекулы ламинина-332 секретируются во внеклеточный матрикс и включаются в светлую пластинку базальной мембраны, где физиологически подвергаются модификации путем протеолиза цепей [15, 28, 29]. Предполагается, что протеолитическое созревание ламинина-332 делает возможным сборку якорных филаментов, одним из основных компонентов которых является этот белок [30]. В светлой пластинке базальной мембраны молекула ламинина-332 располагается таким образом, что ее карбокси-терминальный конец, содержащий LG-домены, обращен к поверхности кератиноцитов, а аминотерминальный конец, содержащий LN-домены, — к дерме. Наличие у молекулы ламинина-332 множества доменов с различными сайт-специфическими участками позволяет ей связываться с различными белками внеклеточного матрикса и рецепторами клеточной поверхности кератиноцитов.

Предполагается, что включение ламинина-332 в базальную мембрану определяется взаимодействиями между LN-доменом $\beta 3$ -цепи ламинина-332 и LE-доменом $\alpha 3$ -цепи ламинина-311, а в последующем эти димеры ламинина-332 и ламинина-311 могут самоассоциироваться в сети более высокого порядка [23, 28, 31]. Формирующаяся белковая сеть усложняется и упрочняется переплетением ламинина-332 с коллагеном IV типа, связь которых закрепляется белком перлеканом [32, 33]. В эту сеть внедряются функциональные домены других белков, расположенных с одной стороны — на клеточной поверхности кератиноцитов и с другой стороны — во внеклеточном дермальном матриксе. В светлой пластинке базальной мембраны ламинин-332 соединяется с эктодоменом коллагена XVII типа с образованием якорных филаментов [34]. Домены аминотерминальных коротких плеч своими LN- и LE-мотивами соединяются с другими ламининами базальной мембраны и основным компонентом якорных фибрилл коллагеном VII типа [23, 28]. Таким образом, якорные филаменты и якорные фибриллы соединяются напрямую, поддерживая адгезию дермо-эпидермальной базальной мембраны к дермальному внеклеточному матриксу [35–37].

Обращенные к поверхности кератиноцитов карбокси-терминальные глобулярные LG-субдомены α -цепей ламинина содержат сайты связывания рецепторов клеточной поверхности кератиноцитов, таких как интегрины и синдеканы. Таким образом, LG1–3-субдомены α -цепи ламинина-332 связываются с $\alpha 3\beta 1$ -интегринами в участках фокальной адгезии и с $\alpha 6\beta 4$ -интегринами в полудесмосомах, соединяя поверхность базальных кератиноцитов с дермо-эпидермальной базальной мембраной [38–41]. Своими LG4–5-субдоменами $\alpha 3$ -цепь ламинина-332 напрямую соединяется с базальными кератиноцитами, предположительно связываясь с синдеканами-1 и -4 [13, 28, 42].

В результате одновременные взаимодействия комплексов ламинина-332 с интегринами $\alpha 6\beta 4$ и $\alpha 3\beta 1$, а также коллагенами VII и XVII типов прочно связывают эпидермис с подлежащей базальной мембраной и внеклеточным матриксом дермы, обеспечивая устойчивость кожи к механическим воздействиям. В связи с этим ламинин-332 рассматривается как супрамолекулярный мост между базальными кератиноцитами эпидермиса и подлежащей дермой [5].

Коллаген XVII типа

Коллаген XVII типа (также известный как 180 кДа антиген буллезного пемфигоида, BP180 и BPAG2) — трансмембранный белок, который представляет собой гомотример, состоящий из трех идентичных субъединиц, формирующих тройную спираль [43, 44]. Каждая его субъединица представляет собой 180-кДа коллагеновую $\alpha 1$ -(XVII) цепь, которая содержит 1497 аминокислот и включает в себя внутриклеточный аминотерминальный глобулярный домен (эндодомен), состоящий из 466 аминокислот, короткую гидрофобную трансмембранную часть, включающую 23 аминокислоты, и длинный внеклеточный карбокси-терминальный домен (эктодомен), в который входит 1008 аминокислот. Эктодомен коллагена XVII типа содержит 15 коллагеновых (Col) субдоменов (Col1–15), которые состоят из трипептидных повторов Gly-X-Y с очень высоким содержанием пролина в позициях X и Y и чередуются с 16 неколлагеновыми регионами (NC1–16) [45]. Особое значение придается прилегающему к клеточной мембране кератиноцитов неколлагеновому NC16A-домену, который важен для образования тримера коллагена XVII типа и последующего свертывания тройной спирали в направлении аминотерминального конца [46, 47].

Экспрессия коллагена XVII типа обнаружена в коже, слизистой оболочке полости рта, конъюнктиве глаза, эпителиальной базальной мембране роговицы, верхней части пищевода, переходном эпителии мочевого пузыря, головном мозге, сердце и почках [43, 48–51]. Этот белок является основным структурным компонентом полудесмосом — высокоспециализированного мультибелкового комплекса, который обеспечивает крепление базальных эпителиальных клеток к подлежащей базальной мембране в многослойном, псевдомногослойном и переходном эпителии [43, 52]. Помимо участия в формировании полудесмосом коллаген XVII типа регулирует дифференцировку амелобластов и тем самым участвует в развитии зубов.

Для выполнения своих функций коллаген XVII типа взаимодействует с различными белками. В цитоплазматической бляшке полудесмосом внутриклеточный домен коллагена XVII типа связан с внутриклеточным хвостом $\beta 4$ -субъединицы интегрин, антигеном буллезного пемфигоида BP230 и плектином [53, 54]. Эктодомен коллагена XVII типа связан с ламинином-332, принимая тем самым участие в формировании якорных филаментов в светлой пластинке базальной мембраны и поддерживая адгезию базальных кератиноцитов к базальной мембране [55]. Эктодомен действует также как рецептор клеточной поверхности кератиноцитов для белков внеклеточного матрикса [43, 52]. Короткий участок аминокислотной последовательности внутри домена NC16 взаимодействует с прилегающей к клеточной мембране внеклеточной частью стержня $\alpha 6$ -субъединицы интегрин [53].

Таким образом, коллаген XVII типа действует как рецептор клеточной поверхности кератиноцитов и как компонент матрикса, сохраняющий адгезию базальных кератиноцитов к базальной мембране.

Интегрин

$\alpha 6\beta 4$ -интегрин представляет собой трансмембранный гетеродимерный белок, который состоит из мелкой $\alpha 6$ -субъединицы, состоящей из 1130 аминокислотных остатков, и более крупной $\beta 4$ -субъединицы, содержащей

1822 остатка аминокислот [56, 57]. Его экспрессия обнаруживается в различных участках эпителия — в коже, слизистых оболочках мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. Функции $\alpha\beta\beta 4$ -интегрин различны. С одной стороны, он играет роль клеточного рецептора, быстро реагирующего на изменения в локальной среде и осуществляющего передачу через клеточную мембрану сигналов, которые активируют миграцию, пролиферацию или апоптоз, выживание и инвазивное поведение клеток [58]. С другой стороны, он представляет собой важный структурный белок кожи. Предполагается, что ассоциация $\alpha\beta\beta 4$ -интегрин с плектином является иницирующим этапом сборки полудесмосом и придает им стабильность [59]. Кроме того, он участвует в прикреплении базальных кератиноцитов к нижележащей базальной мембране [58, 60].

Карбокси-терминальная внутриклеточная часть $\beta 4$ -субъединицы имеет модульную организацию и содержит две пары доменов типа фибронектина III (фибронектин-III-подобных повторов — FnIII), разделенных соединительным сегментом. Аминокислотная последовательность внутриклеточной части $\beta 4$ -субъединицы содержит сайты связывания с плектином, внутриклеточным доменом коллагена XVII типа, дистонином (аутоантигеном буллезного пемфигоида 230, BP230, BPAG1) [59, 61–64]. Соединение $\beta 4$ -субъединицы интегрин с этими белками обеспечивает сборку полудесмосом.

Внеклеточный домен интегрин $\beta 4$ содержит четыре гомологичных домена, богатых цистеином [65]. Важность этих богатых цистеином доменов, образующих собой tandemные повторы, состоит в их способности образовывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи [65]. Так, внеклеточная часть $\beta 4$ -субъединицы интегрин взаимодействует с $\alpha 6$ -субъединицей. Важным функциональным доменом внеклеточной части $\beta 4$ -субъединицы является расположенный ближе к аминотерминальному концу домен, подобный домену А фактора фон Виллебранда (VWFА-домен). Его значение определяется наличием сайтов, с активацией которых ассоциированы образование базальной мембраны, миграция клеток, связывание лигандов и передача сигналов [11, 66, 67].

$\alpha 6$ -субъединица интегрин состоит из аминотерминального β -пропеллерного домена, бедренного и икроножных доменов-1 и -2 (calf-1 и calf-2), трансмембранного и мелкого внутриклеточного доменов [68, 69]. Во всех интегринных взаимодействиях между α - и β -субъединицами опосредуются аминотерминальным β -пропеллерным доменом α -полипептида [70, 71]. β -пропеллерный домен, который содержит семь консервативных повторов, свернутых в определенной конформации в виде лопастей пропеллера, взаимодействует с $\beta 4$ -субъединицей, образуя сайт связывания ламинина [72].

Собранный $\alpha\beta\beta 4$ -интегрин взаимодействует своими α - и β -субъединицами с коллагеном XVII типа и ламинином-332, который противоположным концом проникает в плотную пластинку базальной мембраны. Таким образом, $\alpha\beta\beta 4$ -интегрин благодаря его взаимодействию с плектином, способствующему закреплению базальных кератиноцитов на базальной мембране, и связыванию внеклеточных аминотерминальных концов α - и β -субъединиц интегрин с ламинином 332 и коллагеном XVII типа принимает участие в обеспечении устойчивости кожи к механическим воздействиям [60].

Раздел 1

Мутации при тяжелом течении пограничного ВБЭ

У больных с пограничным ВБЭ, характеризующимся тяжелым течением, уже при рождении или с первых дней жизни наблюдается распространенное буллезное и эрозивное поражение кожи и слизистых оболочек. Тяжелое течение пограничного врожденного буллезного эпидермолиза, приводящее к смерти больных в младенческом или в раннем детском возрасте, наиболее характерно для тяжелого пограничного ВБЭ, ассоциированного с определенными мутациями генов *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*, кодирующих $\alpha 3$ -, $\beta 3$ -, $\gamma 2$ -цепи ламинина-332. Кроме того, тяжелым состоянием больных и летальным исходом часто характеризуется пограничный ВБЭ с атрезией привратника, который вызывают мутации генов *ITGA6* и *ITGB4*, кодирующих $\alpha 6$ - и $\beta 4$ -субъединицы интегрин. В 2017 г. Т. Masunaga и соавт. отмечали, что все описанные пациенты с мутацией *ITGA6* характеризовались летальным фенотипом, тогда как примерно 40% пациентов с пограничным ВБЭ с атрезией привратника с мутацией *ITGB4* имели несмертельный фенотип, указывая соответственно, что примерно у 60% пациентов заболевание привело к летальному исходу [73]. Тем не менее нельзя исключить возможность тяжелого течения болезни и в случае мутаций гена *COL17A1*, с которыми обычно ассоциируется пограничный врожденный буллезный эпидермолиз средней тяжести. Так, описан умерший на 54-й день жизни ребенок с гомозиготной нонсенс-мутацией с.505C>T (p.Arg169*) гена *COL17A1* [74].

Иммунофлюоресцентные исследования биоптатов кожи пациентов с тяжелым пограничным врожденным буллезным эпидермолизом, приведшим к смерти в младенческом или раннем детском возрасте, демонстрируют полное отсутствие или значительное уменьшение продукции мутантного белка. При тяжелом пограничном врожденном буллезном эпидермолизе у пациентов в зоне дермо-эпидермального соединения отсутствует или значительно уменьшено свечение антител или к одной из цепей ламинина-332 ($\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$), или ко всему тримеру, поскольку в случае полного отсутствия одной из его цепей сборка ламинина-332 может быть невозможной. У больных пограничным ВБЭ с атрезией привратника, умерших в младенческом или раннем детском возрасте, отсутствует или значительно уменьшено свечение антител к $\alpha 6$ - или $\beta 4$ -субъединице интегрин [73, 75, 76].

Причиной тяжелого течения болезни обычно становятся мутации, приводящие к формированию преждевременного стоп-кодона. Это — нонсенс-мутации, делеции и мутации сайта сплайсинга. Полное или почти полное отсутствие экспрессии белка в зоне дермо-эпидермального соединения обусловлено носительством патогенных мутаций в обоих аллелях гена: то есть пациенты с тяжелым течением болезни обычно являются носителями либо гомозиготных, либо компаунд-гетерозиготных мутаций генов *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*, *ITGA6* и *ITGB4*. По данным J. Hammersen и соавт. (2016), обследовавших 75 больных тяжелым пограничным ВБЭ, у 17% пациентов имелись гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации гена *LAMA3*, 59% пациентов были носителями этих мутаций в обоих аллелях гена *LAMB3*, а 12% пациентов имели гомозиготные мутации гена *LAMC2* (у остальных пациентов мутацию не удалось определить) [77].

У пациентов с тяжелым течением пограничного ВБЭ с атрезией привратника, умерших в младенческом или раннем детском возрасте, также наиболее часто определялись мутации с формированием преждевременного стоп-кодона в обоих аллелях генов *ITGA6* и *ITGB4* либо в гомозиготном, либо в компаунд-гетерозиготном состоянии [78]. Исследования, проведенные N. Dang и соавт. (2008), показали, что у 78,6% умерших пациентов с пограничным ВБЭ с атрезией привратника, вызванным мутациями *ITGB4*, имелись мутации с образованием преждевременного стоп-кодона по крайней мере в одном аллеле [75].

Наиболее очевидной причиной развития тяжелых клинических проявлений пограничного ВБЭ является утрата укороченным в результате мутации полипептидом важных участков аминокислотной последовательности. В $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепях ламинина такими участками являются короткие аминокислотные последовательности в карбокси-терминальных участках стержневого домена I/II, инициирующие сборку $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепей в тримерный белок ламинин-332. Их отсутствие в мутантной цепи вследствие ее укорочения ассоциируется с полным или практически полным отсутствием ламинина-332 в зоне дермо-эпидермального соединения.

Тяжелыми были проявления болезни, вызванной мутациями *LAMA3*, *LAMB3* или *LAMC2*, приведшими к значительному укорочению соответствующей полипептидной цепи за счет полной или частичной утраты стержневого домена I/II. Так, продолжительность жизни пациентов с нонсенс-мутацией E281X (841G>T) и делецией 300delG в гене *LAMA3*, следствием которых стало укорочение стержневого домена I/II $\alpha 3$ -цепи, составила 6 и 18 месяцев соответственно [79, 80].

Значительное сокращение продолжительности жизни, исчислявшейся неделями или месяцами, зафиксировано в случае утраты $\beta 3$ -цепью своего стержневого домена вследствие гомозиготных и компаунд-гетерозиготных мутаций 1760delC, Q936X, 1929delCA/W610X гена *LAMB3* [81–83], Q186X/R349X, Q908X, 1899delGC, Q896X/764–10T>G в гене *LAMC2* [84, 85]. Даже если мутации с образованием преждевременного стоп-кодона расположены в последних двух экзонах гена *LAMC2* и приводят к незначительному укорочению $\gamma 2$ -цепи, утрата коротких последовательностей, критичных для формирования трехцепочечной спиральной структуры стержневого домена I/II ламинина-332, может сделать последствия таких мутаций очень тяжелыми [21, 86]. Примером является гомозиготная делеция c.3235delA в экзоне 22 гена *LAMC2* у пациента с тяжелым пограничным ВБЭ, который умер в возрасте 1 месяца от септического шока вследствие генерализованной инфекции [86].

Неожиданной особенностью тяжелого пограничного ВБЭ, вызванного гомозиготной мутацией R635X гена *LAMB3*, была названа в 2,3 раза большая средняя продолжительность жизни больных, составившая 10,8 месяца, по сравнению с 4,6 месяца жизни других больных тяжелым пограничным ВБЭ [77]. Максимальная продолжительность жизни у больных с мутацией R635X, наблюдавшихся С. Mühle и соавт. (2005), составляла лишь 30 месяцев [79].

Другим важным участком ламинина-332, генетически обусловленные изменения которого ассоциируются с тяжелым пограничным ВБЭ и смертельным исходом в младенческом возрасте, являются глобулярные суб-

домены (LG1–5) $\alpha 3$ -цепи, которые связываются с белками кератиноцитов, чем способствуют дермо-эпидермальной адгезии. Например, следствием выявленной у пациента с тяжелым пограничным ВБЭ, умершего в возрасте 8 месяцев, гомозиготной нонсенс-мутации p.R782X (с.2344C→T) в экзоне 19 гена *LAMA3* стал синтез укороченной $\alpha 3$ -цепи, в которой отсутствуют глобулярные LG-субдомены, содержащие сайты связывания интегрин и протеогликанов клеточной поверхности кератиноцитов [27, 86, 87].

Влиянием на LG3-субдомен $\alpha 3$ -цепи ламинина обусловлено патогенное значение нонсенс-мутации K1299X, выявленной у пациента с тяжелым пограничным ВБЭ, умершего в возрасте 6 месяцев [79]. Предполагается, что заряженные, особенно основные, аминокислотные остатки, такие как лизин в позиции 1299, участвуют в установлении связей между глобулярным LG-доменом $\alpha 3$ -цепи ламинина и интегринами или гепариноподобными рецепторами клеточной поверхности кератиноцитов [88]. Поэтому изменения именно в этом участке молекулы способны значительно уменьшить дермо-эпидермальную адгезию.

Утрата важных сайтов связывания в результате укорочения полипептидной цепи является причиной тяжелого течения пограничного врожденного буллезного эпидермолиза с атрезией привратника, вызванного мутациями генов *ITGA6* и *ITGB4*. В возрасте 23 дней вследствие мультиорганной недостаточности умер пациент с гомозиготной делецией одного основания 791delC в гене *ITGA6*, в результате которой были утрачены большая часть внеклеточного домена и полностью — трансмембранный и внутриклеточный домены $\alpha 6$ -субъединицы интегрина [89]. Смерть пациента с компаунд-гетерозиготной мутацией p.C738X/c.4791delCA гена *ITGB4* наступила в возрасте 3 месяцев [78]. Следствием делеции c.4791delCA стала потеря последних 278 аминокислот полипептидной цепи внеклеточного домена, которые связываются с антигеном буллезного пемфигоида BP180 [90]. В результате другой мутации — p.C738X полностью утрачивается его внутриклеточный домен $\beta 4$ -субъединицы интегрина, что могло повлиять на сборку полудесмосомы [91].

Несмотря на то что в случае мутаций, приводящих к образованию преждевременного стоп-кодона, можно прогнозировать синтез белка, хотя и укороченного, существуют механизмы, обеспечивающие полное отсутствие экспрессии мутантного белка. Наличие преждевременных стоп-кодонов ассоциируется с ускоренным распадом синтезирующихся аномальных транскриптов РНК и отсутствием экспрессии соответствующего полипептида [92]. Предполагается, что уменьшение уровня транскрипта мРНК обусловлено нестабильностью мутантной пре-мРНК из-за нарушений процессинга транскрипта [93]. Поэтому мутации с образованием преждевременных стоп-кодонов могут привести к значительному уменьшению уровня соответствующего транскрипта мРНК из-за нонсенс-опосредованного распада мРНК [94, 95]. Соответственно, полное отсутствие экспрессии ламинина-332 или $\alpha 6\beta 4$ -интегрин у пациентов с тяжелым течением пограничного ВБЭ, вызванного мутациями с образованием преждевременных стоп-кодонов, может быть обусловлено быстрым распадом мутантной мРНК [79, 96, 97].

Распадом мутантной мРНК, приводящим к полному отсутствию экспрессии белка, был объяснен

выраженный патологический эффект гомозиготных мутаций с.566+3_+6delAAGT в гене *ITGB4* у пациентки, умершей в возрасте 5 недель от сепсиса, и с.388-5T>G в гене *ITGA6* у пациента, умершего в возрасте 3 месяцев от осложнений болезни [76]. Выраженное уменьшение уровня транскриптов мРНК, которые образовывались за счет активации скрытых сайтов сплайсинга со сдвигом рамки считывания, было отмечено у ребенка с гомозиготной мутацией сайта сплайсинга 3793+1G>A гена *ITGB4*. Смерть ребенка наступила в возрасте 1 месяца [98, 99].

Известны другие внутриклеточные факторы, которые препятствуют появлению мутантного белка в зоне дермо-эпидермального соединения. Поскольку сборка тримера ламинина считается необходимым условием для его внутриклеточной транслокации в аппарат Гольджи, дальнейшего созревания белка и его секреции из кератиноцита, предполагается, что в результате мутаций, нарушающих процесс сборки тримера, функциональный ламинин-332 не может появиться в зоне дермо-эпидермального соединения [100].

Другим фактором, препятствующим появлению мутантного белка в зоне дермо-эпидермального соединения, является его деградация внутри кератиноцита, поскольку белки, структура которых отличается значительными нарушениями, могут подвергнуться внутриклеточному протеолизу. Это стало одним из возможных объяснений биологического эффекта сложной перестройки R223X/Ex11_Ex18dup гена *LAMC2*, которая была обнаружена в состоянии компаунд-гетерозиготности с нонсенс-мутацией R223X (784C→T) у пациентки с тяжелым пограничным ВБЭ, умершей в возрасте 4 недель [85]. Мутация R223X/Ex11_Ex18dup представляет собой крупную дупликацию, при которой происходит вставка области кДНК, соответствующей экзонам 11–18 гена *LAMC2*, в рамку считывания между экзонами 6 и 7. Было обнаружено, что из-за дупликации фрагмента, кодирующего экзонами 11–18, кератиноциты пациентки экспрессируют, хотя и в незначительном количестве, крупный аномальный транскрипт мРНК *LAMC2* на 1286 нуклеотидов длиннее, чем аналог дикого типа. Предполагается, что этот транскрипт синтезирует γ 2-цепь, удлинённую на 429 аминокислот, соответствующих части домена I, всему домену II и части домена III, вставленным в глобулярный домен IV. Тем самым эта крупная дупликационная мутация серьезно нарушает структурную организацию короткого плеча γ 2-цепи, что приводит к внутриклеточной протеолитической деградации белка. Не исключается также, что аномальный полипептид не будет синтезироваться из-за распада мРНК [85].

Внутриклеточный распад синтезированных мутантных субъединиц интегрин, у которых в результате мутации изменилась структура важных участков аминокислотной последовательности, может быть объяснением тяжелого течения пограничного врожденного буллезного эпидермолиза с атрезией привратника. Внутриклеточным протеолизом было объяснено отсутствие экспрессии α 6-субъединицы интегрин у пациентки с мутацией с.387G>T/с.2506-1G>C, умершей в возрасте 96 дней из-за синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, и пациента с мутацией S47L (р.Ser47Leu; 286C>T), умершего на 26-й день жизни, в гене *ITGA6* [73, 101]. Несмотря на то что мутантный белок был синтезирован, в результате мутаций проис-

ходило aberrантное свертывание полипептида с выраженными изменениями структуры β -пропеллерного домена α 6-субъединицы интегрин. Предполагается, что с такими aberrантно свернутыми полипептидами связываются шапероны, что обеспечивает их быструю протеолитическую деградацию внутриклеточными протеазами [73].

При пограничном ВБЭ с атрезией привратника летальный исход в младенческом или раннем детском возрасте может наступить даже в случае миссенс-мутаций, сопровождающихся продукцией полномерного мутантного белка. Миссенс-мутации гена *ITGB4* обнаруживались в 22% случаев пограничного ВБЭ с атрезией привратника с летальным исходом, причем 9% пациентов были компаунд-гетерозиготными носителями двух миссенс-мутаций, но лишь одна миссенс-мутация была описана в гене *ITGA6* [73, 101]. По данным N. Dang и соавт. (2008), анализировавших характер мутаций гена *ITGB4* у умерших больных с пограничным ВБЭ с атрезией привратника, у 14,3% из них были обнаружены миссенс-мутации в обоих аллелях гена, а в 7,1% случаев — делеции с сохранением рамки считывания [75].

Предполагается, что тяжесть состояния пациентов с пограничным ВБЭ с атрезией привратника определяется положением миссенс-мутации в нуклеотидной последовательности гена *ITGB4* [75]. Могут также иметь значение свойства заменяемой аминокислоты. Так, летальный исход наблюдался у пациентов с миссенс-мутациями р.C61Y, р.C245Y, р.R252C, р.G273D в гене *ITGB4*. Все эти мутации изменяют высококонсервативные области β 4-субъединицы интегрин и приводят к утрате лигандсвязывающих свойств синтезированного белка [97]. Это становится причиной тяжелого течения болезни. Так, пациентка с комбинацией миссенс-мутации и дупликации р.G273D/с.3903dupC умерла в возрасте 2 дней [75]. Полной утратой сайтов связывания лигандов β 4-субъединицы интегрин объясняют патогенные свойства комбинации миссенс-мутаций р.D131Y/р.G273D гена *ITGB4*, выявленных в состоянии компаунд-гетерозиготности у пациента, смерть которого наступила в 2-месячном возрасте [97].

Кроме того, многие из миссенс-мутаций с выраженным патогенным эффектом либо заменяют цистеин на другую аминокислоту, либо заменяют любую аминокислоту на цистеин. Появление серосодержащего цистеина на месте аргинина в результате миссенс-мутации р.R252C изменило структуру дисульфидных связей β 4-интегрин, в образовании которых цистеин принимает участие, и тем самым привело к изменению структуры полипептида и потере лиганд-связывающей способности β 4-интегрин у пациентки с комбинацией миссенс-мутации и делеции с нарушением рамки считывания р.R252C/с.658delC, умершей в возрасте 147 дней [75]. С заменой остатков цистеина связывают тяжелые последствия пограничного ВБЭ с атрезией привратника, вызванного гомозиготными миссенс-мутациями р.C61Y/р.C61Y и р.C245Y/р.C61Y, так как утрата цистеина препятствует образованию физиологических внутриклеточных или межклеточных дисульфидных связей и тем самым может изменить конформацию и/или аффинность связывания лиганда с внеклеточным доменом β 4-субъединицы интегрин [78, 97, 102].

Таким образом, миссенс-мутации будут определять летальный фенотип пациентов с пограничным

врожденным буллезным эпидермолизом с атрезией привратника, приводя к синтезу субъединиц интегрина, которые из-за замены аминокислоты значительно изменяют свою структуру и теряют способность выполнять свои функции [97].

Раздел 2

Пограничный ВБЭ средней тяжести, вызванный мутациями, ассоциирующимися с тяжелым пограничным ВБЭ

Несмотря на то что мутации, приводящие к образованию преждевременных стоп-кодонов, ассоциируются с тяжелым течением пограничного врожденного буллезного эпидермолиза и смертью пациентов в младенческом или раннем детском возрасте, известны случаи, когда такие мутации обнаруживались у пациентов с пограничным врожденным буллезным эпидермолизом средней тяжести или при тяжелом течении пограничного ВБЭ с атрезией привратника. Например, в одной семье у двух больных с клиническими проявлениями пограничного ВБЭ средней тяжести — старшей сестры и младшего брата, была обнаружена комбинация мутаций R635X/1438del5, приводящих к образованию преждевременного стоп-кодона [103].

Отмечена также возможность значительного улучшения первоначально тяжелого состояния больных врожденным буллезным эпидермолизом со временем. В 7-летнем возрасте была обследована пациентка, у которой пузыри и обширные эрозии стали возникать вскоре после рождения в местах трения, в первые месяцы жизни появились поражение слизистой оболочки полости рта, изъязвления роговицы, изъязвления зубной эмали и ониходистрофия, а к 9 месяцам были утрачены ногти [104]. В гене *LAMB3* пациентки была выявлена комбинация мутаций R635X/1587delAG, каждая из которых привела к образованию преждевременного стоп-кодона. Обследование, проведенное вскоре после рождения ребенка, показало, что мутантная мРНК β3-цепи ламинина подвергалась быстрому распаду. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата кожи было уменьшено свечение антител к β3- и γ2-цепям ламинина, а также ко всей молекуле ламинина-332. Тем не менее на протяжении первых лет жизни ребенка склонность к образованию пузырей на коже постепенно уменьшалась, и к 4 годам чувствительность кожи ребенка к механическим воздействиям значительно уменьшилась, а интенсивность свечения антител к ламинину-332 и его цепям заметно увеличилась, хотя оно и не стало сплошным.

Объяснением улучшения состояния пациентки с комбинацией мутаций, приводящих к образованию стоп-кодона, стал синтез укороченной мРНК, которая содержала не только делецию двух пар оснований 1587delAG, но и полную делецию экзона 14 (379 п.н.), в котором образовался преждевременный стоп-кодон, из-за пропуска этого экзона при считывании. Это восстанавливало рамку считывания, делало транскрипт стабильным и приводило к синтезу и секреции β3-цепи, укороченной на 127 аминокислот доменов II и III. Отсутствие этих аминокислотных остатков не нарушало способность мутантной β3-цепи включаться в гетеротримеры ламинина-332, который секретировался в зону базальной мембраны кожи [104].

Делеция 1587delAG гена *LAMB3* была выявлена в гомозиготном состоянии у 15-летнего пациента с легким

течением пограничного врожденного буллезного эпидермолиза, которое было объяснено тем же механизмом — пропуском экзона, несущего преждевременный стоп-кодон, при считывании генетической информации [85].

Пропуск экзона, несущего преждевременный стоп-кодон, при считывании возможен также при нонсенс-мутациях [105]. У двух братьев, обследованных в возрасте 32 и 39 лет, клиническая картина заболевания соответствовала пограничному врожденному эпидермолизу средней тяжести. У них отмечалось распространенное поражение кожи, представленное участками атрофии, рядом с которыми располагались эрозии и геморрагические корки, на некоторых участках — интактные пузыри. У обоих братьев были выявлены экзотропно растущие опухоли [106]. При обследовании была обнаружена продукция транскрипта с пропуском несущего нонсенс-мутацию Q834X экзона 17 гена *LAMB3* и с сохранением рамки считывания, хотя экспрессия белка не была обнаружена. Ожидается, что укороченные белки, кодируемые этим транскриптом, будут лишены важных доменов, участвующих в прикреплении к клеточному матриксу, но все же могут поддерживать адгезию, тем самым уменьшая тяжесть буллезного поражения кожи. Несоответствие между клинической картиной заболевания средней степени тяжести и полным отсутствием свечения антител к β3-цепи было объяснено потерей эпитопов, с которыми связывается иммунофлюоресцентная метка на β3-цепи, вызванной мутацией, но не с отсутствием β3-цепи [105].

Причиной частичного восстановления экспрессии транскриптов мРНК, содержащих нонсенс-мутации или другие мутации со сдвигом рамки считывания, считается существование альтернативных механизмов контроля сплайсинга, в результате чего происходит aberrантный сплайсинг мРНК, приводящий к пропуску мутантного экзона или экзона, содержащего преждевременный стоп-кодон, с сохранением рамки считывания [105]. Хотя точная основа пропуска мутантного экзона при считывании полностью неизвестна, считается, что действует механизм, который распознает преждевременный стоп-кодон путем сканирования рамки считывания мРНК-предшественника рибосомоподобными молекулами в ядре перед сплайсингом мРНК [93, 107]. Это указывает на необходимость осторожности при интерпретации корреляций генотипа/фенотипа в отношении мутаций ламинина-332 и прогнозируемого клинического исхода заболевания [103].

В случае мутаций сайта сплайсинга возможен другой механизм, восстанавливающий продукцию белка. Описан 14-летний юноша с пограничным врожденным буллезным эпидермолизом с атрезией привратника, у которого при рождении отмечалось генерализованное пузырное поражение кожи, но со временем склонность к образованию пузырей на месте механических воздействий значительно уменьшилась, и к 14 годам для того, чтобы вызвать образование пузырей, требовалось длительное растирание кожи [108]. У пациента были выявлены в состоянии компаунд-гетерозиготности две мутации сайта сплайсинга гена *ITGB4* — 3986-19T>A/3802+1G>A. Было показано, что часть мРНК β4-субъединицы интегрина, транскрибирующаяся на мутантном аллеле, избегала некорректного сплайсинга, в связи с чем продуцировался дикий тип мРНК, чем и было объяснено улучшение состояния пациента с возрастом [108].

Раздел 3

Пограничный ВБЭ среднетяжелого течения

На основании результатов обследования пациентов с пограничным врожденным буллезным эпидермолизом, переживших младенческий и ранний детский возраст, в котором умирают пациенты с наиболее тяжелым течением болезни, были охарактеризованы мутации, которые ассоциированы с менее тяжелым течением пограничного врожденного буллезного эпидермолиза. У больных в возрасте 3 лет и старше обычно диагностируется пограничный врожденный буллезный эпидермолиз средней тяжести, реже — другие формы заболевания, в частности пограничный ВБЭ с атрезией привратника.

Пограничный ВБЭ средней тяжести обычно вызывается гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями генов *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* и *COL17A1*. Отмечается частое появление пузырей и эрозий, которые легко возникают на коже и иногда — на слизистых оболочках после незначительных травм. Высыпания обычно генерализованные. Продолжительность жизни таких больных чаще всего не уменьшается. В связи с этим отчетливо проявляются клинические признаки, характеризующие длительное течение пограничного врожденного буллезного эпидермолиза. Повторяющееся появление пузырей и эрозий, особенно в местах, наиболее подверженных механическим воздействиям, приводит к развитию атрофических и рубцовых изменений кожи, влияющих на состояние придатков кожи. В случае локализации пузырьно-эрозивного поражения кожи в местах роста волос у пациентов может развиваться нерубцовая или рубцовая алопеция волосистой части головы, подмышечных и паховой областей. Часто развивается ониходистрофия, которая может привести к полной потере ногтей. Возможно появление милиумов. Проявляются дистрофические изменения зубов, кариес, со временем зубы могут быть утрачены. Поражение придатков кожи и зубов наблюдается также и у взрослых пациентов с пограничным ВБЭ с атрезией привратника, ассоциирующимся с мутациями генов $\alpha 6$ - и $\beta 4$ -субъединиц интегрина (*ITGA6* и *ITGB4*). Эти пациенты отличаются возможным развитием атрезии привратника и мочевыводящих путей. Однако атрезия привратника может отсутствовать, что затрудняет диагностику различных клинических форм пограничного врожденного буллезного эпидермолиза.

Результаты иммунофлуоресцентных исследований биоптатов кожи пациентов указывают, что пограничный ВБЭ средней тяжести, вызванный мутациями генов *LAMA3*, *LAMB3* и *LAMC2*, характеризуется наличием депозитов ламинина-332 в зоне дермо-эпидермального соединения, хотя и в меньшем количестве по сравнению с кожей здорового человека. Однако мутации гена *COL17A1* у пациентов с этим же заболеванием могут сопровождаться как уменьшением экспрессии коллагена XVII типа, так и полным отсутствием белка, обычно не приводя при этом к летальному исходу. В несмертельных случаях пограничного ВБЭ с атрезией привратника обычно выявляется ослабленное свечение антител к $\beta 4$ - или $\alpha 6$ -субъединицам интегрина в биоптатах кожи [97].

Соответственно, мутации генов *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* и *ITGB4* характеризуются у пациентов с пограничным ВБЭ в возрасте 3 лет и старше сохранением способности синтеза мутантного белка. В связи с этим

обычно выявляются миссенс-мутации и мутации сайта сплайсинга. Выявление мутации, приводящей к образованию преждевременного стоп-кодона, тоже возможно, но она обычно присутствует в компаунд-гетерозиготном состоянии в комбинации с мутацией, допускающей синтез белка [75, 97]. В случае пограничного ВБЭ средней тяжести, обусловленного полным отсутствием экспрессии коллагена XVII типа, могут также выявляться гомозиготные и гетерозиготные мутации гена *COL17A1*, приводящие к образованию преждевременного стоп-кодона. Это подтверждается результатами обследования пациентов.

Наличие в составе компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *LAMB3* миссенс-мутации обусловило синтез мутантного белка и развитие пограничного ВБЭ средней тяжести у пациентов, у которых мутация на другом аллеле привела к образованию преждевременного стоп-кодона [109, 110]. Характером изменений мутантного белка определяется степень тяжести болезни. Так, у 75-летней пациентки с проявлениями пограничного ВБЭ средней тяжести, вызванного компаунд-гетерозиготной мутацией R635X/T350P гена *LAMB3*, синтезировалась полноразмерная $\beta 3$ -цепь, несущая замену T350P [110]. Миссенс-мутация T350P, расположенная в экзоне 10, представляет собой замену остатка треонина на остаток пролина в домене III/V короткого плеча $\beta 3$ -цепи. Предполагается, что появление остатка пролина в этой части молекулы приводит к конформационному изменению короткого плеча $\beta 3$ -цепи, уменьшая способность белка выполнять свою функцию [110]. Другая точечная замена — E210K (628G>A) в экзоне 7 гена *LAMB3* в комбинации с нонсенс-мутацией 123C>T в экзоне 3 была обнаружена у трех больных пограничным ВБЭ средней тяжести, являющихся членами одной семьи, каждый из которых на момент обследования был старше 30 лет. Мутация E210K (628G>A) представляет собой замену кодона глутаминовой кислоты (GAG) на кодон лизина (AAG) и приводит к изменениям в глобулярном аминотерминальном домене VI $\beta 3$ -цепи. Несмотря на расположение точечной мутации E210K в консенсусной последовательности сайта сплайсинга, признаков аномального сплайсинга экзона 7 выявлено не было. Предполагается, что патогенетическое значение миссенс-мутации E210K в данном случае обусловлено несколькими факторами. Так как отрицательно заряженная глутаминовая кислота заменяется на положительно заряженный остаток лизина, происходит значимое изменение полярности полипептида. Кроме того, предполагается, что домен VI $\beta 3$ -цепи играет важную роль в сборке молекул ламинина и может быть важен для ассоциации ламинина-332 с другими белками во внеклеточном матриксе. Таким образом, вызванные мутацией изменения домена VI $\beta 3$ -цепи способствуют нарушению структурной целостности дермально-эпидермального соединения и взаимодействий ламинина-332 с другими макромолекулами зоны базальной мембраны [109].

Серьезные изменения структуры синтезированного белка, нарушающие его функционирование, стали причиной развития пограничного ВБЭ средней тяжести у пациентов, у которых имелась миссенс-мутация. Гомозиготная миссенс-мутация S265C в экзоне 11 гена *COL17A1* была обнаружена у 29-летней пациентки с пограничным ВБЭ средней тяжести. Мутация S265C приводит к замене серина на цистеин в положении 265

в высококонсервативной области внутриклеточного домена коллагена XVII типа. Поскольку остатки цистеина могут образовывать дисульфидные связи, которые являются важным стабилизирующим фактором при свертывании белка, замена серина на цистеин может изменить конформацию коллагена XVII типа и, следовательно, его функционирование. Хотя эта мутация локализована во внутриклеточном домене белка, отсутствие свечения моноклонального антитела к внеклеточному домену указывает на то, что ее патогенный эффект обусловлен отсутствием внеклеточного домена в коже пациентки. Предполагается, что эта миссенс-мутация препятствует правильному размещению белка в клеточной мембране. Остающийся внутри клетки мутантный белок, по-видимому, нестабилен и, вероятно, быстро разрушается [111].

У 50-летней женщины пограничный ВБЭ средней тяжести был вызван комбинацией миссенс-мутации G627V и вставки 3514ins25. Миссенс-мутация G627V представляет собой замену глицина на валин внутри внеклеточного коллагенового региона коллагена XVII типа, характеризующегося 25 повторами Gly-Хаа-Хаа [112]. Следствием нарушения непрерывности последовательности повторов Gly-Хаа-Хаа является повышение чувствительности к действию протеаз и быстрое разрушение белка протеазами. При обследовании членов семьи отмечено также, что у двух детей пациентки с компаунд-гетерозиготной мутацией G627V/3514ins25 не было поражения кожи, но имелись выраженная гипоплазия эмали зубов и ямки на эмали [112].

Мутации сайта сплайсинга у пациентов с пограничным ВБЭ средней тяжести характеризуются активацией скрытых сайтов сплайсинга и синтезом одного или нескольких транскриптов мРНК. Часть транскриптов может содержать преждевременный стоп-кодон и быстро разрушаться, но возможен также синтез укороченных транскриптов, позволяющих синтезировать укороченный мутантный белок, способный отчасти выполнять свои функции.

Способность как минимум одного из транскриптов обеспечивать синтез мутантного белка, который может встраиваться в тример и поддерживать адгезию, хотя и менее выраженную по сравнению со здоровыми людьми, определяет степень тяжести пограничного ВБЭ с мутациями сайта сплайсинга. Так, у 7-летнего пациента с пограничным ВБЭ средней тяжести, сопровождавшимся уменьшением экспрессии γ 2-цепи ламинина-332 в коже, была выявлена компаунд-гетерозиготная мутация 3511insA/522-1G→A гена *LAMC2* [113]. Наличие депозитов ламинина-332 в зоне дермо-эпидермального соединения этого пациента было объяснено последствиями мутации сайта сплайсинга 522-1G>A. Она влияет на акцепторный сайт сплайсинга интрона 3, нарушая корректный сплайсинг пре-мРНК *LAMC2*, в результате чего образуются два мутантных транскрипта. Один из транскриптов продуцировался с пропуском экзона 4 при считывании генетической информации, что сопровождалось сохранением рамки считывания и обеспечило синтез γ 2-цепи, в котором отсутствовали 33 аминокислоты в аминокислотном домене V. Экспериментально было показано, что γ 2-цепь в отсутствие подобных эпидермальному фактору роста повторов 2 и 3 домена V не лишается способности встраиваться в тример ламинина-332, который остается способен выделяться клетками и откладываться в зоне

дермо-эпидермальной мембраны [114]. Проявления болезни были обусловлены при этом уменьшением адгезивных свойств этой молекулы [113].

У 69-летней пациентки с пограничным ВБЭ средней тяжести, вызванным гомозиготной мутацией донорского сайта сплайсинга 4261+1G>C в экзоне 52 гена *COL17A1*, степень тяжести болезни была обусловлена синтезом среди множества других вариантов мРНК мутантных транскриптов, содержащих делеции различной длины, в том числе с сохранением рамки считывания, что позволяло синтезировать мутантный укороченный белок [115]. Экспрессия коллагена XVII типа в ее коже была уменьшена [115]. Синтез измененного транскрипта мРНК, несущего делецию с сохранением рамки считывания, позволил предположить присутствие мутантного коллагена XVII типа в коже больных пограничным врожденным буллезным эпидермолизом средней тяжести, вызванным гомозиготной мутацией донорского сайта сплайсинга IVS51+1G>A в интроне 51 гена *COL17A1* [116]. Вследствие мутации IVS51+1G>A синтезирующийся коллаген XVII типа утрачивает часть повторов Gly-X-Y в пределах карбокси-терминального домена, что дестабилизирует белок, так как в этом участке утрачивается способность к образованию коллагеноподобной тройной спирали. Тем не менее у 22-летней пациентки с компаунд-гетерозиготной мутацией 3053-1G→C/3871+1G→C в гене *COL17A1*, которая стала причиной развития пограничного ВБЭ средней тяжести, коллаген XVII типа в зоне дермо-эпидермального соединения не был обнаружен, несмотря на синтез множества aberrантных транскриптов мРНК, среди которых присутствовали как транскрипты с нарушением рамки считывания, содержащие преждевременный стоп-кодон, так и мутантные транскрипты, сохранявшие рамку считывания [117].

Полным отсутствием коллагена XVII типа в коже больных пограничным ВБЭ средней тяжести характеризовались также гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации, сопровождавшиеся образованием преждевременного стоп-кодона.

Различным было влияние на синтез белка коллагена XVII типа нонсенс-мутаций гена *COL17A1*, что определялось локализацией мутации. Так, пограничный ВБЭ средней тяжести у 18-летней девушки с гомозиготной нонсенс-мутацией Q1016X (замена 3151C>T) в экзоне 45 гена *COL17A1* сопровождался ослабленным свечением антител к коллагену XVII типа короткими отрезками в зоне дермо-эпидермального соединения, что указывало на присутствие белка [118]. С другой стороны, проявления пограничного ВБЭ средней тяжести у 9-летней девочки с гомозиготной мутацией R1226X (замена 3781C>T) в экзоне 51 гена *COL17A1* характеризовались полным отсутствием свечения антител к коллагену XVII типа [118]. У 75-летнего мужчины и 45-летней женщины с пограничным ВБЭ средней тяжести, вызванным компаунд-гетерозиготными мутациями R1226X/4424-5insC и R1226X/1706delA в гене *COL17A1*, в биоптатах кожи также полностью отсутствовало свечение антител к коллагену XVII типа [119, 120]. Объяснением этих различий между нонсенс-мутациями Q1016X и R1226X стала их локализация. Преждевременный стоп-кодон в случае мутации Q1016X прерывает синтез белка в неколлагеновом домене белка, а мутация R1226X — в коллагеновом. Предполагается, что мутантный полипептид в случае мутаций в неколлагеновом домене

более стабилен [118]. У пациентки с мутацией R1226X мутация привела к изменениям в коллагеновом домене, а свечение антител к коллагену XVII типа полностью отсутствовало [118].

Несмотря на то что продолжительность жизни у пациентов с пограничным ВБЭ средней тяжести может быть нормальной, и описаны пожилые пациенты с этим заболеванием, вероятность смерти таких больных в молодом возрасте все же существует. В возрасте 23 лет умерла пациентка с пограничным ВБЭ, у которой была выявлена гомозиготная мутация сайта сплайсинга 1184-1G>A гена *LAMC2* [121]. Мутация 1184-1G>A располагается на границе интрона 8 и экзона 9 гена *LAMC2* и изменяет нормальную последовательность 3' акцепторного сайта сплайсинга (AG), что приводит к абберрантному сплайсингу экзона 9. Было показано, что эта мутация приводит к делеции 219 пар нуклеотидов с сохранением рамки считывания транскрипта мРНК, а в итоге — к укорочению короткого плеча γ 2-цепи на 73 аминокислоты в пределах ее субдоменов III и IV [121]. Предполагается, что укороченный полипептид синтезируется в нормальном количестве, поскольку эта мутация не приводит к образованию преждевременного стоп-кодона. Так как у этой пациентки домены I и II γ 2-цепи не изменены, синтезирующийся укороченный γ 2-полипептид остается способен встраиваться вместе с α 3- и β 3-цепями в гетеротример. Тем не менее вследствие мутации 1184-1G>A из последовательности γ 2-цепи в домене III удалены EGF-подобный повтор 1 и половина EGF-повтора 2, а также 26 аминокислотных остатков из глобулярного домена IV, содержащие участки связывания нидогена — белка, который может связывать ламинин с коллагеном IV типа и перлеканом. Это может нарушать адгезивную функцию γ 2-цепи ламинина. Другое возможное последствие мутации может быть связано с особенностями внеклеточного процессинга короткого плеча γ 2-цепи ламинина. Удаленный в результате мутации 1184-1G>A сегмент аминокислот граничит с участком протеолитического расщепления, находящимся всего на 6 аминокислотных остатков дальше от утраченного сегмента аминокислотной последовательности. Таким образом, удаление прилегающего региона γ 2-цепи может мешать протеолитическому расщеплению и, следовательно, уменьшать адгезию якорных филаментов к молекулам матрикса базальной мембраны или ассоциированных с кератиноцитами интегринов, тем самым обуславливая развитие проявлений болезни [121].

Поражение кожи, клинически соответствующее пограничному ВБЭ средней тяжести, может быть проявлением пограничного ВБЭ, вызванного мутациями гена *ITGB4*, что должно соответствовать пограничному ВБЭ с атрезией привратника. Описаны 2 пациента — 7-летний мальчик и мужчина в возрасте 68 лет с типичными проявлениями пограничного ВБЭ средней тяжести уже при рождении, тем более что атрезии привратника у них не было [122, 123]. Однако 68-летнего пациента, начиная с 12 лет, беспокоили проявления рецидивирующего стеноза уретры, а при иммунофлюоресцентном исследовании биоптата кожи было выявлено значительное уменьшение свечения антител к α 6- и β 4-субъединицам интегрин. Выраженное поражение мочевыводящих путей было отмечено у 7-летнего пациента. Генетические исследования выявили у них в гене *ITGB4* гомозиготную миссенс-мутацию G931D и компаунд-гетерозиготную

мутацию p.P200R (с.599C>G)/с.3793+1G>A. Это позволило установить обоим пациентам диагноз пограничный ВБЭ без атрезии привратника [122, 123].

Раздел 4

Пограничный ВБЭ легкого течения

Легким является поражение кожи у пациентов с пограничным врожденным буллезным эпидермолизом, если высыпания локализованы на ограниченных участках кожи. Это характерно для локализованного пограничного ВБЭ. Тем не менее генерализованное поражение кожи у пациента с пограничным ВБЭ также может рассматриваться как легкое, если индуцированное травмой появление пузырей происходит редко. В таких случаях может потребоваться значительное механическое воздействие на кожу, чтобы индуцировать появление буллезных высыпаний.

Поражение кожи у пациентов с легким течением болезни может манифестировать сразу после рождения, но при пограничном ВБЭ с поздним началом дебют заболевания происходит соответственно в более позднем возрасте. Легкое течение болезни не исключает развития иных поражений. У пациентов могут отмечаться атрофические рубцы, гиперпигментация, ониходистрофия, алопеция, аномалии зубов, но их наличие не является обязательным [124, 125]. Легкое поражение кожи при пограничном ВБЭ может сопровождаться поражением других органов, в том числе тяжелым. Так, при пограничном ВБЭ с атрезией привратника в клинической картине может преобладать поражение мочевыводящих путей. При этом ни поражение мочевыводящих путей, ни атрезия привратника [76, 126] не являются обязательным проявлением пограничного ВБЭ с атрезией привратника [126]. Задержки роста и развития пациентов обычно не наблюдается [124, 125]. Течение пограничного врожденного буллезного эпидермолиза может быть легким с самого начала болезни [125], однако в ряде случаев заболевание манифестирует тяжелым поражением кожи, которое в последующем становится более легким [124].

Генетические изменения при легком течении пограничного ВБЭ состоят в том, что по крайней мере одна из двух мутаций на обоих аллелях допускает синтез мутантного белка, хотя способность его выполнять свои функции уменьшена. Поэтому иммунофлюоресцентные исследования биоптатов кожи пациентов с легкими проявлениями пограничного ВБЭ обычно демонстрируют различной степени выраженности уменьшение экспрессии мутантного белка — от значительного до слабо выраженного [76, 85, 124–126]. Нарушением, но не полной потерей функции мутантного белка было вызвано легкое пузырное поражение кожи, обусловленное компаунд-гетерозиготной мутацией p.C38R/c.4776delG гена *ITGB4* [126]. Тем не менее легкое течение пограничного врожденного буллезного эпидермолиза, вызванного мутациями гена *COL17A1*, может ассоциироваться и с практически полным отсутствием экспрессии белка в зоне дермо-эпидермального соединения [127].

Синтезом мутантного белка проявляются миссенс-мутации, которые у пациентов с легким течением пограничного ВБЭ часто обнаруживались в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Возможны комбинации миссенс-мутации с другой миссенс-мутацией, с мутацией сайта сплайсинга, которая приводила к абберрантному сплайсингу и синтезу

мутантного белка, и даже с мутациями, приводящими к образованию преждевременного стоп-кодона. Наиболее легкие проявления пограничного ВБЭ были ассоциированы с гомозиготными или компаунд-гетерозиготными миссенс-мутациями. У носителей этих мутаций отмечаются длительные ремиссии поражения кожи и/или позднее начало болезни.

Так, у пациента, родившегося с буллезным поражением кожи, была выявлена в состоянии компаунд-гетерозиготности комбинация миссенс-мутаций R366W/D982G гена *LAMB3*, что соответствовало диагнозу пограничного ВБЭ средней тяжести. Однако наблюдавшаяся у него сразу после рождения пузырные высыпания регрессировали и более не появлялись, что было объяснено способностью мутантных белков выполнять свои функции [102].

Наоборот, с поздним началом болезни в школьном возрасте и ее легким течением ассоциировалась миссенс-мутация R1303Q (p.Arg1303Glu; c.3908G>A) в экзоне 52 гена *COL17A1*. Поражение кожи у него проявлялось пузырями в дистальных отделах верхних и нижних конечностей и периодически в полости рта [118]. Мутация R1303Q неоднократно описывалась в случаях пограничного ВБЭ с поздним началом. Она обнаруживалась в гомозиготном состоянии у 17-летнего пациента, у которого пузыри впервые появились в возрасте 8 лет, и в компаунд-гетерозиготном состоянии c.1992_1995delGGGT/p.R1303Q у двух пациентов из одной семьи, обследованных в возрасте 27 и 32 лет соответственно, у которых болезнь проявилась в 6-летнем возрасте [128, 129]. Наиболее вероятным объяснением ее патогенности представляется, что в результате появления в аминокислотной последовательности глутамина вместо аргинина создается новый сайт для воздействия транскглутаминаз, которые катализируют образование связей между молекулами, содержащими глутамин. Образование новых нефизиологических внутри- или межмолекулярных поперечных связей в молекуле коллагена XVII типа подтверждается обнаружением у носителей мутации R1303Q гена *COL17A1* помимо нормальной 180-kD α 1-(XVII)-полипептида, более крупной иммунореактивной полосы коллагена XVII, которая, вероятно, представляет собой агрегат белка с внутри- или межмолекулярными поперечными связями [118]. Вследствие образования этих связей взаимодействие лигандов с коллагеном XVII типа может быть нарушено, и тем самым ослабляется или полностью теряется способность сайтов связывания коллагена XVII типа образовывать связи со своими физиологическими лигандами [118].

Проявление поражения кожи в более позднем возрасте в случае носительства миссенс-мутаций возможно и у пациентов с пограничным ВБЭ с атрезией привратника. При обследовании 17-летнего пациента с легко выраженным пузырным поражением кожи была выявлена компаунд-гетерозиготная миссенс-мутация p.P200L/P305L (c.599C>T/914C>T) гена *ITGB4* [76]. Заболевание у него манифестировало сразу после рождения атрезией привратника, однако пузырные высыпания у него были впервые замечены лишь после того, как пациент начал ходить, и располагались они преимущественно на ногах. Легкость течения болезни подтверждалась тем, что буллезные высыпания могли не появляться на протяжении нескольких месяцев. Крайне редко появлялись пузыри в полости рта

[76]. Аналогично этому пациенту, при обследовании 11-летнего мальчика с пограничным ВБЭ его родители помнили о возникновении первых пузырей, вызванных травмой и располагававшихся только на кистях и стопах, в возрасте 5 лет, хотя в медицинской документации был зарегистрирован факт появления пузырей на коже при рождении. Причиной заболевания была компаунд-гетерозиготная миссенс-мутация p.P305L/S306L (c.914C>T/917C>T) гена *ITGB4* [76]. Общим для аминокислот P200, P305 и S306 является их расположение во внеклеточном домене β 4-субъединицы-интегрин в пределах богатого цистеином четвертого тандемного повтора VWFA-домена. При изучении возможных последствий мутаций p.P305L и p.S306L было показано, что они не влияют ни на сплайсинг, ни на уровень мРНК, ни на количество продуцируемого белка [76]. К замене аминокислоты в том же VWFA-домене β 4-субъединицы-интегрин привела миссенс-мутация p.C590Y гена *ITGB4*, выявленная в комбинации с нонсенс-мутацией R751X (p.C590Y/R751X) (c.1769G>A/2251C>T) у 26-летней женщины с легким течением пограничного ВБЭ с атрезией привратника. Хотя образование пузырей на кистях и стопах отмечалось у нее уже при рождении и продолжалось на протяжении всей жизни в участках, подвергавшихся механическим воздействиям, со временем склонность к образованию пузырных высыпаний уменьшилась [76].

Лишь после полового созревания стали появляться пузыри в дистальных отделах конечностей — на ладонях, запястьях и подошвах у взрослого носителя nasledующей аутосомно-доминантно гетерозиготной миссенс-мутации p.Asp145Tyr (c.433G>T) в экзоне 5 гена *ITGB4*, хотя уже с рождения у него отмечалась ониходистрофия пальцев рук и ног, в итоге приведшая к потере всех ногтей [11]. Эта мутация была обнаружена также у двух его дочерей, у которых проявления поражения кожи и ее придатков были аналогичными. Другими проявлениями болезни у отдельных членов семьи были разрастания грануляционной ткани в гортани, уретре, слезных протоках и наружном слуховом проходе [11]. Миссенс-мутация p.Asp145Tyr заменяет в кодоне 145 высококонсервативный остаток аспартата с карбоксильной боковой цепью на тирозин с гидроксильной боковой цепью во внеклеточном домене VWFA β 4-интегрин. Предполагается, что замена p.Asp145Tyr может создать новый сайт фосфорилирования во внеклеточном домене β 4-интегрин и нарушить функцию белка [11].

Наличие миссенс-мутации может обусловить легкое течение пограничного ВБЭ, даже если она в компаунд-гетерозиготном состоянии комбинируется с мутацией, приводящей к образованию преждевременного стоп-кодона. Как легкое было расценено поражение кожи у 43-летней пациентки, которой был диагностирован пограничный ВБЭ средней тяжести, вызванный компаунд-гетерозиготной мутацией 1644delG/G1506E гена *LAMA3* [124]. Пузырное поражение кожи наблюдалось у пациентки с рождения, но после полового созревания состояние кожи значительно улучшилось, и в возрасте 43 лет пузырные высыпания, а также атрофические рубцы у нее располагались только в местах, наиболее подверженных травмам или иным механическим воздействиям, — на кистях, стопах, локтях и коленях. Экспрессия ламинина-332 в коже пациентки, хотя и значительно уменьшенная, была обусловлена

продукцией транскрипта мРНК, несущего мутацию G1506E. Миссенс-мутация G1506E (4517G→A), расположенная в экзоне 34 гена *LAMA3*, приводит к замене на α -цепи высококонсервативного остатка глицина на глутаминовую кислоту в четвертом глобулярном субдомене (LG4), что нарушает конформацию белка. Полипептидная α -цепь физиологически должна свернуться таким образом, чтобы глицин в позиции 1506 располагался в тесном пространстве между аминокислотными остатками T1398 и F1504. Однако заменяющая его из-за мутации G1506E глутаминовая кислота имеет больший размер и не может поместиться в это пространство, не вызвав структурных изменений α -цепи. Тем самым мутация G1506E, не влиявшая на стабильность мРНК, мешала правильному сворачиванию четвертого глобулярного субдомена (LG4), что приводило к удержанию большей части мутантного α -полипептида в эндоплазматическом ретикулуме [85, 124]. Тем не менее мутантные α -цепи, содержащие замену G1506E, сохраняют способность объединяться с γ 2- и β 3-цепями ламинина, образуя гетеротримерные молекулы ламинина-332, которые в последующем все же в небольшом количестве секретируются из клетки и располагаются в зоне дермо-эпидермального соединения [124].

Комбинацией нонсенс-мутации и миссенс-мутации R145X/G633D в гене *COL17A1* были обусловлены легкие проявления пограничного ВБЭ средней тяжести у 13-летнего мальчика, у которого пузырьные высыпания впервые появились в возрасте 3 дней [127]. Миссенс-мутация G633D (2003G→A в экзоне 23) заменяет остаток глицина на остаток аспарагиновой кислоты. Предполагается, что мутации с заменой глицина в коллагеновых субдоменах эктодомена коллагена XVII типа, особенно в наиболее крупном из них Col15, препятствуют формированию тройной спирали. Это или приводит к частичному разворачиванию эктодомена и делает его более чувствительным к воздействию протеаз и последующей протеолитической деградаци, или препятствует его секреции из клетки в зону дермо-эпидермального соединения [112, 127, 130–132].

Комбинация миссенс-мутации и вставки с образованием преждевременного стоп-кодона p.R1281P/T1434LfsX69 (с.3842G>C/4295_4298dup) в гене *ITGB4* была обнаружена у 3-летнего мальчика, у которого при рождении единственным проявлением болезни была только ониходистрофия пальцев ног, а легко выраженное пузырьное поражение кожи кистей и стоп появилось в возрасте двух месяцев [76]. Легкие проявления болезни были связаны с синтезом белка, несущего мутацию p.R1281P. Аминокислота R1281 расположена во втором цитоплазматическом домене типа фибронектина III. У отца этого пациента, который был гетерозиготным носителем мутации *ITGB4* с.4295_4298dup (p.T1434LfsX69), была выявлена ониходистрофия больших пальцев ног, причем онихомикоз был исключен повторными диагностическими тестами [76].

Другой тип мутаций, допускающих синтез мутантного белка, — мутации сайта сплайсинга, которые у пациентов с пограничным ВБЭ легкого течения обнаруживались как в гетерозиготном состоянии, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии в комбинации с другими мутациями сайта сплайсинга, миссенс-мутациями и нонсенс-мутациями [75, 85, 99, 125, 126]. Легкая степень тяжести пограничного ВБЭ может быть обусловлена соответствующими последствиями абер-

рантного сплайсинга и приводить к затруднениям в диагностике субтипов болезни.

Например, в 8-летнем возрасте была обследована девочка, у которой при рождении имелись пузыри на кистях, при этом атрезии привратника у нее не было, что стало основанием для установления диагноза простого врожденного буллезного эпидермолиза Вебера-Кокейна [75]. В последующем пузырьные высыпания возникали преимущественно на ногах и провоцировались длительной ходьбой, особенно в летнее время, а поражение кожи расценивалось как легкое. Ни рубцовых, ни атрофических изменений на месте пузырных высыпаний не возникало. Однако при обследовании у нее была выявлена компаунд-гетерозиготная мутация с.264G>A (с.264G>A/C)/с.3111-1G>A в гене *ITGB4*. Обе мутации представляют собой мутации сайта сплайсинга (на границе сплайсинга — сайт соединения крайних нуклеотидов соседних экзона и интрона, по которому при процессинге мРНК происходит ее разрезание с последующим сплайсингом экзонных последовательностей нуклеотидов). Мутация с.264G>A (с.264G>A/C) расположена на границе экзона 4 и интрона 4, а с.3111-1G>A — на границе интрона 26 и экзона 27 и изменяет консенсусную последовательность сплайсинга [75].

Последствия мутаций сайта сплайсинга определяются характером синтезирующихся мРНК, среди которых могут быть нормальные и мутантные варианты, причем мутантные мРНК могут содержать как преждевременный стоп-кодон, так и замену основания, что также влияет на последствия мутации. При легком течении пограничного ВБЭ мутации сайта сплайсинга допускают синтез мутантного белка, хотя и с нарушенной функциональностью. Примером является комбинация мутаций сайта сплайсинга 361A→G/3317+1G→A гена *LAMA3* в компаунд-гетерозиготном состоянии, выявленных у женщины с пограничным ВБЭ в возрасте 31 года [85]. Высыпания у нее располагались преимущественно в местах, подверженных травматизации. Выявленная у нее мутация 361A→G представляет собой замену 121Ser→Gly и происходит в позиции –2 донорского сайта сплайсинга интрона 3, в связи с чем можно ожидать аберрантного сплайсинга. Среди транскриптов мРНК, синтезированных в результате аберрантного сплайсинга, один аномальный транскрипт представлял собой мутантную полноразмерную мРНК, несущую миссенс-мутацию S121G, наличие которой оставляло возможность синтеза α -цепи нормального размера [85]. Другая мутация сайта сплайсинга, выявленная у 31-летней пациентки, — 3317+1G→A уничтожила консервативный донорский сайт сплайсинга интрона 25 и привела к активации скрытого сайта сплайсинга, локализованного в экзоне 25, и синтезу аберрантного транскрипта мРНК с нарушением рамки считывания и образованием преждевременного стоп-кодона, что не позволяло синтезироваться белку. Незначительность изменений, вызванных мутацией сайта сплайсинга 361A→G, подтверждается результатами обследования мужчины в возрасте 59 лет с пограничным ВБЭ, вызванным гомозиготной мутацией 361A→G гена *LAMA3*. Поражение кожи у него также было расценено как легкое [85].

Сохранявшаяся у мутантных β 3-цепей способность встраиваться в тримерную молекулу ламинина-332 позволила объяснить легкое течение пограничного ВБЭ у 5-летнего мальчика с мутацией E210K (628G→A) гена *LAMB3*, выявленной в компаунд-гетерозиготном

состоянии с делецией 904delT/E210K [125]. Мутация E210K располагается в позиции — 1 донорского сайта сплайсинга интрона 7 и представляет собой замену последнего основания экзона 7, в результате которой кодон глутаминовой кислоты превратился в кодон лизина, что вызвало нарушение сплайсинга пре-мРНК гена *LAMB3* с продукцией двух aberrантных транскриптов β3-цепи ламинина-332.

Способностью синтезировать мутантный белок с незначительно уменьшенной функциональностью в результате активации сайта сплайсинга было объяснено легкое течение пограничного ВБЭ у 6-летнего пациента с пограничным ВБЭ с атрезией привратника, вызванным комбинацией мутации сайта сплайсинга и нонсенс-мутации 3793+1G>A/W1478X в гене *ITGB4*, и у его ровесника с комбинацией той же мутации сайта сплайсинга 3793+1G>A и миссенс-мутации p.R252L [99, 126]. Была также отмечена большая тяжесть поражения кожи у носителя гомозиготной мутации 3793+1G>A, чем у пациента с комбинацией мутации сайта сплайсинга 3793+1G>A и нонсенс-мутации W1478X, что позволило сделать предположение об активации у пациента с компаунд-гетерозиготной мутацией 3793+1G>A/W1478X менее патогенного скрытого сайта сплайсинга, чем у пациента с гомозиготной мутацией 3793+1G>A [126]. Это означает, что одна мутация сайта сплайсинга может активировать различные скрытые сайты сплайсинга, обладающие различной патогенностью и, соответственно, тяжестью течения болезни.

Последствиями aberrантного сплайсинга, приведшего к пропуску экзона, несущего мутацию, с сохранением или восстановлением рамки считывания, вследствие чего синтезировался укороченный, но частично функциональный полипептид, было объяснено легкое течение пограничного ВБЭ у пациентов с компаунд-гетерозиготными мутациями R635X/C293S и W95X/E210K (комбинации нонсенс-мутации и миссенс-мутации) гена *LAMB3* и даже в случае гомозиготной нонсенс-мутации R245X гена *LAMC2* [125, 133].

Результаты обследования трех пациентов с пограничным ВБЭ легкого течения, вызванным мутациями сайта сплайсинга гена *LAMB3*, не позволили Р. Ноу и соавт. (2021) подтвердить предположение, что уровень экспрессии транскрипта мРНК и выраженность экспрессии белка должны соответствовать тяжести клинических проявлений болезни [134]. У всех трех пациентов поражение кожи было ограниченным и соответственно легким, но все же Р. Ноу и соавт. (2021) расценили как более тяжелое поражение кожи у пациента с мутацией с.629-12T>A/с.3512G>A (p.Cys1171Tyr). Несмотря на это, они обнаружили у этого пациента более выраженное свечение антител к ламинину-332 и большее содержание транскрипта мРНК дикого типа, чем у пациентов с более легким течением [134]. Более выраженная тяжесть поражения кожи у пациента с компаунд-гетерозиготной мутацией с.629-12T>A и с.3512G>A (p.Cys1171Tyr) была объяснена последствиями миссенс-мутации p.Cys1171Tyr, которая привела к замене функционально значимого остатка цистеина в позиции 1171 на тирозин. Цистеин в позиции 1171 β3-цепи участвует в образовании межцепочечной дисульфидной связи с γ2-субъединицей, что предположительно способствует стабилизации двойной спирали гетеротримера ламинина-332 [28]. Таким образом, миссенс-мутация p.Cys1171Tyr, вероятно, не оказывая существенного

влияния на количество синтезируемой β3-цепи, оказывает значимое вредное воздействие на функционирование ламинина-332 в зоне дермо-эпидермального соединения [134].

Мутации гена *COL17A1*, выявлявшиеся у больных с легким течением пограничного врожденного буллезного эпидермолиза, отличаются тем, что в их число входят мутации, приводящие к образованию преждевременных стоп-кодонов на обоих аллелях. Легкое течение заболевания наблюдалось у пациентов в возрасте от 30 до 70 лет с гомозиготными нонсенс-мутациями R795X в экзоне 33 и p.Q751X в экзоне 30 гена *COL17A1* [135–137]. У носителей гомозиготной мутации R795X поражение кожи наблюдалось с рождения и проявлялось генерализованными пузырьными высыпаниями, но после пубертатного периода его тяжесть значительно уменьшилась, и высыпания появлялись только в местах, наиболее подверженных травмам, — на кистях, стопах, коленях, локтях, голенях. Поражение слизистых оболочек ограничивалось полостью рта, было легким. Свечение антител к коллагену XVII типа в коже имелось, хотя было значительно уменьшено.

Вследствие нонсенс-мутации R795X прерывается синтез полипептидной цепи коллагена XVII типа в аминокислотной позиции 795, соответствующей коллагеновому субдомену Col15 внеклеточной части белка [135, 136]. Анализ транскриптов *COL17A1* показал синтез двух вариантов мРНК — мРНК, несущая мутацию R795X в экзоне 33, которая подвергалась быстрому распаду, и второй транскрипт мРНК, образованный в результате пропуска экзона 33 с сохранением рамки считывания. Образованием второго транскрипта и остаточным синтезом и экспрессией коллагена XVII типа в зоне базальной мембраны кожи было объяснено обнаружение свечения антител к коллагену XVII типа в зоне дермо-эпидермального соединения у носителей гомозиготной мутации R795X [136]. В случае пациента со слабо выраженным поражением кожи, обусловленным мутацией p.Q751X в экзоне 30, выраженный патогенный эффект был устранен делецией в транскрипте мРНК экзона 30, содержащего преждевременный стоп-кодон. Рамка чтения была восстановлена, что в итоге привело к образованию укороченного на 36 нуклеотидов транскрипта и утрате в полипептидной цепи 12 аминокислот из субдомена Col15 [137]. Поскольку делеция этих 12 аминокислот не нарушает последовательность коллагенового мотива Gly-X-Y, предполагается, что синтезированная более короткая молекула коллагена XVII типа все же сохраняет способность свертываться в тройную спираль [135, 136].

Заключение

Наиболее тяжелое течение заболевания с летальным исходом в младенческом или раннем детском возрасте ассоциируется с носительством мутаций, приводящих к образованию преждевременных стоп-кодонов на обоих аллелях генов *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*, *ITGA6* и *ITGB4*. Это могут быть нонсенс-мутации, приводящие к образованию стоп-кодона в месте замены нуклеотида, или делеции и вставки, сдвигающие рамки считывания и образующие преждевременный стоп-кодон на расстоянии от места мутации. Также имеют место мутации сайта сплайсинга, при которых синтезируется мРНК, несущая преждевременный стоп-кодон, результатом чего является полное или почти полное

отсутствие кодируемого геном белка в светлой пластинке базальной мембраны кожи, выраженное снижение адгезии эпидермиса к дерме.

Вместе с тем, корреляция между носительством подобных мутаций на обоих аллелях генов цепей ламинина-332 или $\alpha 6\beta 4$ -интегрина и тяжелым течением болезни нельзя назвать строгой. Существуют механизмы, позволяющие хотя бы частично восстановить экспрессию мутантного белка: пропуск экзона, содержащего преждевременный стоп-кодон; аберрантный сплайсинг мРНК при считывании с сохранением его рамки [105]. Считается, что распознавание преждевременного стоп-кодона обеспечивается путем сканирования рамки считывания мРНК-предшественника рибосомоподобными молекулами в ядре перед сплайсингом мРНК [93, 137]. В результате синтезируется мутантный белок, способный отчасти выполнять свои функции. Реализация данных механизмов, частично восстанавливающих синтез мутантного белка, может начаться и проявиться спустя неопределенное время после рождения ребенка [103].

В случае пограничного ВБЭ с атрезией привратника к летальному исходу приводят практически все мутации гена *ITGA6* [73]. Среди мутаций гена *ITGB4* летальными могут быть даже миссенс-мутации и мутации сайта сплайсинга, допускающие синтез полноразмерного белка. При этом тяжесть болезни будет определяться свойствами и локализацией замененной аминокислоты в полипептидной последовательности. Сообщается, что большинство миссенс-мутаций и делеций аминокислот, описанных при пограничном ВБЭ с атрезией привратника, вызванного мутациями гена *ITGB4*, были расположены во внеклеточном домене $\beta 4$ -субъединицы интегрина [75]. Если замененная в критически важном месте аминокислота отличается размером или зарядом от аминокислоты, появившейся в результате замены, то это может помешать правильному свертыванию белка и формированию сайтов связывания с другими белками. С другой стороны, замена аминокислоты может, наоборот, сформировать сайт, на который смогут воздействовать ферменты, способные разрушить белок или изменить характер его связей с другими белками.

Среднетяжелое течение пограничного ВБЭ обычно позволяет больным доживать до взрослого возраста. У пациентов с изменениями генов *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* и *ITGB4* наиболее вероятно выявление хотя бы на одном аллеле мутации, которая не приводит к образованию преждевременного стоп-кодона, — миссенс-мутации или мутации сайта сплайсинга, позволяющих синтезировать хотя бы незначительное количество белка. Практически во всех случаях не являются летальными мутации гена *COL17A1*, даже если у пациента на обоих аллелях гена образуется преждевременный стоп-кодон, а в коже полностью отсутствует экспрессия коллагена XVII типа.

Легким течением характеризовался пограничный ВБЭ у пациентов с различными мутациями. Чаще всего это — миссенс-мутации и мутации сайта сплайсинга на обоих аллелях генов *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* и *ITGB4*, позволяющие синтезировать белок в небольшом количестве или с нарушенной функцией. Однако у пациентов с легкими проявлениями болезни могут быть также выявлены мутации, приводящие к образованию преждевременных стоп-кодонов и сопровождающиеся низкой экспрессией белка. Это особенно вероятно

в случае мутаций гена *COL17A1*. Имеются наблюдения легкого течения пограничного ВБЭ у пациентов с мутациями сайта сплайсинга гена *COL17A1* и низкой экспрессией коллагена XVII типа в коже [135, 138, 139]. Это затрудняет прогнозирование легкого течения пограничного ВБЭ на основании выявления патогенных мутаций. Только в случае пограничного ВБЭ с поздним началом часто обнаруживалась миссенс-мутация R1303Q.

Течение пограничного ВБЭ с легкими проявлениями может быть совершенно различным, что делает сложной его диагностику и дифференциальную диагностику. Заболевание может приобрести легкое течение, даже если изначально оно было более тяжелым, может проявиться пузырьными высыпаниями при рождении и более не проявляться длительное время, возможно начало у ребенка школьного возраста. Описан также вариант легкого течения буллезного поражения кожи, когда ухудшение ранее недиагностированного легкого пограничного ВБЭ наступает в пожилом возрасте. Так, по данным D. Kiritsi и соавт. (2011), предполагалось, что четыре пожилых пациента, у которых на протяжении предыдущих десятилетий жизни имелись лишь незначительные эпизодические проявления буллезного поражения кожи, страдают приобретенным заболеванием. Тем не менее с увеличением возраста и развитием сопутствующих болезней (сахарный диабет и др.) у данных пожилых пациентов активизировалось появление пузырей, и лишь в возрасте 80–90 лет наконец устанавливался диагноз пограничного ВБЭ, вызванного мутациями гена *COL17A1* [138]. Возможным объяснением описанного явления может быть влияние на течение пограничного ВБЭ негенетических модифицирующих факторов, таких как сопутствующие заболевания или воздействие окружающей среды. В связи с чем D. Kiritsi и соавт. (2011) обращают внимание на необходимость обследования взрослых пациентов с буллезным поражением кожи с целью исключения диагноза пограничного ВБЭ, если адекватная при предполагаемом изначально заболевании терапия неэффективна [138].

Особенности течения пограничного ВБЭ указывают на необходимость учета при диагностике и дифференциальной диагностике с другими заболеваниями возможного поражения других органов. Так, атрезия привратника, проявившаяся в первые дни жизни младенца и потребовавшая хирургической коррекции, может быть проявлением пограничного ВБЭ с атрезией привратника. Пациенты с данным субтипом заболевания могут обращаться за медицинской помощью с жалобами на поражение мочевыводящих путей. Требуется внимания возможность развития клинических проявлений в случае носительства гетерозиготной мутации на одном аллеле гена, ассоциированного с развитием пограничного ВБЭ. Описание пограничного ВБЭ с аутосомно-доминантным наследованием, вызванным гетерозиготной мутацией, единично. Обследование являвшихся носителем гетерозиготной мутации родственников пациентов с пограничным ВБЭ показало возможность наличия у них отдельных проявлений пограничного ВБЭ — ониходистрофия или выраженные дистрофические изменения эмали зубов и кариес. Данные изменения были признаком носительства мутации, способной в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии вызвать потенциально смертельное заболевание.

Диагностика пограничного ВБЭ требует учета всех возможных клинических проявлений, однако диагноз заболевания должен подтверждаться результатами либо генетического исследования, выявляющего мутации, либо результатами иммунофлюоресцентного антигенного картирования биоптата кожи, определяющего, какой белок является дефицитным. Возможно, в связи с этим в Российской Федерации, где диагностика в большей степени базируется на анализе клиничко-анамнестических данных, имеются лишь единичные описания пациентов с пограничным ВБЭ [140, 141]. Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в 2016 г. в Российской Федерации, среди больных врожденным буллезным эпидермолизом диагноз пограничного субтипа болезни был установлен всего у 0,7% пациентов, тогда как в 25% случаев субтип заболевания не был уста-

новлен [142]. Несколько более высокая (6,3%) доля пациентов с пограничным типом заболевания среди всех больных врожденным буллезным эпидермолизом была отмечена в Республике Дагестан [143]. Данное обстоятельство требует внедрения и использования генетических и иммунофлюоресцентных методов исследования для диагностики пограничного ВБЭ у пациентов в Российской Федерации.

Таким образом, результаты этих исследований позволят прогнозировать течение заболевания: крайне тяжелое с летальным исходом в случае мутаций, приводящих к образованию преждевременного стоп-кодона в генах *LAMA3* и *LAMB3*, *LAMC2*, *ITGB6*, *ITGB4* и отсутствию соответствующего белка в коже; или более легким, если характер мутации будет допускать синтез уменьшенного белка или белка с нарушенной функцией. ■

Литература/References

- Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
- Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
- Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001
- Has C, Kern JS. Collagen XVII. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):61–66. doi: 10.1016/j.det.2009.10.007
- Kiritzi D, Has C, Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Adh Migr*. 2013;7(1):135–141. doi: 10.4161/cam.22418
- Lee M, Chen Q, Wang H, Zhang J, Lin Z, Yang Y. ITGB4-associated junctional epidermolysis bullosa without pylori atresia but profound genito-urinary involvement. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(1):112–113. doi: 10.2340/00015555-1888
- Laimer M, Lanschuetzer CM, Diem A, Bauer JW. Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):55–60. doi: 10.1016/j.det.2009.10.006
- Ansaï O, Shinkuma S, Kabata Y, Katsumi T, Hagiwara R, Tomii K, et al. Amino acid charge and epidermolysis bullosa simplex severity: genotype-phenotype correlations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):e87–e90. doi: 10.1111/jdv.15990
- Natale MI, Manzur GB, Lusso SB, Cella E, Giovo ME, Andrada R, et al. Analysis of COL7A1 pathogenic variants in a large cohort of dystrophic epidermolysis bullosa patients from Argentina reveals a new genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet A*. 2022;188(11):3153–3161. doi: 10.1002/ajmg.a.62957
- Uitto J, Has C, Vahidnezhad H, Youssefian L, Bruckner-Tuderman L. Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases: The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol*. 2017;57:58:76–85. doi: 10.1016/j.matbio.2016.07.009
- Turcan I, Pasmooij AMG, Akker PC van den, Lemmink H, Halmos GB, Sinke RJ, et al. Heterozygosity for a novel missense mutation in the ITGB4 gene associated with autosomal dominant epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatol*. 2016;152(5):558–562. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.5236
- Sugawara K, Tsuruta D, Ishii M, Jones JCR, Kobayashi H. Laminin-332 and -511 in skin. *Exp Dermatol*. 2008;17(6):473–480. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00721.x
- Has C, Nyström A, Saeidian AH, Bruckner-Tuderman L, Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol*. 2018;71–72:313–329. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.001
- Aumailley M, Bruckner-Tuderman L, Carter WG, Deutzmann R, Edgar D, Ekblom P, et al. A simplified laminin nomenclature. *Matrix Biol*. 2005;24(5):326–332. doi: 10.1016/j.matbio.2005.05.006
- Domogatskaya A, Rodin S, Tryggvason K. Functional diversity of laminins. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2012;28:523–553. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155750
- Aumailley M. The laminin family. *Cell Adh Migr*. 2013;7(1):48–55. doi: 10.4161/cam.22826
- Macdonald PR, Lustig A, Steinmetz MO, Kammerer RA. Laminin chain assembly is regulated by specific coiled-coil interactions. *J Struct Biol*. 2010;170(2):398–405. doi: 10.1016/j.jsb.2010.02.004
- Matsui C, Wang CK, Nelson CF, Bauer EA, Hoeffler WK. The assembly of laminin-5 subunits. *J Biol Chem*. 1995;270(40):23496–23503. doi: 10.1074/jbc.270.40.23496
- Nomizu M, Utani A, Beck K, Otaka A, Roller PP, Yamada Y. Mechanism of laminin chain assembly into a triple-stranded coiled-coil structure. *Biochemistry*. 1996;35(9):2885–2893. doi: 10.1021/bi951555n
- Antonsson P, Kammerer RA, Schultness T, Hänisch G, Engel J. Stabilization of the alpha-helical coiled-coil domain in laminin by C-terminal disulfide bonds. *J Mol Biol*. 1995;250(1):74–79. doi: 10.1006/jmbi.1995.0359
- Utani A, Nomizu M, Timpl R, Roller PP, Yamada Y. Laminin chain assembly. Specific sequences at the C terminus of the long arm are required for the formation of specific double- and triple-stranded coiled-coil structures. *J Biol Chem*. 1994;269(29):19167–19175.
- Aumailley M, Smyth N. The role of laminins in basement membrane function. *J Anat*. 1998;193(1):1–21. doi: 10.1046/j.1469-7580.1998.19310001.x
- Shaw L, Sugden CJ, Hamill KJ. Laminin polymerization and inherited disease: lessons from genetics. *Front Genet*. 2021;12:707087. doi: 10.3389/fgene.2021.707087
- Zimmerman T, Blanco FJ. The coiled-coil structure potential of the laminin LCC domain is very fragmented and does not differentiate between natural and non-detected isoforms. *J Biomol Struct Dyn*. 2007;24(4):413–420. doi: 10.1080/07391102.2007.10507129

25. Beck K, Dixon TW, Engel J, Parry DA. Ionic interactions in the coiled-coil domain of laminin determine the specificity of chain assembly. *J Mol Biol.* 1993;231(2):311–323. doi: 10.1006/jmbi.1993.1284
26. Schneider H, Mühle C, Pacho F. Biological function of laminin-5 and pathogenic impact of its deficiency. *Eur J Cell Biol.* 2007;86(11–12):701–717. doi: 10.1016/j.ejcb.2006.07.004
27. Timpl R, Tisi D, Talts JF, Andac Z, Sasaki T, Hohenester E. Structure and function of laminin LG modules. *Matrix Biol.* 2000;19(4):309–317. doi: 10.1016/S0945-053X(00)00072-x
28. Rousselle P, Beck K. Laminin 332 processing impacts cellular behavior. *Cell Adh Migr.* 2013;7(1):122–134. doi: 10.4161/cam.23132
29. Tsubota Y, Yasuda C, Kariya Y, Ogawa T, Hirotsaki T, Mizushima H, et al. Regulation of biological activity and matrix assembly of laminin-5 by COOH-terminal, LG4-5 domain of alpha3 chain. *J Biol Chem.* 2005;280(15):14370–14377. doi: 10.1074/jbc.M413051200
30. Baudoin C, Fantin L, Meneguzzi G. Proteolytic processing of the laminin alpha3 G domain mediates assembly of hemidesmosomes but has no role on keratinocyte migration. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):883–888. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23881.x
31. Champlaud MF, Lunstrum GP, Rousselle P, Nishiyama T, Keene DR, Burgeson RE. Human amnion contains a novel laminin variant, laminin 7, which like laminin 6, covalently associates with laminin 5 to promote stable epithelial-stromal attachment. *J Cell Biol.* 1996;132(6):1189–1198. doi: 10.1083/jcb.132.6.1189
32. Van Aghtmael T, Bruckner-Tuderman L. Basement membranes and human disease. *Cell Tissue Res.* 2010;339(1):167–188. doi: 10.1007/s00441-009-0866-y
33. Behrens DT, Villone D, Koch M, Brunner G, Sorokin L, Robenek H, et al. The epidermal basement membrane is a composite of separate laminin- or collagen IV-containing networks connected by aggregated perlecan, but not by nidogens. *J Biol Chem.* 2012;287(22):18700–18709. doi: 10.1074/jbc.M111.336073
34. Has C, Nyström A. Epidermal basement membrane in health and disease. *Curr Top Membr.* 2015;76:117–170. doi: 10.1016/bs.ctm.2015.05.003
35. Rousselle P, Keene DR, Ruggiero F, Champlaud MF, Rest M, Burgeson RE. Laminin 5 binds the NC-1 domain of type VII collagen. *J Cell Biol.* 1997;138(3):719–728. doi: 10.1083/jcb.138.3.719
36. Aumailley M, El Khal A, Knöss N, Tunggal L. Laminin 5 processing and its integration into the ECM. *Matrix Biol.* 2003;22(1):49–54. doi: 10.1016/S0945-053X(03)00013-1
37. Chen M, Marinkovich MP, Veis A, Cai X, Rao CN, O'Toole EA, et al. Interactions of the amino-terminal noncollagenous (NC1) domain of type VII collagen with extracellular matrix components. A potential role in epidermal-dermal adherence in human skin. *J Biol Chem.* 1997;272(23):14516–14522. doi: 10.1074/jbc.272.23.14516
38. Ido H, Nakamura A, Kobayashi R, Ito S, Li S, Futaki S, et al. The requirement of the glutamic acid residue at the third position from the carboxyl termini of the laminin gamma chains in integrin binding by laminins. *J Biol Chem.* 2007;282(15):11144–11154. doi: 10.1074/jbc.M609402200
39. Taniguchi Y, Ido H, Sanzen N, Hayashi M, Sato-Nishiuchi R, Futaki S, et al. The C-terminal region of laminin beta chains modulates the integrin binding affinities of laminins. *J Biol Chem.* 2009;284(12):7820–7831. doi: 10.1074/jbc.M809332200
40. Marinkovich MP. Tumour microenvironment: laminin 332 in squamous-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(5):370–380. doi: 10.1038/nrc2089
41. Yamada M, Sekiguchi K. Molecular Basis of Laminin-Integrin Interactions. *Curr Top Membr.* 2015;76:197–229. doi: 10.1016/bs.ctm.2015.07.002
42. Ogawa T, Tsubota Y, Hashimoto J, Kariya Y, Miyazaki K. The short arm of laminin gamma2 chain of laminin-5 (laminin-332) binds syndecan-1 and regulates cellular adhesion and migration by suppressing phosphorylation of integrin beta4 chain. *Mol Biol Cell.* 2007;18(5):1621–1633. doi: 10.1091/mbc.e06-09-0806
43. Van den Bergh F, Giudice GJ. BP180 (type XVII collagen) and its role in cutaneous biology and disease. *Adv Dermatol.* 2003;19:37–71.
44. Franzke CW, Tasanen K, Schumann H, Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: collagen XVII as a prototype. *Matrix Biol.* 2003;22(4):299–309. doi: 10.1016/S0945-053X(03)00051-9
45. Gatalica B, Pulkkinen L, Li K, Kuokkanen K, Ryyänen M, McGrath JA, et al. Cloning of the human type XVII collagen gene (COL17A1), and detection of novel mutations in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):352–365.
46. Areida SK, Reinhardt DP, Muller PK, Fietzek PP, Kowitz J, Marinkovich MP, et al. Properties of the collagen type XVII ectodomain. Evidence for n- to c-terminal triple helix folding. *J Biol Chem.* 2001;276(2):1594–1601. doi: 10.1074/jbc.M008709200
47. Van den Bergh F, Fu CL, Olague-Marchan M, Giudice GJ. The NC16A domain of collagen XVII plays a role in triple helix assembly and stability. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;350(4):1032–1037. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.09.147
48. Hurskainen T, Moilanen J, Sormunen R, Franzke CW, Soininen R, Loeffek S, et al. Transmembrane collagen XVII is a novel component of the glomerular filtration barrier. *Cell Tissue Res.* 2012;348(3):579–588. doi: 10.1007/s00441-012-1368-x
49. Seppänen A, Suuronen T, Hofmann SC, Majamaa K, Alafuzoff I. Distribution of collagen XVII in the human brain. *Brain Res.* 2007;1158:50–56. doi: 10.1016/j.brainres.2007.04.073
50. Kondo J, Kusachi S, Ninomiya Y, Yoshioka H, Oohashi T, Doi M, et al. Expression of type XVII collagen alpha 1 chain mRNA in the mouse heart. *Jpn Heart J.* 1998;39(2):211–220. doi: 10.1536/ihj.39.211
51. Asaka T, Akiyama M, Domon T, Nishie W, Natsuga K, Fujita Y, et al. Type XVII collagen is a key player in tooth enamel formation. *Am J Pathol.* 2009;174(1):91–100. doi: 10.2353/ajpath.2009.080573
52. Koster J, Borradori L, Sonnenberg A. Hemidesmosomes: molecular organization and their importance for cell adhesion and disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2004;165:243–280. doi: 10.1007/978-3-540-68170-0_9
53. Hopkinson SB, Jones JC. The N terminus of the transmembrane protein BP180 interacts with the N-terminal domain of BP230, thereby mediating keratin cytoskeleton anchorage to the cell surface at the site of the hemidesmosome. *Mol Biol Cell.* 2000;11(1):277–286. doi: 10.1091/mbc.11.1.277
54. Koster J, Geerts D, Favre B, Borradori L, Sonnenberg A. Analysis of the interactions between BP180, BP230, plectin and the integrin alpha6beta4 important for hemidesmosome assembly. *J Cell Sci.* 2003;116(2):387–399. doi: 10.1242/jcs.00241
55. Tasanen K, Tunggal L, Chometon G, Bruckner-Tuderman L, Aumailley M. Keratinocytes from patients lacking collagen XVII display a migratory phenotype. *Am J Pathol.* 2004;164(6):2027–2038. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63762-5
56. Tamura RN, Rozzo C, Starr L, Chambers J, Reichardt LF, Cooper HM, et al. Epithelial integrin alpha 6 beta 4: complete primary structure of alpha 6 and variant forms of beta 4. *J Cell Biol.* 1990;111(4):1593–1604. doi: 10.1083/jcb.111.4.1593
57. Hogervorst F, Kuikman I, Borne AE von dem, Sonnenberg A. Cloning and sequence analysis of beta-4 cDNA: an integrin subunit that contains a unique 118 kd cytoplasmic domain. *EMBO J.* 1990;9(3):765–770. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08171.x
58. Pereda JM de, Lillo MP, Sonnenberg A. Structural basis of the interaction between integrin alpha6beta4 and plectin at the hemidesmosomes. *EMBO J.* 2009;28(8):1180–1190. doi: 10.1038/emboj.2009.48
59. Schaapveld RQ, Borradori L, Geerts D, Leusden MR van, Kuikman I, Nievers MG, et al. Hemidesmosome formation is initiated by the beta4 integrin subunit, requires complex formation of beta4 and HD1/plectin, and involves a direct interaction between beta4 and the bullous pemphigoid antigen 180. *J Cell Biol.* 1998;142(1):271–284. doi: 10.1083/jcb.142.1.271
60. Chung HJ, Uitto J. Epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Dermatol Clin.* 2010;28(1):43–54. doi: 10.1016/j.det.2009.10.005

61. Dellambra E, Prislei S, Salvati AL, Madeddu ML, Golisano O, Siviero E, et al. Gene correction of integrin beta4-dependent pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa keratinocytes establishes a role for beta4 tyrosines 1422 and 1440 in hemidesmosome assembly. *J Biol Chem.* 2001;276(44):41336–41342. doi: 10.1074/jbc.M103139200
62. Nievers MG, Schaapveld RQ, Oomen LC, Fontao L, Geerts D, Sonnenberg A. Ligand-independent role of the beta 4 integrin subunit in the formation of hemidesmosomes. *J Cell Sci.* 1998;111(12):1659–1672. doi: 10.1242/jcs.111.12.1659
63. Niessen CM, Hulsman EH, Oomen LC, Kuikman I, Sonnenberg A. A minimal region on the integrin beta4 subunit that is critical to its localization in hemidesmosomes regulates the distribution of HD1/plectin in COS-7 cells. *J Cell Sci.* 1997;110(15):1705–1716. doi: 10.1242/jcs.110.15.1705
64. Mainiero F, Pepe A, Wary KK, Spinardi L, Mohammadi M, Schlessinger J, et al. Signal transduction by the alpha 6 beta 4 integrin: distinct beta 4 subunit sites mediate recruitment of Shc/Grb2 and association with the cytoskeleton of hemidesmosomes. *EMBO J.* 1995;14(18):4470–4481. doi: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb00126.x
65. Hogervorst F, Kuikman I, Borne AE von dem, Sonnenberg A. Cloning and sequence analysis of beta-4 cDNA: an integrin subunit that contains a unique 118 kd cytoplasmic domain. *EMBO J.* 1990;9(3):765–770. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08171.x
66. Tuckwell DS, Humphries MJ. A structure prediction for the ligand-binding region of the integrin beta subunit: evidence for the presence of a von Willebrand factor A domain. *FEBS Lett.* 1997;400(3):297–303. doi: 10.1016/s0014-5793(96)01368-3
67. Colombatti A, Bonaldo P. The superfamily of proteins with von Willebrand factor type A-like domains: one theme common to components of extracellular matrix, hemostasis, cellular adhesion, and defense mechanisms. *Blood.* 1991;77(11):2305–2315.
68. Luo BH, Carman CV, Springer TA. Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:619–647. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141618
69. Fu G, Wang W, Luo BH. Overview: structural biology of integrins. *Methods Mol Biol.* 2012;757:81–99. doi: 10.1007/978-1-61779-166-6_7
70. Huang C, Springer TA. Folding of the beta-propeller domain of the integrin alphaL subunit is independent of the I domain and dependent on the beta2 subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(7):3162–3167. doi: 10.1073/pnas.94.7.3162
71. Lu C, Oxvig C, Springer TA. The structure of the beta-propeller domain and C-terminal region of the integrin alphaM subunit. Dependence on beta subunit association and prediction of domains. *J Biol Chem.* 1998;273(24):15138–15147. doi: 10.1074/jbc.273.24.15138
72. Kamata T, Tieu KK, Irie A, Springer TA, Takada Y. Amino acid residues in the alpha IIb subunit that are critical for ligand binding to integrin alpha IIb beta 3 are clustered in the beta-propeller model. *J Biol Chem.* 2001;276(47):44275–44283. doi: 10.1074/jbc.M107021200
73. Masunaga T, Ogawa J, Akiyama M, Nishikawa T, Shimizu H, Ishiko A. Compound heterozygosity for novel splice site mutations of ITGA6 in lethal junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Dermatol.* 2017;44(2):160–166. doi: 10.1111/1346-8138.13575
74. Vaz SO, Dâmaso C, Liu L, Ozoemena L, Mota-Vieira L. Severe phenotype of junctional epidermolysis bullosa generalised intermediate type caused by homozygous COL17A1:c.505C>T (p.Arg169*) mutation. *Eur J Dermatol.* 2018;28(3):412–413. doi: 10.1684/ejd.2018.3279
75. Dang N, Klingberg S, Rubin AI, Edwards M, Borelli S, Relic J, et al. Differential expression of pyloric atresia in junctional epidermolysis bullosa with ITGB4 mutations suggests that pyloric atresia is due to factors other than the mutations and not predictive of a poor outcome: three novel mutations and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):438–448. doi: 10.2340/00015555-0484
76. Schumann H, Kiritsi D, Pigors M, Hausser I, Kohlhasse J, Peters J, et al. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with alpha6 beta4 integrin mutations. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):115–124. doi: 10.1111/bjd.12317
77. Hammersen J, Has C, Naumann-Bartsch N, Stachel D, Kiritsi D, Söder S, et al. Genotype, clinical course, and therapeutic decision making in 76 infants with severe generalized junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2150–2157. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.609
78. Pulkkinen L, Rouan F, Bruckner-Tuderman L, Wallerstein R, Garzon M, Brown T, et al. Novel ITGB4 mutations in lethal and nonlethal variants of epidermolysis bullosa with pyloric atresia: missense versus nonsense. *Am J Hum Genet.* 1998;63(5):1376–1387. doi: 10.1086/302116
79. Mühle C, Jiang QJ, Charlesworth A, Bruckner-Tuderman L, Meneguzzi G, Schneider H. Novel and recurrent mutations in the laminin-5 genes causing lethal junctional epidermolysis bullosa: molecular basis and clinical course of Herlitz disease. *Hum Genet.* 2005;116(1-2):33–42. doi: 10.1007/s00439-004-1210-y
80. Vidal F, Baudoin C, Miquel C, Galliano MF, Christiano AM, Uitto J, et al. Cloning of the laminin alpha 3 chain gene (LAMA3) and identification of a homozygous deletion in a patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Genomics.* 1995;30(2):273–280. doi: 10.1006/geno.1995.9877
81. Vailly J, Pulkkinen L, Miquel C, Christiano AM, Gerecke D, Burgeson RE, et al. Identification of a homozygous one-basepair deletion in exon 14 of the LAMB3 gene in a patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa and prenatal diagnosis in a family at risk for recurrence. *J Invest Dermatol.* 1995;104(4):462–466. doi: 10.1111/1523-1747.ep12605898
82. Takizawa Y, Shimizu H, Pulkkinen L, Suzumori K, Kakinuma H, Uitto J, et al. Combination of a novel frameshift mutation (1929delCA) and a recurrent nonsense mutation (W610X) of the LAMB3 gene in a Japanese patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa, and their application for prenatal testing. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1239–1241. doi: 10.1038/sj.jid.5600370
83. Takizawa Y, Pulkkinen L, Shimizu H, Lin L, Hagiwara S, Nishikawa T, et al. Maternal uniparental meroisodisomy in the LAMB3 region of chromosome 1 results in lethal junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1998;110(5):828–831. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00186.x
84. Takizawa Y, Shimizu H, Pulkkinen L, Nonaka S, Kubo T, Kado Y, et al. Novel premature termination codon mutations in the laminin gamma2-chain gene (LAMC2) in Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1233–1234. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00438.x
85. Posteraro P, De Luca N, Meneguzzi G, El Hachem M, Angelo C, Gobello T, et al. Laminin-5 mutational analysis in an Italian cohort of patients with junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2004;123(4):639–648. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23302.x
86. Castori M, Floriddia G, De Luca N, Pascucci M, Ghirri P, Boccaletti V, et al. Herlitz junctional epidermolysis bullosa: laminin-5 mutational profile and carrier frequency in the Italian population. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):38–44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08208.x
87. Mizushima H, Takamura H, Miyagi Y, Kikkawa Y, Yamanaka N, Yasumitsu H, et al. Identification of integrin-dependent and -independent cell adhesion domains in COOH-terminal globular region of laminin-5 alpha 3 chain. *Cell Growth Differ.* 1997;8(9):979–987.
88. Nielsen PK, Gho YS, Hoffman MP, Watanabe H, Makino M, Nomizu M, et al. Identification of a major heparin and cell binding site in the LG4 module of the laminin alpha 5 chain. *J Biol Chem.* 2000;275(19):14517–14523. doi: 10.1074/jbc.275.19.14517
89. Ruzzi L, Gagnoux-Palacios L, Pinola M, Belli S, Meneguzzi G, D'Alessio M, et al. A homozygous mutation in the integrin alpha6 gene in junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Clin Invest.* 1997;99(12):2826–2831. doi: 10.1172/JCI119474
90. Aho S, Uitto J. Direct interaction between the intracellular domains of bullous pemphigoid antigen 2 (BP180) and beta 4 integrin, hemidesmosomal components of basal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;243(3):694–699. doi: 10.1006/bbrc.1998.8162
91. Spinardi L, Einheber S, Cullen T, Milner TA, Giancotti FG. A recombinant tail-less integrin beta 4 subunit disrupts hemidesmosomes but does not suppress alpha 6 beta 4-mediated cell adhesion to laminins. *J Cell Biol.* 1995;129(2):473–487. doi: 10.1083/jcb.129.2.473

92. Culbertson MR. RNA surveillance. Unforeseen consequences for gene expression, inherited genetic disorders and cancer. *Trends Genet.* 1999;15(2):74–80. doi: 10.1016/s0168-9525(98)01658-8
93. Urlaub G, Mitchell PJ, Ciudad CJ, Chasin LA. Nonsense mutations in the dihydrofolate reductase gene affect RNA processing. *Mol Cell Biol.* 1989;9(7):2868–2880. doi: 10.1128/mcb.9.7.2868-2880.1989
94. Cui Y, Hagan KW, Zhang S, Peltz SW. Identification and characterization of genes that are required for the accelerated degradation of mRNAs containing a premature translational termination codon. *Genes Dev.* 1995;9(4):423–436. doi: 10.1101/gad.9.4.423
95. McIntosh I, Hamosh A, Dietz HC. Nonsense mutations and diminished mRNA levels. *Nat Genet.* 1993;4(3):219. doi: 10.1038/ng0793-219
96. Kivirikko S, McGrath JA, Baudoin C, Aberdam D, Ciatti S, Dunnill MG, et al. A homozygous nonsense mutation in the alpha 3 chain gene of laminin 5 (LAMA3) in lethal (Herlitz) junctional epidermolysis bullosa. *Hum Mol Genet.* 1995;4(5):959–962. doi: 10.1093/hmg/4.5.959
97. Nakano A, Pulkkinen L, Murrell D, Rico J, Lucky AW, Garzon M, et al. Epidermolysis bullosa with congenital pyloric atresia: novel mutations in the beta 4 integrin gene (ITGB4) and genotype/phenotype correlations. *Pediatr Res.* 2001;49(5):618–626. doi: 10.1203/00006450-200105000-00003
98. Pulkkinen L, Kurtz K, Xu Y, Bruckner-Tuderman L, Uitto J. Genomic organization of the integrin beta 4 gene (ITGB4): a homozygous splice-site mutation in a patient with junctional epidermolysis bullosa associated with pyloric atresia. *Lab Invest.* 1997;76(6): 823–833.
99. Ellis C, Eason C, Snyder A, Siegel M, Pai GS, Ryan E, et al. Novel missense p.R252L mutation of ITGB4 compounded with known 3793+1G>A mutation associated with nonlethal epidermolysis bullosa-pyloric atresia with obstructive uropathy. *JAAD Case Rep.* 2021;11:63–68. doi: 10.1016/j.jidcr.2021.03.016
100. Peters BP, Hartle RJ, Krzesicki RF, Kroll TG, Perini F, Balun JE, et al. The biosynthesis, processing, and secretion of laminin by human choriocarcinoma cells. *J Biol Chem.* 1985;260(27):14732–14742.
101. Allegra M, Gagnoux-Palacios L, Gache Y, Roques S, Lestringant G, Ortonne JP, et al. Rapid decay of alpha6 integrin caused by a mis-sense mutation in the propeller domain results in severe junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol.* 2003;121(6):1336–1343. doi: 10.1111/j.1523-1747.2003.12625.x
102. Varki R, Sadowski S, Pfendner E, Uitto J. Epidermolysis bullosa. I. Molecular genetics of the junctional and hemidesmosomal variants. *J Med Genet.* 2006;43(8):641–652. doi: 10.1136/jmg.2005.039685
103. Pulkkinen L, Uitto J. Heterozygosity for premature termination codon mutations in LAMB3 in siblings with non-lethal junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1244–1246. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00399.x
104. Gache Y, Allegra M, Bodemer C, Pisani-Spadafora A, Prost Y de, Ortonne JP, et al. Genetic bases of severe junctional epidermolysis bullosa presenting spontaneous amelioration with aging. *Hum Mol Genet.* 2001;10(21):2453–2461. doi: 10.1093/hmg/10.21.2453
105. McGrath JA, Ashton GH, Mellerio JE, Salas-Alanis JC, Swensson O, McMillan JR, et al. Moderation of phenotypic severity in dystrophic and junctional forms of epidermolysis bullosa through in-frame skipping of exons containing non-sense or frameshift mutations. *J Invest Dermatol.* 1999;113(3):314–321. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00709.x
106. Swensson O, Christophers E. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa in 2 siblings complicated by multiple squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1998;134(2):199–203. doi: 10.1001/archderm.134.2.199
107. Chavanas S, Gache Y, Vailly J, Kanitakis J, Pulkkinen L, Uitto J, et al. Splicing modulation of integrin beta4 pre-mRNA carrying a branch point mutation underlies epidermolysis bullosa with pyloric atresia undergoing spontaneous amelioration with ageing. *Hum Mol Genet.* 1999;8(11):2097–2105. doi: 10.1093/hmg/8.11.2097
108. McGrath JA, Pulkkinen L, Christiano AM, Leigh IM, Eady RA, Uitto J. Altered laminin 5 expression due to mutations in the gene encoding the beta 3 chain (LAMB3) in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1995;104(4):467–474. doi: 10.1111/1523-1747.ep12605904
109. McGrath JA, Christiano AM, Pulkkinen L, Eady RA, Uitto J. Compound heterozygosity for nonsense and missense mutations in the LAMB3 gene in nonlethal junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1996;106(5):1157–1159. doi: 10.1111/1523-1747.ep12340210
110. Wu Y, Li G, Zhu X. A novel homozygous point mutation in the COL17A1 gene in a Chinese family with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci.* 2002;28(3):181–186. doi: 10.1016/s0923-1811(01)00163-3
111. McGrath JA, Gatalica B, Li K, Dunnill MG, McMillan JR, Christiano AM, et al. Compound heterozygosity for a dominant glycine substitution and a recessive internal duplication mutation in the type XVII collagen gene results in junctional epidermolysis bullosa and abnormal dentition. *Am J Pathol.* 1996;148(6):1787–1796.
112. Castiglia D, Posteraro P, Spirito F, Pinola M, Angelo C, Puddu P, et al. Novel mutations in the LAMC2 gene in non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa: effects on laminin-5 assembly, secretion, and deposition. *J Invest Dermatol.* 2001;117(3):731–739. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01453.x
113. Gagnoux-Palacios L, Allegra M, Spirito F, Pommeret O, Romero C, Ortonne JP, et al. The short arm of the laminin gamma2 chain plays a pivotal role in the incorporation of laminin 5 into the extracellular matrix and in cell adhesion. *J Cell Biol.* 2001;153(4):835–850. doi: 10.1083/jcb.153.4.835
114. Leusden MR van, Pas HH, Gedde-Dahl T Jr, Sonnenberg A, Jonkman MF. Truncated typeXVII collagen expression in a patient with non-herlitz junctional epidermolysis bullosa caused by a homozygous splice-site mutation. *Lab Invest.* 2001;81(6):887–894. doi: 10.1038/labinvest.3780297
115. Whittock NV, Sher C, Gold I, Libman V, Reish O. A founder COL17A1 splice site mutation leading to generalized atrophic benign epidermolysis bullosa in an extended inbred Palestinian family from Israel. *Genet Med.* 2003;5(6):435–439. doi: 10.1097/01.gim.0000096494.61125.d8
116. Pulkkinen L, Marinkovich MP, Tran HT, Lin L, Herron GS, Uitto J. Compound heterozygosity for novel splice site mutations in the BPAG2/COL17A1 gene underlies generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1999;113(6):1114–1118. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00793.x
117. Schumann H, Hammami-Hauasli N, Pulkkinen L, Mauviel A, Küster W, Lüthi U, et al. Three novel homozygous point mutations and a new polymorphism in the COL17A1 gene: relation to biological and clinical phenotypes of junctional epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet.* 1997;60(6):1344–1353. doi: 10.1086/515463
118. Pasmooij AMG, Pas HH, Deviaene FCL, Nijenhuis M, Jonkman MF. Multiple correcting COL17A1 mutations in patients with revertant mosaicism of epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet.* 2005;77(5):727–740. doi: 10.1086/497344
119. Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R, Pas HH, Nijenhuis M, Heeres K, et al. Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. *Cell.* 1997;88(4):543–551. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81894-2
120. Pulkkinen L, Christiano AM, Airenne T, Haakana H, Tryggvason K, Uitto J. Mutations in the gamma 2 chain gene (LAMC2) of kalinin/laminin 5 in the junctional forms of epidermolysis bullosa. *Nat Genet.* 1994;6(3):293–297. doi: 10.1038/hg0394-293
121. Inoue M, Tamai K, Shimizu H, Owaribe K, Nakama T, Hashimoto T, et al. A homozygous missense mutation in the cytoplasmic tail of beta4 integrin, G931D, that disrupts hemidesmosome assembly and underlies Non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa without pyloric atresia? *J Invest Dermatol.* 2000;114(5):1061–1064. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00960-3.x
122. Yu Y, Wang Z, Mi Z, Sun L, Fu X, Yu G, et al. Epidermolysis bullosa in Chinese patients: Genetic analysis and mutation landscape in 57 pedigrees and sporadic cases. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(7):adv00503. doi: 10.2340/00015555-3843

123. Scaturro M, Posteraro P, Mastrogiacomo A, Zaccaria ML, De Luca N, Mazzanti C, et al. A missense mutation (G1506E) in the adhesion G domain of laminin-5 causes mild junctional epidermolysis bullosa. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(1):96–103. doi: 10.1016/s0006-291x(03)01533-x
124. Posteraro P, Sorvillo S, Gagnoux-Palacios L, Angelo C, Paradisi M, Meneguzzi G, et al. Compound heterozygosity for an out-of-frame deletion and a splice site mutation in the LAMB3 gene causes nonlethal junctional epidermolysis bullosa. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;243(3):758–764. doi: 10.1006/bbrc.1998.8180
125. Mellerio JE, Pulkkinen L, McMillan JR, Lake BD, Horn HM, Tidman MJ, et al. Pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome: mutations in the integrin beta4 gene (ITGB4) in two unrelated patients with mild disease. *Br J Dermatol.* 1998;139(5):862–871. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02515.x
126. Tasanen K, Floeth M, Schumann H, Bruckner-Tuderman L. Hemizyosity for a glycine substitution in collagen XVII: unfolding and degradation of the ectodomain. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):207–212. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00049.x
127. Yuen WY, Pas HH, Sinke RJ, Jonkman MF. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1280–1284. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10359.x
128. Vanotti S, Chiaverini C, Charlesworth A, Bonnet N, Berbis P, Meneguzzi G, et al. Late-onset skin fragility in childhood: a case of junctional epidermolysis bullosa of late onset caused by a missense mutation in COL17A1. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):714–715. doi: 10.1111/bjd.12353
129. Väisänen L, Has C, Franzke C, Hurskainen T, Tuomi ML, Bruckner-Tuderman L, et al. Molecular mechanisms of junctional epidermolysis bullosa: Col 15 domain mutations decrease the thermal stability of collagen XVII. *J Invest Dermatol.* 2005;125(6):1112–1118. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23943.x
130. Tasanen K, Eble JA, Aumailley M, Schumann H, Baetge J, Tu H, et al. Collagen XVII is destabilized by a glycine substitution mutation in the cell adhesion domain Col15. *J Biol Chem.* 2000;275(5):3093–3099. doi: 10.1074/jbc.275.5.3093
131. Huilaja L, Hurskainen T, Autio-Harjainen H, Sormunen R, Tu H, Hofmann SC, et al. Glycine substitution mutations cause intracellular accumulation of collagen XVII and affect its post-translational modifications. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2302–2306. doi: 10.1038/jid.2009.22
132. Pulkkinen L, Jonkman MF, McGrath JA, Kuijpers A, Paller AS, Uitto J. LAMB3 mutations in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa: consequences at the mRNA and protein levels. *Lab Invest.* 1998;78(7):859–867.
133. Hou PC, Natsuga K, Tu WT, Huang HY, Chen B, Chen LY, et al. Complexity of transcriptional and translational interference of laminin-332 subunits in junctional epidermolysis bullosa with LAMB3 mutations. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(8):adv00522. doi: 10.2340/00015555-3874
134. Mazzanti C, Gobello T, Posteraro P, Paradisi M, Meneguzzi G, Chinni L, et al. 180-kDa bullous pemphigoid antigen defective generalized atrophic benign epidermolysis bullosa: report of four cases with an unusually mild phenotype. *Br J Dermatol.* 1998;138(5):859–866. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02226.x
135. Ruzzi L, Pas H, Posteraro P, Mazzanti C, Didona B, Owaribe K, et al. A homozygous nonsense mutation in type XVII collagen gene (COL17A1) uncovers an alternatively spliced mRNA accounting for an unusually mild form of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2001;116(1):182–187. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.00229.x
136. Pasmooij AMG, Zalen S van, Nijenhuis AM, Kloosterhuis AJ, Zuiderveen J, Jonkman MF, et al. A very mild form of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa: BP180 rescue by outsplicing of mutated exon 30 coding for the COL15 domain. *Exp Dermatol.* 2004;13(2):125–128. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00141.x
137. Dietz HC, Kendzior RJ Jr. Maintenance of an open reading frame as an additional level of scrutiny during splice site selection. *Nat Genet.* 1994;8(2):183–188. doi: 10.1038/ng1094-183
138. Kiritsi D, Kern JS, Schumann H, Kohlhase J, Has C, Bruckner-Tuderman L. Molecular mechanisms of phenotypic variability in junctional epidermolysis bullosa. *J Med Genet.* 2011;48(7):450–457. doi: 10.1136/jmg.2010.086751
139. Franzke CW, Has C, Schulte C, Huilaja L, Tasanen K, Aumailley M, et al. C-terminal truncation impairs glycosylation of transmembrane collagen XVII and leads to intracellular accumulation. *J Biol Chem.* 2006;281(40):30260–30268. doi: 10.1074/jbc.M604464200
140. Коталевская Ю.Ю., Марычева Н.М. Трудности дифференциальной диагностики подтипов пограничного типа буллезного эпидермолиза: описание двух клинических наблюдений. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(1):83–93 [Kotalevskaya YuYu, Marycheva NM. Challenges of the differential diagnosis between the subtypes of the junctional epidermolysis bullosa: presentation of two clinical cases. *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2019;47(1):83–93. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-009
141. Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Monchakovskaya ES, Nefedova MA. Efficacy of intradermal allogeneic fibroblast injections in junctional epidermolysis bullosa. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(3):e0315. doi: 10.15275/rusomj.2022.0315
142. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Богданова Е.В., Мончаковская Е.С. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2018;73(6):420–430 [Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Bogdanova EV, Monchakovskaya ES. Epidemiology and providing of healthcare for patients with inherited epidermolysis bullosa in the Russian Federation. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2018;73(6):420–430. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn980
143. Гаджимурадова К.М., Иванова М.А., Гаджимурадов М.Н., Алиева С.Н. Клинические и эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Республике Дагестан. *Лечащий Врач.* 2022;2(25):54–63. [Gadzhimuradova KM, Ivanova MA, Gadzhimuradov MN, Alieva SN. Clinical and epidemiological features of congenital epidermolysis bullosa in the Republic of Dagestan. *Lechashhij Vrach.* 2022;2(25)54–63. (In Russ.)] doi: 10.51793/OS.2022.25.2.009

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.А. Кубанов; сбор и обработка материала, написание текста — В.В. Чикин; редактирование — А.Э. Карамова; сбор и обработка материала — Е.С. Мончаковская.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Alexey A. Kubanov; collection and processing of material, text writing — Vadim V. Chikin; editing — Arfenya E. Karamova; collection and processing of material — Ekaterina S. Monchakovskaya.

Информация об авторах

***Чикин Вадим Викторович** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

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

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

Мончаковская Екатерина Сергеевна — младший научный сотрудник; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: monchakovskaya@cnikvi.ru

Information about the authors

***Vadim V. Chikin** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

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

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

Ekaterina S. Monchakovskaya — Junior Research Associate; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: monchakovskaya@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 18.10.2022

Принята к публикации: 17.11.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 18.10.2022

Accepted: 17.11.2022

Published: 15.12.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1358>

Молекулярно-генетические маркеры рецидивирования базальноклеточного рака кожи

© Сайтбурханов Р.Р.*, Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И.

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

Базальноклеточная карцинома является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, и в последние десятилетия заболеваемость им быстро растет во всем мире. Это злокачественное новообразование является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая может приводить к инвалидности и серьезному эстетическому ущербу.

Результаты анализа экспрессии генов и протеомного профилирования опухолевых клеток и опухолевого микроокружения свидетельствуют о том, что определенные молекулы, участвующие в реализации патогенетических путей базальноклеточного рака кожи, могут представлять собой новые прогностические биомаркеры или служить основой для их разработки.

Цель данного обзора — обобщить информацию об известных генах, белках и ферментах, которую можно использовать для диагностики, мониторинга терапии и прогнозирования течения базальноклеточного рака кожи.

Для поиска необходимой литературы использованы базы данных PubMed, MedLine, Web of Science и РИНЦ.

Ключевые слова: базальноклеточная карцинома; рецидивирование; биомаркеры

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

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

Для цитирования: Сайтбурханов Р.Р., Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И. Молекулярно-генетические маркеры рецидивирования базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):39–47. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1358>



Molecular markers of recurrence of basal cell skin cancer

© Rifat R. Saytburkhanov*, Alexey A. Kubanov, Irina N. Kondrakhina, Xenia I. Plakhova

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

Basal cell carcinoma is the most common malignant neoplasm, and its incidence has been rapidly increasing worldwide. This malignancy is a serious public health problem that can lead to disability and severe aesthetic damage.

The results of the analysis of gene expression and proteomic profiling of tumor cells and the tumor microenvironment indicate that certain molecules involved in the pathogenetic pathways of basal cell skin cancer may represent new prognostic biomarkers or serve as the basis for their development.

The purpose of this review is to summarize information on known genes, proteins, and enzymes that can be used to diagnose, monitor therapy, and predict the course of basal cell skin cancer.

The PubMed, MedLine, Web of Science and RSCI databases were used to search for the necessary literature.

Keywords: basal cell carcinoma; recurrence; biomarker

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

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

For citation: Saytburkhanov RR, Kubanov AA, Kondrakhina IN, Plakhova XI. Molecular markers of recurrence of basal cell skin cancer. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(6):39–47. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1358>



Введение

Базальноклеточная карцинома является наиболее распространенным раком кожи во всем мире, уровень заболеваемости увеличивается почти на 10% ежегодно [1, 2], что представляет собой возрастающую проблему общественного здравоохранения, связанную с негативными психосоциальными и экономическими последствиями [3].

Клинически базальноклеточный рак кожи характеризуется медленным ростом, редкими локальными рецидивами и чрезвычайно низким метастатическим потенциалом [4]. Ранняя диагностика и своевременное лечение имеют решающее значение для предотвращения локальной деструкции тканей и прогрессирования заболевания. Гистопатологическое исследование остается золотым стандартом диагностики базальноклеточного рака кожи и других опухолей кожи, в то время как неинвазивные и минимально инвазивные методы диагностики с каждым годом привлекают все большее внимание, поскольку позволяют избежать выполнения биопсии кожи [5].

Дерматоскопия и отражательная конфокальная микроскопия позволяют проводить быструю неинвазивную морфологическую оценку опухолей кожи *in vivo*, а сочетание этих методов может повысить точность диагностики различных подтипов базальноклеточного рака кожи [5, 6].

Факторы риска развития базальноклеточного рака кожи включают фототип Фитцпатрика I–II, веснушки и солнечные ожоги в детстве, семейный анамнез рака кожи, ятрогенную иммуносупрессию, внутреннее или внешнее воздействие канцерогенных химических веществ, особенно мышьяка, и высокое кумулятивное воздействие УФ-излучения. Среди перечисленных факторов УФ-излучение рассматривается большинством исследователей как основной канцероген [1], и около 80% случаев базальноклеточной карциномы возникают на участках, подверженных воздействию солнца, в основном на голове и шее.

Золотым стандартом лечения базальноклеточного рака кожи является хирургическое иссечение с гистологическим контролем краев резекции опухоли. Пятилетние локальные рецидивы первичного базальноклеточного рака кожи колеблются от 1 до 3,2% в результате лечения с помощью микрографической хирургии Мооса и от 2,3 до 10,1% в результате лечения стандартным хирургическим удалением [7]. Считается, что риск метастазирования чрезвычайно низок и составляет всего 0,0028% [8].

Многочисленные клинические факторы и гистологические параметры опухоли связаны с риском рецидива базальноклеточного рака кожи после лечения [9]: анатомическая локализация, наличие иммуносупрессии, предшествующая лучевая терапия в зоне поражения, размер опухоли, гистологический подтип, гистологические признаки наличия сосудистой и периневральной инвазии. Однако, несмотря на прогностические факторы местного рецидива, причина, по которой через 5 лет после операции локально рецидивируют хирургически иссеченные очаги базальноклеточного рака со свободными от опухолевого роста краями, до сих пор не ясна [10].

Канцерогенез является результатом многообразных взаимодействий между геномом хозяина и факторами окружающей среды. Из-за своего морфологического

сходства с недифференцированными эпидермальными базальными клетками базальноклеточный рак кожи представляет собой превосходную модель для идентификации дифференциально экспрессируемых генов по сравнению с нормальными клетками [11].

Вопросы патогенеза базальноклеточного рака кожи изучены достаточно подробно. Большинство генов, вовлеченных в канцерогенез, обладают мутационной сигнатурой, соответствующей УФ-индуцированному повреждению ДНК. Аберрантная активация передачи сигнального пути Hedgehog является основным патогенетическим путем развития базальноклеточного рака кожи, а изучение его значимых звеньев является первым шагом к разработке и внедрению новых терапевтических подходов к лечению.

Активация сигнального пути Hedgehog происходит несколькими способами: лиганд-зависимая или рецептор-индуцированная активация сигнального пути Hedgehog (“Canonical Hedgehog pathway”) происходит через связывание семейства внеклеточных лигандов HH (т. н. Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) и Desert Hedgehog (DHH) с трансмембранным рецептором Patched 1 (PTCH1)) и альтернативная активация сигнального пути Hedgehog (“Noncanonical Hedgehog pathway”) за счет транскрипции или посттрансляционной модификации семейства транскрипционных факторов — GLI (GLI1, GLI2 и GLI3) в результате взаимодействия с сигнальными путями эпидермального фактора роста (EGFR pathway), инсулиноподобного фактора роста (IGF pathway), трансформирующего фактора роста бета (TGF β pathway), атипичной протеинкиназы C (aPKC pathway), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K, AKT и mTOR pathway) и транскрипционного фактора NF- κ B. Совершенствование технологий геномного анализа привело к идентификации новых генов-драйверов базальноклеточного рака кожи, характеризующихся более сложной генетической взаимосвязью, чем предполагалось ранее. Так, исследователи указывают на тесную взаимосвязь сигнального пути Hedgehog с сигнальными путями Wnt, Hippo-YAP, NOTCH, что, по всей видимости, отражает клинико-патологическую гетерогенность случаев базальноклеточного рака кожи, например, базалиомы с низким или высоким риском рецидива, опухоли у пациентов с синдромом Горлина–Гольца или базалиомы, резистентные к таргетной терапии [1].

С помощью современных геномных и протеомных методов диагностики могут быть выявлены новые биомаркеры и разработаны растворимые и/или тканеспецифические биомаркеры для диагностики, прогнозирования и мониторинга терапии при различных злокачественных новообразованиях, включая базальноклеточный рак кожи и другие немеланомные виды рака кожи [13].

Однако уровни генных транскриптов не всегда коррелируют с экспрессией белков из-за транскрипционного/трансляционного контроля, и высокопроизводительные протеомные технологии предпочтительны для измерения белков, связанных с патологическими состояниями [12].

Протеомные исследования потенциальных прогностических маркеров рецидива базальноклеточного рака кожи на сегодняшний день включают изучение циклооксигеназы-2, эзрина и матриксных металлопротеиназ-1, -9 и -13 [14].

1. Потенциальные биомаркеры повышенного риска рецидивирования базальноклеточного рака кожи

1.1. Циклооксигеназа-2 в патогенезе

базальноклеточного рака кожи

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) представляет собой фермент, который опосредует многие физиологические функции, такие как ингибирование апоптоза, усиление ангиогенеза и увеличение подвижности клеток (рис. 1).

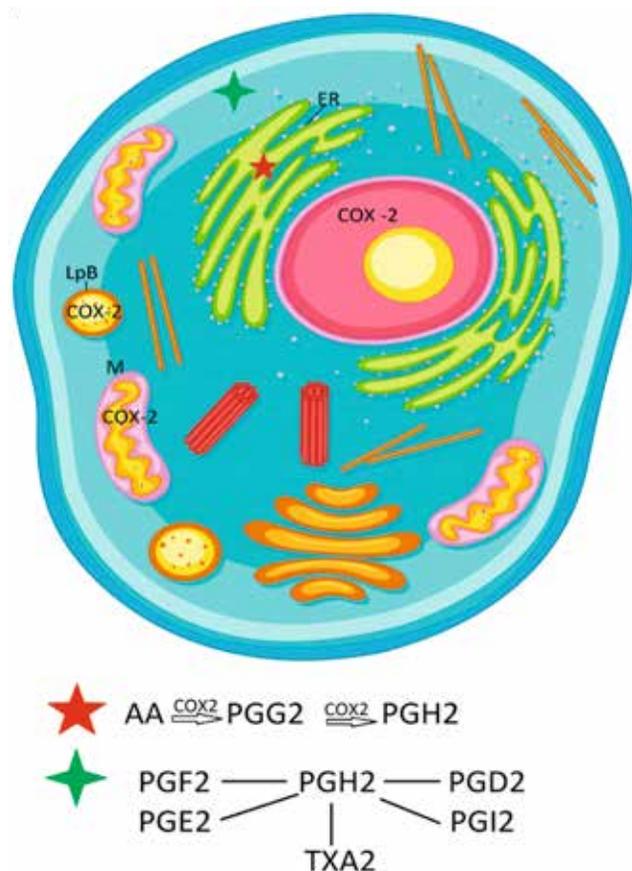


Рис. 1. Клеточная локализация и ферментативная активность циклооксигеназы-2

Показана субклеточная локализация ЦОГ-2 в эндоплазматическом ретикулуме (ER), ядре, митохондриях (M) и липидных телах (LpB). Показано (красная звездочка) окисление арахидоновой кислоты (AA) с помощью ЦОГ-2 в эндоплазматическом ретикулуме. Арахидоновая кислота преобразуется в PGG2. Затем PGG2 восстанавливается пероксидазной активностью ЦОГ-2 до PGH2. PGH2 (зеленая звездочка) служит субстратом для клеточно-специфических цитозольных синтаз простагландина (PG), которые в свою очередь отвечают за продукцию простагландина E2 (PGE2), простагландина D2 (PGD2), простагландина F2 α (PGF2 α), простациклина (PGI2) и тромбоксана A2 (TXA2). Адаптировано из: Rizzo MT. Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. Clin Chim Acta. 2021; 412(9-10):671–687. doi: 10.1016/j.cca.2010.12.02. Изображение создано с помощью ресурсов с freepik.com

Fig. 1. Cellular localization and enzymatic activity of cyclooxygenase-2. The subcellular localization of COX-2 in the endoplasmic reticulum (ER), nucleus, mitochondria (M) and lipid bodies (LpB). Shown (red star) is oxygenation of arachidonic acid (AA) by COX-2 in the endoplasmic reticulum. Arachidonic acid is converted to PGG2. PGG2 is then reduced by COX-2 peroxidase activity to PGH2. PGH2 (green star) serves as a substrate for cell-specific cytosolic prostaglandin (PG) synthases, which in turn are responsible for the production of prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin F2 α (PGF2 α), prostacyclin (PGI2) and thromboxane A2 (TXA2). Adapted from: Rizzo MT. Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. Clin Chim Acta. 2021;412(9-10):671–687. doi:10.1016/j.cca.2010.12.02. Image created with resources from freepik.com

Исследователями показано, что избыточная экспрессия ЦОГ-2 играет важную роль в канцерогенезе посредством нескольких механизмов, таких как усиление клеточной пролиферации, стимуляция ангиогенеза, ингибирование апоптоза, стимуляция инвазии и подавление иммунного ответа [15]. Клеточная пролиферация является результатом взаимодействия между ЦОГ-2 и различными клеточными сигнальными путями [16]. По данным Tjii (2006), предполагается связь между сверхэкспрессией ЦОГ-2 и повышенным уровнем фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), CD31-позитивных сосудов и регуляторов апоптоза Mcl-1 и Bcl-2, играющих важную роль в патогенезе базальноклеточного рака кожи [17].

EI-Khalawany (2013) обнаружил, что 90,9% рецидивирующих форм базальноклеточного рака кожи экспрессируют ЦОГ-2 по сравнению с 59,1% нерезидивирующих форм базальноклеточного рака кожи [14].

Было показано, что ингибирование ЦОГ-2 может смягчить рост опухоли, уменьшить экспрессию маркеров пролиферации клеток и способствовать апоптозу раковых клеток [16].

В исследовании Chen (2019) установлена повышенная экспрессия ЦОГ-2 как на уровне мРНК, так и на уровне белка в опухолевой ткани и прилегающих нормальных тканях у 180 пациентов с базальноклеточным раком кожи с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени и вестерн-блоттинга соответственно. Уровень экспрессии коррелировал с вероятностью наступления рецидива после проведенного лечения, что позволило сделать вывод о возможности использования уровня ЦОГ-2 в тканях в качестве биомаркера для прогноза риска рецидива базальноклеточного рака кожи [18].

1.2. Эзрин

Эзрин представляет собой белок цитоплазматической мембраны, принадлежащий к семейству белков ERM (эзрин, радиксин и мезин) и действующий как промежуточное звено между плазматической мембраной и актиновым цитоскелетом. Играет важную роль в адгезии, миграции, организации структуры клеточной поверхности, регуляции роста опухоли, прогрессировании и метастазировании различных видов рака [19] и может использоваться в качестве биомаркера [20].

Более высокая частота выявления иммунопозитивности по эзрину, чем в первичных формах, наблюдается при рецидивных формах базальноклеточного рака кожи [14].

1.3. Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются членами надсемейства метцинциновых протеаз цинк-эндопептидаз и традиционно описываются как молекулы, которые в первую очередь расщепляют белки внеклеточного матрикса [21]. Матриксные металлопротеиназы являются значимыми компонентами микроокружения опухоли, играя важную роль в прогрессировании рака путем модулирования роста, дифференцировки и миграции клеток. Матриксные металлопротеиназы (табл.) опосредуют высвобождение и влияют на активность многочисленных молекул, таких как цитокины, факторы роста и молекулы адгезии, которые регулируют функцию клеток из микроокружения опухоли (рис. 2) [22].

Высвобождение матриксных металлопротеиназ является одним из первых событий в сложном процессе

Таблица. Субстраты и мишени матричных металлопротеиназ [25]
Table. Substrates and targets of matrix metalloproteinase's [25]

Матриксная металлопротеиназа	Субстрат и мишень
Матриксная металлопротеиназа-1 (коллагеназа-1)	Коллаген типа I, II, III, VII, VIII, X и XI, желатин, нидоген, казеин, агрекан, перлекан, серпин, тенасцин-С, версикан, витронектин, фибронектин, L-селектин, овогистатин, основной белок миелина, стромальный клеточный фактор (1SDF-1), пентраксин-3, протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста, предшественник ФНО, VEGF-связывающие белки ECM
Матриксная металлопротеиназа-9 (желатиназа B)	Желатин, коллаген типа IV, V, VII, X и XIV, агрекан, эластин, фибронектин, ламинин, нидоген, версикан, декорин, основной белок миелина, казеин, витронектин, интерлейкин-8, галектин-3, рецептор интерлейкина-2, протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста, предшественник ФНО, VEGF-связывающие белки ECM, тромбоспондин-2 и пируваткиназа M1/M2
Матриксная металлопротеиназа-13 (коллагеназа-3)	Коллаген типа I-IV, IX, X и XIV, желатин, плазминоген, фибронектин, остеонектин, агрекан, перлекан, ламинин, тенасцин, казеин

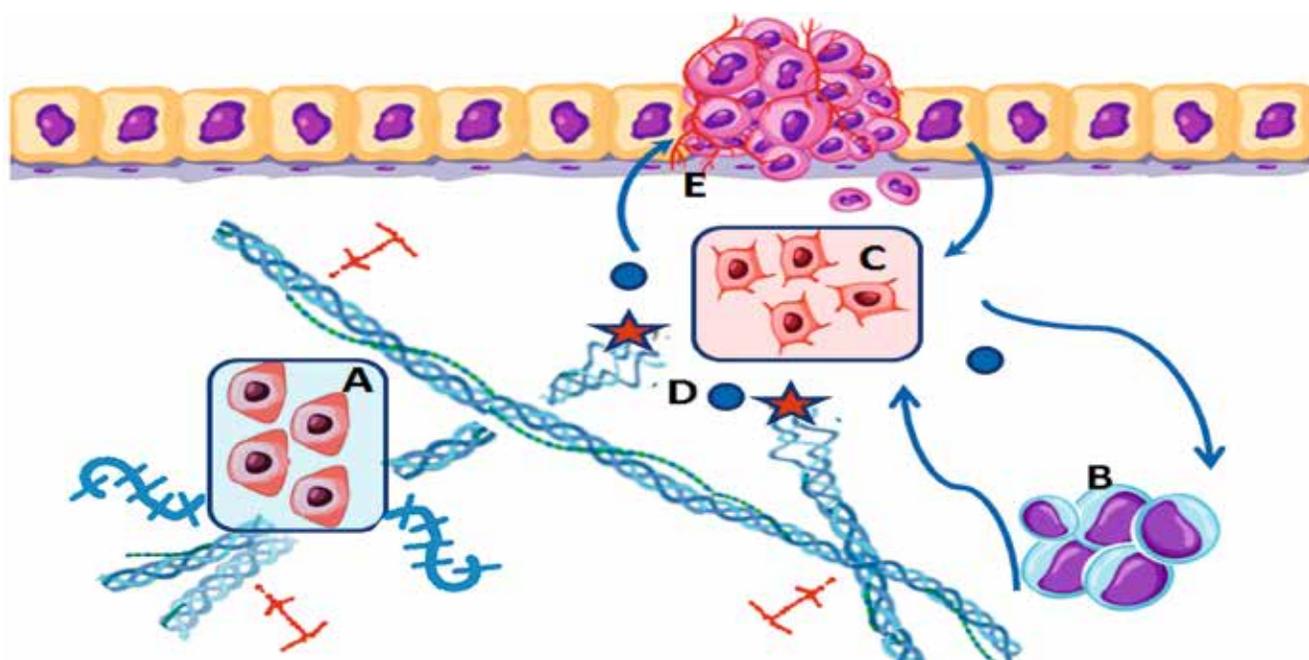


Рис. 2. Микроокружение опухоли (на примере базальноклеточного рака кожи)

Микроокружение опухоли состоит из различных типов клеток, таких как иммунные клетки, эндотелиальные клетки (новообразованные кровеносные сосуды), фибробласты и стромальные белки. (А) Фибробласты участвуют в синтезе и деградации элементов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, протеогликаны и гиалуроновая кислота. (В) Иммунные клетки и продукция цитокинов и хемокинов способствуют локальному воспалению. (С) Активированные фибробласты могут модулировать противоопухолевый ответ и поддерживать воспалительный процесс. (D) Экспрессия матричных металлопротеиназ (красные звездочки) обеспечивает деградацию внеклеточного матрикса и способствует прогрессированию опухоли. (E) Процесс ангиогенеза обеспечивает опухолевые клетки питательными веществами и кислородом и способствует их росту и инвазии. Адаптировано из: Zambrano-Román M, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, Muñoz-Valle JF, Valdés-Alvarado E. Non-Melanoma Skin Cancer: A Genetic Update and Future Perspectives. *Cancers*. 2022;14(10):2371. doi:10.3390/cancers14102371

Fig. 2. Tumor microenvironment (on the example of basal cell skin cancer)

The tumor microenvironment is composed of various cell types such as immune cells, endothelial cells (new blood vessels), fibroblasts, and stromal proteins. (A) Fibroblasts are involved in the synthesis and degradation of extracellular matrix elements such as collagen, proteoglycans, and hyaluronic acid. (B) Immune cells and production of cytokines and chemokines promote local inflammation. (C) Activated fibroblasts can modulate the antitumor response and support the inflammatory process. (D) Expression of matrix metalloproteinases (red asterisks) promotes degradation of the extracellular matrix and promotes tumor progression. (E) The process of angiogenesis provides tumor cells with nutrients and oxygen and promotes their growth and invasion. Adapted from: Zambrano-Román M, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, Muñoz-Valle JF, Valdés-Alvarado E. Non-Melanoma Skin Cancer: A Genetic Update and Future Perspectives. *Cancers*. 2022;14(10):2371. doi:10.3390/cancers14102371

опухолевой инвазии, приводящей к изменениям цитоскелета, которые делают возможной миграцию клеток. Матриксные металлопротеиназы могут играть роль не только в агрессивности опухоли, но и в ее рецидивировании.

В исследовании Rogosic и соавт. (2015) проанализировали 64 образца базальноклеточного рака кожи и оценили экспрессию ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-13 и Е-кадгерина с помощью иммуногистохимического окрашивания. Они выявили, что экспрессия ММП-1

в опухолевых клетках в пять раз выше при морфеоформном и рецидивирующем базальноклеточном раке кожи, чем при поверхностном, кистозном или микронодулярном. Экспрессия ММП-9 и ММП-13 в стромальных клетках была выявлена при морфеоформной и рецидивной формах базальноклеточного рака кожи [23, 24].

1.4. Альтернативный фактор сплайсинга

Альтернативный фактор сплайсинга (ASF1, SRSF1) является фактором сплайсинга, который играет роль протоонкогена, стимулируя ангиогенез, рост и пролиферацию клеток [26] (рис. 3).

Было обнаружено, что белок влияет на ангиогенез опухоли, стимулируя образование проангиогенной формы сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGFA) [26].

Иммуногистохимическая экспрессия альтернативного фактора сплайсинга также коррелирует с плохим прогнозом при диффузных глиомах взрослых, а также с повышенной пролиферацией клеток при раке предстательной железы [28].

При базальноклеточном раке кожи выявлена статистически значимая корреляция между более высокими уровнями экспрессии альтернативного фактора сплайсинга и повышенным риском местного

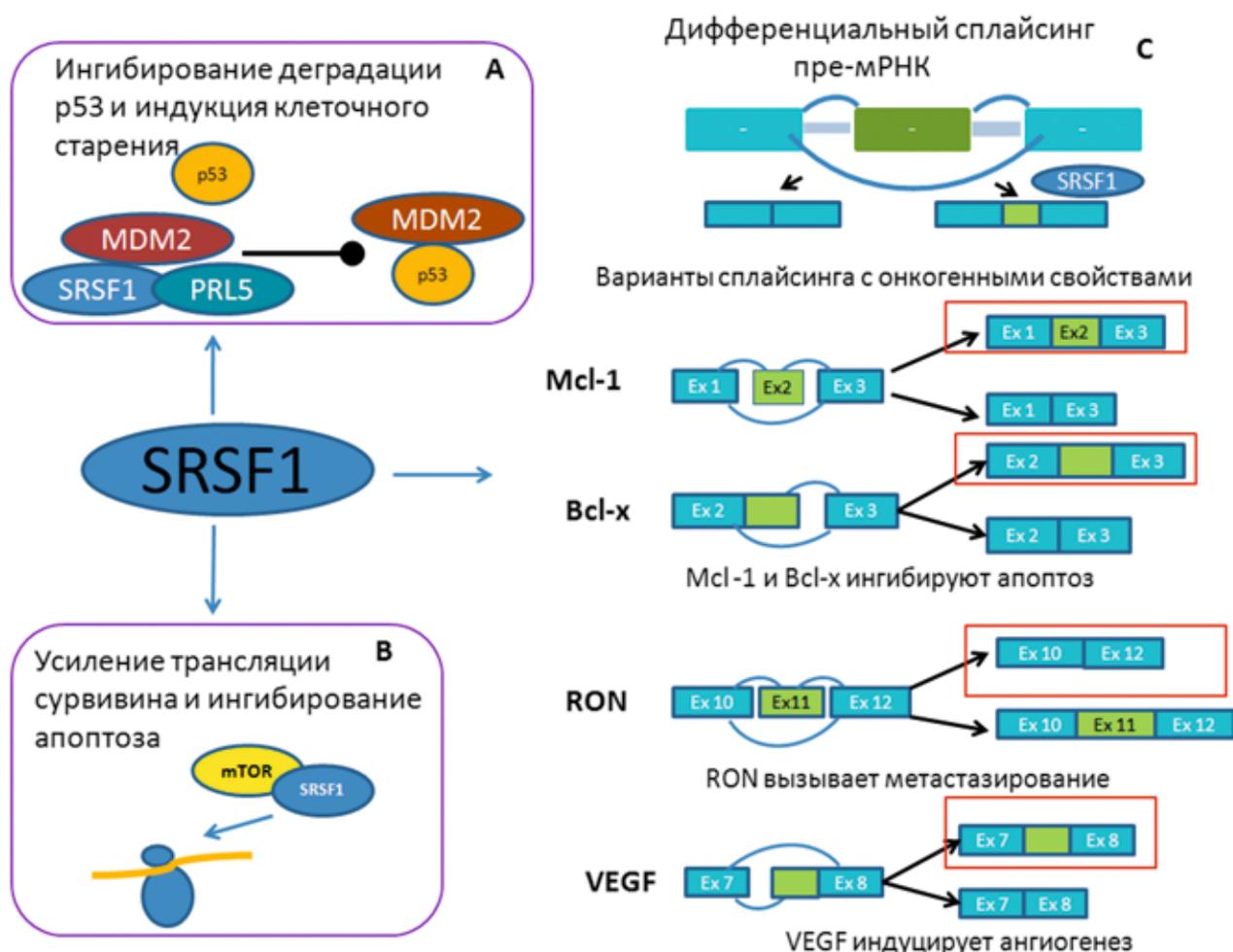


Рис. 3. Плейотропное действие SRSF1 на неопластический процесс

(A) SRSF1 присоединяется к комплексу убиквитинлигазы MDM2 и рибосомного белка PRL5, ингибируя деградацию p53 и стимулируя процесс, известный как онкоген-индуцированное старение. (B) SRSF1 регулирует дифференциальную сборку пре-мРНК, индуцируя синтез вариантов сплайсинга с онкогенными свойствами. При участии SRSF1 создаются антиапоптотические изоформы белков из семейства Bcl2, регулирующих апоптоз: Mcl-1L и Bcl-xL, проангиогенный вариант основного регулятора ангиогенеза VEGF165 и изоформа рецептора Ron (Δ Ron), стимулирующая миграцию клеток и их инвазию. (C) SRSF1 посредством взаимодействия с киназой mTOR усиливает трансляцию антиапоптотического белка сурвивина, ингибирующего апоптоз. Адаптировано из: Sokół E, Bogusławska J, Piekiełko-Witkowska A. The role of SRSF1 in cancer. Postępy Hig Med Dosw (Online). 2017;71(0):422–430. doi:10.5604/01.3001.0010.3825

Fig. 3. Pleiotropic effect of SRSF1 on the neoplastic process

(A) SRSF1 binds to the complex of MDM2 ubiquitin ligase and PRL5 ribosomal protein, inhibiting the degradation of p53 and stimulating a process known as oncogene-induced aging. (B) SRSF1 regulates the differential assembly of pre-mRNA by inducing the synthesis of splicing variants with oncogenic properties. With the participation of SRSF1, anti-apoptotic isoforms of proteins from the Bcl2 family that regulate apoptosis are created: Mcl-1L and Bcl-xL, a proangiogenic variant of the main regulator of angiogenesis VEGF165 and an isoform of the Ron receptor (Δ Ron), which stimulates cell migration and invasion. (C) SRSF1 enhances translation of the apoptosis-inhibiting anti-apoptotic protein survivin through interaction with mTOR kinase. Adapted from: Sokół E, Bogusławska J, Piekiełko-Witkowska A. The role of SRSF1 in cancer. Postępy Hig Med Dosw (Online). 2017;71(0):422–430. doi:10.5604/01.3001.0010.3825

рецидива после лечения. Тем пациентам, которые демонстрируют высокие уровни этого белка, может потребоваться более частое наблюдение после лечения.

Несмотря на то что были идентифицированы различные клинические и гистологические параметры высокого риска рецидивирования, точные патогенетические механизмы, лежащие в основе локального рецидива базальноклеточного рака кожи, даже при наличии свободных от опухоли хирургических краев, еще предстоит выяснить. Было высказано предположение, что сигнальный путь YAP играет ключевую роль в поддержании стволовых клеток и пролиферации базальноклеточного рака кожи, негативно регулируя сигнальный путь Hippo, который выполняет функцию ингибирования опухоли [1].

Если сигнальный путь Hippo не подавляется, сигнальный путь YAP вместе с другими факторами транскрипции может стимулировать экспрессию про-

тоонкогенов с конечной индукцией клеточной пролиферации, роста, эпителиально-мезенхимального перехода и апоптоза [1].

Предполагается, что альтернативный фактор сплайсинга, действующий как фактор сплайсинга / РНК-связывающий белок, может избирательно регулировать транскрипцию белков, участвующих в пути YAP/Hippo.

1.5. Альфа-актин гладких мышц

Инвазивный потенциал опухоли зависит, помимо прочего, от подвижности клеток и их способности мигрировать в окружающие ткани. Микрофиламенты, содержащие α -актин гладких мышц (α -SMA), в значительной степени ответственны за подвижность клеток (рис. 4) [29].

Качественные и количественные изменения экспрессии α -SMA в опухолевых клетках и строме могут коррелировать с агрессивностью роста опухоли [30].

Экспрессия α -SMA в опухолевых клетках и строме является прогностическим фактором рецидивирующего

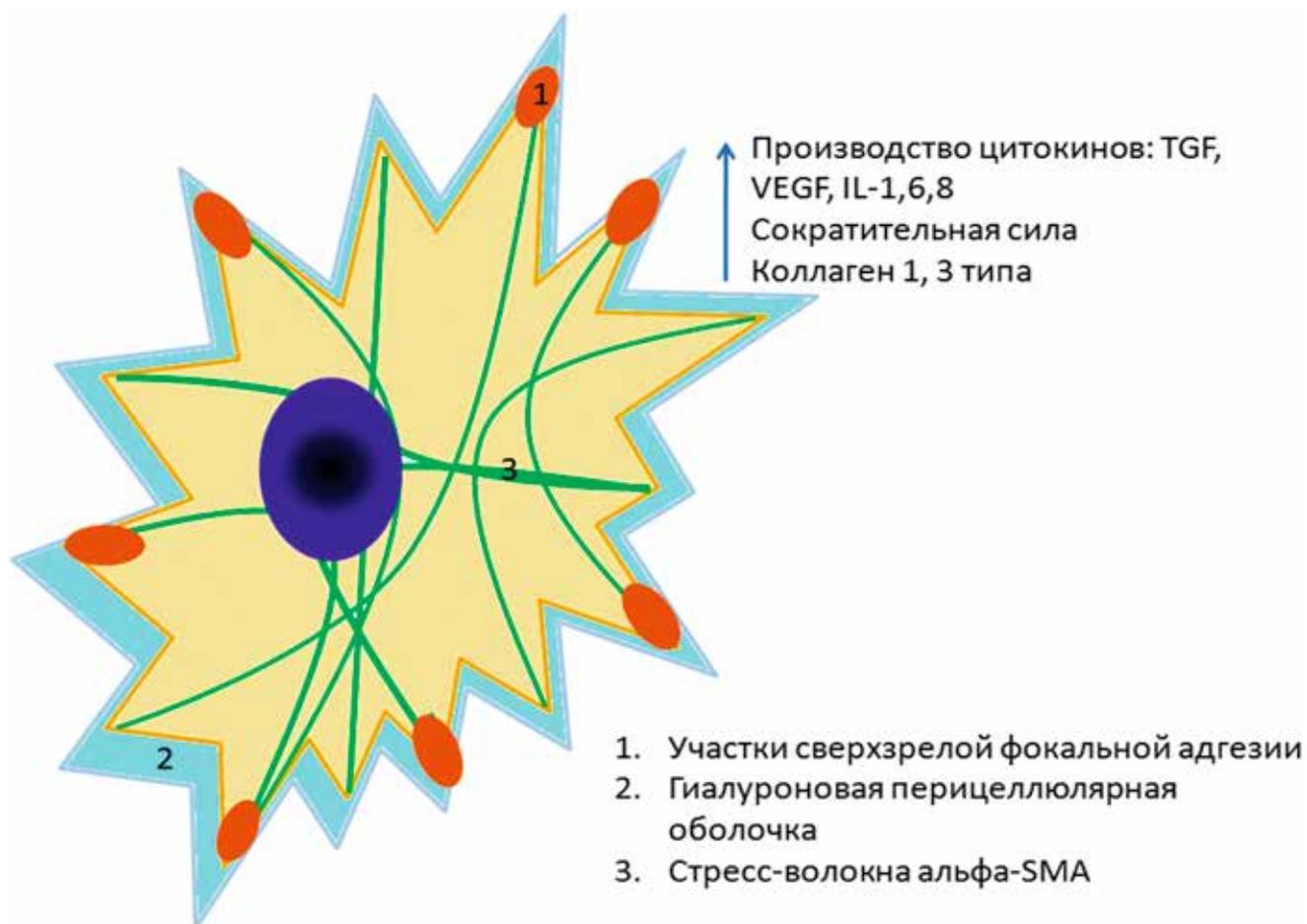


Рис. 4. Свойства миофибробласта

Миофибробласты продуцируют факторы экстрацеллюлярного матрикса и содержат сократительные стрессовые волокна, состоящие из α -SMA. Они тесно взаимодействуют с соседними клетками и внеклеточным матриксом. Адаптировано из: Teh N, Leow LJ. The Role of Actin in Muscle Spasms in a Case Series of Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma Treated with a Hedgehog Pathway Inhibitor. *Dermatol Ther* 2021;11(1):293–299. doi:10.1007/s13555-020-00464-x

Fig. 4. Properties of myofibroblast

Myofibroblasts produce extracellular matrix factors and contain contractile stress fibers composed of α -SMA. They interact closely with neighboring cells and the extracellular matrix. Adapted from: Teh N, Leow LJ. The Role of Actin in Muscle Spasms in a Case Series of Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma Treated with a Hedgehog Pathway Inhibitor. *Dermatol Ther* 2021;11(1):293–299. doi:10.1007/s13555-020-00464-x

течения базальноклеточного рака кожи. В группе первичных опухолей положительная экспрессия стромального α -SMA коррелирует с более высокой частотой рецидивов. В случае рецидива базальноклеточного рака кожи положительная экспрессия α -SMA в опухолевых клетках является предрасполагающим к локальному рецидиву фактором [31].

В литературе сообщается о корреляции между α -SMA и агрессивными подтипами базальноклеточного рака кожи, которые чаще рецидивируют [32].

Заключение

Анализ экспрессии генов и протеомного профилирования опухолевых клеток и их микроокружения в различных биологических образцах, тканях или жидкостях убедительно свидетельствует о том, что определенные молекулы, участвующие в патогенетических путях рака кожи, могут представлять собой новые прогностические биомаркеры при базальноклеточном раке кожи. Полученные исследователями данные нуждаются в дальнейшем изучении. ■

Литература/References

1. Сайтбурханов Р.П., Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И. Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):38–51 [Saytburkhanov RR, Kubanov AA, Kondrakhina IN, Plakhova KI. Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(5):38–51. (In Russ)] doi: 10.25208/vdv1277
2. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069–1080. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
3. Hoorens I, Vossaert K, Ongenaes K, Brochez L. Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening. *Br J Dermatol* 2016;174(6):1258–1265. doi: 10.1111/bjd.14477
4. Verkouteren J, Ramdas K, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol* 2017;177(2):359–372. doi: 10.1111/bjd.15321
5. Longo C, Lallas A, Kyrgidis A, Rabinovitz H, Moscarella E, Ciardo S, et al. Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermatoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):716–724. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.067
6. Ghita MA, Caruntu C, Rosca AE, Kaleshi H, Caruntu A, Moraru L, et al. Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for in vivo, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3019–3024. doi: 10.3892/ol.2016.4354
7. Morgan FC, Ruiz ES, Karia PS, Besaw RJ, Neel VA, Schmults CD. Factors predictive of recurrence, metastasis, and death from primary basal cell carcinoma 2 cm or larger in diameter. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):832–838. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.075
8. Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, Warner T, Dekkinga JA, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer*. 1994;73(2):328–335. doi: 10.1002/1097-0142(19940115)73:2<328::aid-cnrcr2820730216>3.0.co;2-u
9. Кубанов А.А., Сайтбурханов Р.П., Плахова К.И., Кондрахина И.Н. Возможности нехирургических методов лечения базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):20–32 [Kubanov AA, Saytburkhanov RR, Plakhova KI, Kondrakhina IN. Non-surgical treatments for basal cell skin cancer. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(6):20–32. (In Russ)] doi: 10.25208/vdv1294
10. Vornicescu C, Şenilă SC, Bejinaru NI, Vesa ŞC, Boşca AB, Chirilă DN, et al. Predictive factors for the recurrence of surgically excised basal cell carcinomas: A retrospective clinical and immunopathological pilot study. *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1336. doi: 10.3892/etm.2021.10771
11. Asplund A, Björklund MG, Sundquist C, Strömberg S, Edlund K, Ostman A, et al. Expression profiling of microdissected cell populations selected from basal cells in normal epidermis and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):527–538. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08418.x
12. Sallam RM. Proteomics in cancer biomarkers discovery: challenges and applications. *Dis Markers*. 2015;2015:321370. doi: 10.1155/2015/321370
13. Bulman A, Neagu M, Constantin C. Immunomics in Skin Cancer — Improvement in Diagnosis, Prognosis and Therapy Monitoring. *Curr Proteomics*. 2013;10(3):202–217. doi: 10.2174/1570164611310030003
14. El-Khalawany MA, Abou-Bakr AA. Role of cyclooxygenase-2, ezrin and matrix metalloproteinase-9 as predictive markers for recurrence of basal cell carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2013;9(4):613–617. doi: 10.4103/0973-1482.126456
15. Telliez A, Furman C, Pommery N, Hénichart JP. Mechanisms leading to COX-2 expression and COX-2 induced tumorigenesis: topical therapeutic strategies targeting COX-2 expression and activity. *Anticancer Agent Med Chem*. 2006;6(3):187–208. doi: 10.2174/187152006776930891
16. Patel MI, Subbaramaiah K, Du B, Chang M, Yang P, Newman RA, et al. Celecoxib inhibits prostate cancer growth: evidence of a cyclooxygenase-2-independent mechanism. *Clin Cancer Res*. 2005;11(5):1999–2007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1877
17. Tjiu JW, Liao YH, Lin SJ, Huang YL, Tsai WL, Chu CY, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression in human basal cell carcinoma cell line increases antiapoptosis, angiogenesis, and tumorigenesis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(5):1143–1151. doi: 10.1038/sj.jid.5700191
18. Chen Y, Liu J. The prognostic roles of cyclooxygenase-2 for patients with basal cell carcinoma. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):3053–3057. doi: 10.1080/21691401.2019.1643731
19. Park HR, Min SK, Min K, Jun SY, Seo J, Kim KH, et al. Differential expression of ezrin in epithelial skin tumors: cytoplasmic ezrin immunoreactivity in squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2010;49(1):48–52. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04191.x
20. Schlecht NF, Brandwein-Gensler M, Smith RV, Kawachi N, Broughel D, Lin J, et al. Cytoplasmic ezrin and moesin correlate with poor survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2012;6(2):232–243. doi: 10.1007/s12105-011-0328-1
21. Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, Torres-Romero JC, Arana-Argáez V, Lara-Riegos J, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:1370. doi: 10.3389/fonc.2019.01370
22. Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix Metalloproteinases Shape the Tumor Microenvironment in Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):146. doi: 10.3390/ijms23010146
23. Vanjaka-Rogošić L, Puizina-Ivić N, Mirić L, Rogošić V, Kuzmić-Prusac I, Babić MS, et al. Matrix metalloproteinases and E-cadherin immunoreactivity in different basal cell carcinoma histological types. *Acta Histochem*. 2014;116(5):688–693. doi: 10.1016/j.acthis.2013.12.007
24. Chu CY, Cha ST, Chang CC, Hsiao CH, Tan CT, Lu YC, et al. Involvement of matrix metalloproteinase-13 in stromal-cell-derived factor 1 alpha-directed invasion of human basal cell carcinoma cells. *Oncogene*. 2007;26(17):2491–2501. doi: 10.1038/sj.onc.1210040

25. Tampa M, Georgescu SR, Mitran MI, Mitran CI, Matei C, Caruntu A, et al. Current Perspectives on the Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Basal Cell Carcinoma. *Biomolecules*. 2021;11(6):903. doi: 10.3390/biom11060903

26. Lei S, Zhang B, Huang L, Zheng Z, Xie S, Shen L, et al. SRSF1 promotes the inclusion of exon 3 of SRA1 and the invasion of hepatocellular carcinoma cells by interacting with exon 3 of SRA1pre-mRNA. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):117. doi: 10.1038/s41420-021-00498-w

27. Barbagallo D, Caponnetto A, Barbagallo C, Battaglia R, Mirabella F, Brex D, et al. The GAUGAA Motif Is Responsible for the Binding between circSMARCA5 and SRSF1 and Related Downstream Effects on Glioblastoma Multiforme Cell Migration and Angiogenic Potential. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1678. doi: 10.3390/ijms22041678

28. Broggi G, Lo Giudice A, Di Mauro M, Asmundo MG, Pricoco E, Piombino E, et al. SRSF-1 and microvessel density immunohistochemical analysis by semi-automated tissue microarray in prostate cancer patients with diabetes (DIAMOND study). *Prostate*. 2021;81(12):882–892. doi: 10.1002/pros.24185

29. Law AM, Oliveri CV, Pacheco-Quinto X, Horenstein MG. Actin expression in purely nodular versus nodular-infiltrative basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2003;30(4):232–236. doi: 10.1046/j.0303-6987.2003.054.x

30. Christian MM, Moy RL, Wagner RF, Yen-Moore A. A correlation of alpha-smooth muscle actin and invasion in micronodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2001;27(5):441–445. doi: 10.1046/j.1524-4725.2001.00200.x

31. Iwulska K, Wyszynska-Pawelec G, Zapala J, Kosowski B. Differences in actin expression between primary and recurrent facial basal cell carcinomas as a prognostic factor of local recurrence. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(3):490–497. doi: 10.5114/ada.2021.107935

32. ShamsiMeymandi S, Dabiri S, ZeynadiniMeymand A, Iranpour M, Khalili M, Alijani S, et al. Evaluation of Immunohistochemical Findings and Clinical Features Associated with Local Aggressiveness in Basal Cell Carcinoma. *Iran J Pathol*. 2019;14(3):193–196. doi: 10.30699/ijp.2019.82907.1781

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Работа с литературой, сбор и анализ литературных данных — Р.Р. Сайтбурханов; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина; отбор литературных данных, редактирование статьи, подготовка к публикации — К.И. Плахова, А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Work with literature, collection and analysis of data — Rifat R. Saytburkhanov; analysis of literary data, design of the article — Irina N. Kondrakhina; selection of material, editing of the article, preparation for publication — Xenia I. Plakhova, Alexey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Сайтбурханов Рифат Рафаилевич** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

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

Кондрахина Ирина Никифоровна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

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

Information about the authors

***Rifat R. Saytburkhanov** — Dermatovenereologist; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

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

Irina N. Kondrakhina — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

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

Статья поступила в редакцию: 25.08.2022

Принята к публикации: 17.11.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 25.08.2022

Accepted: 17.11.2022

Published: 15.12.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1374>

К вопросу оценки по степени тяжести и классификации акне

© Аравийская Е.Р.^{1*}, Самцов А.В.², Соколовский Е.В.¹, Бакулев А.Л.³, Мурашкин Н.Н.⁴, Карамова А.Э.⁵

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

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

³ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, стр. 1А

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей
119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

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

В статье приводится анализ различных вариантов классификаций акне и оценки их тяжести, проведенный рабочей группой Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии. Существует деление вульгарных угрей по возрастному принципу и по степени тяжести. Оценка тяжести акне важна для выбора адекватной терапии в ежедневной практической работе, а также для оценки эффекта лечения. Большинство существующих классификаций акне по степени тяжести основаны либо на глобальной градации тяжести, либо на подсчете количества высыпаний в определенных анатомических локализациях. Для клинической работы врачей-дерматовенерологов, а также в учебных и научных целях рабочей группой предложено дополнить классификацию акне, основанную на градации тяжести, подсчетом высыпаний, а также учитывать локализацию, распространенность процесса, наличие рубцов при определении степени тяжести акне.

Ключевые слова: классификация акне; тяжесть акне; градации акне

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

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

Для цитирования: Аравийская Е.Р., Самцов А.В., Соколовский Е.В., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., Карамова А.Э. К вопросу об оценке по степени тяжести и классификации акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):48–54. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1374>



R

evisiting the question of assessment by severity and classification of acne

© Elena R. Araviiskaia^{1*}, Alexey V. Samtsov², Evgeny V. Sokolovskiy¹, Andrey L. Bakulev³, Nikolay N. Murashkin⁴, Arfenya E. Karamova⁵

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6-8, 197022, Saint Petersburg, Russia

² S.M. Kirov Military Medical Academy Akademika Lebedeva str., 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

³ Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs, Marshala Timoshenko str., 19, bldg 1A, 121359, Moscow, Russia

⁴ National Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Lomonosovsky prospect, 2, bldg 1, 119991, Moscow, Russia

⁵ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

The paper presents an analysis of different variants of acne classifications and the assessment of acne severity, carried out by the working group of the RODVK Committee for Classifications in Dermatovenereology. There is a division of acne vulgaris according to age and severity. Assessing the severity of acne is important for choosing the correct prescriptions in daily practice and for the evaluation of treatment outcomes. Most of existing acne grading systems are based either on a global grading of severity or on calculating the number of lesions in a variety of anatomic locations. For clinical practice of dermatovenereologists, as well as for educational and scientific purposes, the working group proposed to supplement the acne classification based on severity grading with counting the number of the lesions, and to take into account localization, rash prevalence and scarring when determining the acne severity.

Keywords: acne classification; acne vulgaris; acne grading

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

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

For citation: Araviiskaia ER, Samtsov AV, Sokolovskiy EV, Bakulev AL, Murashkin NN, Karamova AE. Revisiting the question of assessment by severity and classification of acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(6):48–54. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1374>



■ Акне — хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся высокой распространенностью во всем мире: до 80% людей в определенный момент своей жизни (обычно в возрасте от 15 до 17 лет) болеют акне, и это состояние часто сохраняется во взрослом возрасте [1, 2]. Существует большое количество классификаций вульгарных угрей. С учетом возрастной периодизации акне подразделяют на детские и подростковые, а также акне взрослых. Среди акне у детей и подростков принято выделять акне новорожденных (от рождения до 8 недель), акне детей раннего возраста (8 недель — 1 год), акне детей среднего возраста (1–7 лет), преадоlesцентные (предподростковые) акне (7–12 лет), подростковые акне (12–19 лет или после менархе у девочек) [3]. У взрослых женщин акне подразделяют на стойкие (персистирующие), существующие с периода полового созревания, и акне с поздним началом [4]. Существует также классификация акне у взрослых женщин, выделяющая акне в возрастной группе 25–45 лет и старше 45 лет [5].

Локализация дерматоза на открытых участках, продолжительное течение акне, резистентность к терапии, формирование рубцов ассоциируются с психосоциальными последствиями, которые негативно влияют на качество жизни пациента [6–9]. В последние десятилетия знания специалистов пополнились данными о патофизиологии акне, появились подходы к терапии, на базе которых уже сформулированы алгоритмы, постоянно предлагаются и совершенствуются новые методы лечения с использованием как средств фармакологического действия, так и дерматокосметики, и косметологических процедур [2, 10]. Однако по-прежнему практикующие врачи постоянно сталкиваются с целым рядом сложностей в ведении пациентов с акне [11].

Сложности в ведении таких пациентов нередко связаны с неадекватной оценкой именно тяжести заболевания и, как следствие, неадекватной терапии. В качестве примера уместно привести практическое руководство по ведению пациентов с акне, сформулированное 17 международными экспертами под руководством профессора Н. Р. Gollnick в 2016 г. [11]. Одной из целей авторов этого руководства было определение причин, по которым пациент не отвечает на проводимое лечение. Среди причин неэффективности терапии акне были выделены следующие:

1. прогрессирование заболевания;
2. причины, не связанные с приемом препаратов;
3. причины, связанные с приемом препаратов;
4. низкая приверженность к лечению;
5. нежелательные явления.

Прогрессирование заболевания не случайно выделено как одна из важных причин неэффективности лечения. При прогрессии заболевания, то есть утяжелении его течения, авторами предлагались меры по усилению как наружной, так и системной терапии, рекомендовалось также соответствующее дообследование пациентов. Так, например, при прогрессировании акне в случае легкого течения рекомендуют перейти с топического монопрепарата на комбинированный препарат или выбрать монопрепарат с большей концентрацией основного средства, а при прогрессировании акне в случае среднетяжелого течения — выбрать системную терапию.

В связи с изложенным особую значимость приобретает градация тяжести акне [1, 2, 12, 13]. Практикующему врачу нужен универсальный и легко воспроизво-

димый алгоритм, позволяющий определиться в тяжести течения на момент осмотра пациента, причем как первичного, так и в динамике терапии. Многие авторы подчеркивают, что в настоящее время не существует универсальной системы градации и оценки тяжести акне [12, 13, 15].

Существующие в мире и в России клинические рекомендации по ведению больных акне и различные согласительные документы основаны на выборе того или иного препарата/препаратов в соответствии с градацией тяжести заболевания [2, 13, 16]. В целом для облегчения принятия терапевтических решений и оценки ответа на лечение клиницисты используют последовательный метод градации, исходя из количества высыпаний, их типа, тяжести заболевания, локализации элементов, формирования рубцов и влияния на качество жизни пациентов [17].

Проблема оценки тяжести акне неоднократно обсуждалась специалистами. Автором одной из первых таких классификаций была заведующая кафедрой дерматологии Женского медицинского колледжа Пенсильвании Carmen C. Thomas. Она предложила подсчет количества элементов при описании пациентов в истории болезни [12].

В 1956 г. D.M. Pillsbury, W.B. Shelley и A.M. Kligman впервые опубликовали классификацию, основанную на качественной оценке поражения кожи, выделив 4 степени тяжести (табл. 1). Это было первой попыткой унифицировать подход к диагностике и ведению таких пациентов [12, 13]. Однако указанная градация не позволяла оценивать результаты проведенного лечения. В 1958 г. K. James и J.J. Tisserand предложили альтернативную систему оценки тяжести, которая отличалась лишь некоторыми формулировками, но также не позволяла оценивать динамику заболевания на фоне лечения [12].

Необходимость более четких клинических критериев установления каждой из степеней тяжести привела к созданию градаций, основанных на подсчете количества высыпаний. В 1977 г. G. Michaelson, L. Juhlin и A. Vahlquist предложили систему их подсчета на лице, груди, спине [12].

В дальнейшем несколькими группами дерматологов разрабатывались многочисленные системы градации акне, и к настоящему моменту их насчитывается более 25. Анализ существующих классификаций тяжести акне показал, что при их создании использовались два основных принципа оценки:

1. глобальная градация тяжести;
2. подсчет количества высыпаний в определенных анатомических локализациях.

При этом перечисленные системы представлены либо в виде числовой градации (например, 0–4), либо последовательной градации (легкая, умеренная, тяжелая, очень тяжелая) [2, 12]. Первый принцип оценки основан на оценке общего внешнего вида кожных проявлений с последующим определением тяжести путем сравнения с описательным текстом или стандартизированной фотографией. Примером первой методики оценки тяжести является классификация по степени тяжести, предложенная в Европейских рекомендациях по лечению акне (2012, 2016):

1. комедональные акне;
2. папуло-пустулезные акне легкой и средней степеней;

Таблица 1. Классификация тяжести акне, основанная на качественной оценке высыпаний (по D.M. Pillsbury, W.B. Shelley и A.M. Kligman, 1956) [12]
Table 1. Classification of acne severity based on qualitative evaluation of lesions (by D.M. Pillsbury, W.B. Shelley, and A.M. Kligman, 1956) [12]

Степень тяжести	Характеристика высыпаний
Степень 1	Комедоны и единичные мелкие кисты на лице
Степень 2	Комедоны с единичными пустулами и мелкими кистами на лице
Степень 3	Много комедонов и мелких и крупных воспалительных папул и пустул, более обширных, но ограниченных кожей лица
Степень 4	Много комедонов и глубоких высыпаний с тенденцией к сливанию и сообщению между собой и вовлекающих лицо и верхнюю половину туловища

3. папуло-пустулезные акне тяжелой степени, узловатые акне умеренной степени;

4. узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне.

Указанная классификация была составлена на основании возможности выделения алгоритмов лечения, которые подтверждены различной силой рекомендациями (высокая, средняя, низкая, отрицательная, открытая) [2]. Она используется в настоящее время при формулировке местных рекомендаций в разных странах, а также в ряде клинических исследований [10, 13, 15].

Второй принцип оценки основан на подсчете количества каждого варианта высыпаний, иногда — с последующим умножением на заданный индекс тяжести или коэффициент. В качестве примера можно привести градацию G. Plewig и A.M. Kligman (табл. 2) [18]. Как можно видеть из таблицы, эта классификация учитывает и тяжесть рубцов. Согласно позднее предложенной классификации N. Nayashi и соавт., тяжесть акне может определяться путем подсчета воспалительных высыпаний на одной половине лица, что ускоряет и облегчает оценку специалистом. При этом легкое течение

диагностируется при выявлении до 5 элементов, среднетяжелое — 6–20, тяжелое — 21–50, а очень тяжелое — свыше 51 [19].

По аналогичному принципу построены классификации H. Gollnick и A. Orfanos, а также классификация Американской академии дерматологии (AAD) 1990 г. (табл. 3) [14]. Следует подчеркнуть, что оба описанных принципа оценки тяжести имеют свои недостатки и преимущества [17]. Как видно из сравнительной характеристики В. Adityan и соавт., качественная оценка клинической картины является более быстрым методом, в то же время количественная — более объективным (табл. 4) [16].

В эпоху доказательной медицины важно также учитывать и то обстоятельство, что градация тяжести того или иного заболевания должна соотноситься с выбором метода лечения, основанного на доказательной базе в соответствии с GRADE-системой рекомендации, оценки, разработки и экспертизы (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation). Эта система широко используется в здравоохранении и представляет собой особый метод оценки

Таблица 2. Классификация G. Plewig и A.M. Kligman (1976) [18]
Table 2. Classification by G. Plewig и A.M. Kligman (1976) [18]

Элементы угревой сыпи	Степень тяжести акне			
	I. Acne comedonica	II. Acne papulopustulosa	III. Acne papulopustulosa	IV. Acne papulopustulosa
Комедоны	<20	>20	>20	Много
Папулы/пустулы	<10	10–20	>20	Много
Папулы >1 см	Нет	<10	10–20	>20
Узлы/кисты	Нет	Нет	Мало	Много
Воспаление	Нет	Четкое	Сильное	Очень выраженное и глубокое
Рубцы	Нет	Нет	Есть	Есть

Таблица 3. Классификация тяжести акне по H. Gollnick и A. Orfanos, основанная на подсчете высыпаний (1993) [14]
Table 3. H. Gollnick and A. Orfanos classification of acne severity based on counting of lesions (1993) [14]

Степень тяжести акне	Общая характеристика
Первая степень тяжести	Поражение кожи лица в виде комедонов и воспалительных элементов в количестве до 10
Вторая степень тяжести	Комедоны на коже лица и воспалительные элементы от 10 до 20
Третья степень тяжести	Воспалительные поражения туловища с возможным вовлечением кожи лица
Четвертая степень тяжести	Узлы и рубцы на лице и туловище

Таблица 4. Сравнительная характеристика методов градации акне (по В. Adityan и соавт., 2009) [17]
Table 4. Comparative characteristics of acne grading methods (by V. Adityan et al., 2009) [17]

Качественная оценка	Подсчет элементов
Оценка преобладающих высыпаний и их распространенности	Подсчет всех типов высыпаний и оценка общей тяжести
Субъективная оценка	Объективная оценка
Простой и быстрый метод	Занимает больше времени
Менее точный	Более точный
Не позволяет определять минимальные различия на фоне терапии	Определяет незначительные различия в ответ на лечение
Невозможно оценить эффект лечения в отношении определенных высыпаний	Представляется возможным оценить эффект лечения в отношении определенных высыпаний
Используют чаще в клинической работе	Используют чаще в клинических исследованиях

достоверности результатов и рекомендательной силы на основании анализа объективных результатов клинических исследований [17]. В настоящее время GRADE широко используют при публикации систематических обзоров, оценке различных технологий и создании руководств по клинической практике.

По мнению экспертов, из всех классификаций акне, которые упоминались в литературе в течение последних десятилетий, лучшими классификациями с точки зрения использования уровней доказательности в соответствии с GRADE-системой были две: классификация Европейских рекомендаций, основанных на уровнях доказательности (European-evidence based guidelines, или EDF guidelines), и классификация, предложенная A.L. Zaenglein и соавт. (рекомендации Американской академии дерматологии, AAD) [12, 17].

В отечественных клинических рекомендациях по ведению пациентов с акне используется классификация Европейских рекомендаций. Как уже указывалось, ее несомненным достоинством является то, что для каждой из степеней тяжести представле-

ны четкие алгоритмы лечения, основанные на анализе доказательной базы существующих публикаций [2]. Вместе с тем в этой классификации отсутствуют четкие критерии определения каждой из степеней тяжести, не учитываются распространенность процесса и склонность к формированию рубцов. К сожалению, такая классификация не может быть использована для оценки динамики состояния пациента на фоне проводимого лечения, так как не может объективно отразить небольшие, но значимые изменения в картине заболевания. Вместе с тем в последние годы все чаще встает вопрос об объективной оценке результатов назначенной терапии при разрешении споров и конфликтных ситуаций.

Одним из путей решения проблемы может быть дополнение европейской классификации рядом количественных характеристик и пояснений. Рабочая группа Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии предлагает уточнение имеющейся классификации (табл. 5). Согласно предложенной градации вульгарные угри следует считать легкими

Таблица 5. Классификация акне и оценка по степени тяжести, предлагаемая рабочей группой экспертов РОДВК (2022)
Table 5. Acne classification and severity rating proposed by the RODVC expert working group (2022)

Степень тяжести по европейской классификации	Дополнения*
1 Комедональные акне (L70.0) [ED80.0]	—
2a Папуло-пустулезные акне легкой степени (L70.1) [ED80.1]	До 10 папуло-пустулезных акне
2b Папуло-пустулезные акне средней степени (L70.1) [ED80.2, ED80.3]	От 10 до 20 папуло-пустулезных акне
3 Папуло-пустулезные акне тяжелой степени, узловатые акне умеренной степени (L70.1) [ED80.3, ED80.4]	Свыше 20 папуло-пустулезных акне До 5 узлов
4 Узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне (L70.1) [ED80.4, ED80.40, ED80.41]	Более 5 узлов Хотя бы один конглобатный элемент

***Комментарии:**

- подсчет элементов производится на коже лица;
- при наличии поражения кожи туловища степень тяжести увеличивается на 1 пункт;
- при наличии рубцов степень тяжести акне увеличивается на 1 пункт;
- при распространении воспалительных высыпаний за пределы себорейных зон степень тяжести акне увеличивается на 1 пункт.

***Comments:**

- the lesions are counted on the face;
- in the presence of lesions on the skin of the trunk, the degree of acne severity is increased by 1 point;
- in the presence of scars, the degree of acne severity is increased by 1 point;
- if inflammatory lesions extend beyond the seborrhic zones, the acne severity is increased by 1 point.

Примечание: В круглых скобках указан шифр в соответствии с МКБ-10, в квадратных скобках указан шифр в соответствии с МКБ-11.

Note: Round brackets indicate ICD-10 code; square brackets indicate ICD-11 code.

при выявлении до 10 папуло-пустулезных элементов на коже лица, среднетяжелыми — от 10 до 20 и/или до 5 узловатых элементов, тяжелыми — свыше 20 папуло-пустулезных элементов и/или свыше 5 узлов. В классификации предусмотрена возможность изменения степени тяжести в случае поражения иных, кроме кожи лица, себорейных зон (например, кожи средней линии груди, межлопаточной области на спине и др.), выхода высыпаний за пределы себорейных зон, а также наличия рубцовых изменений. Наша группа экспертов убеждена в простоте и быстроте методики подсчета высыпаний и в возможности реализации этого алгоритма в ежедневной рутинной практике каждым специалистом. Таким образом, мы рассматриваем предложенный вариант классификации как точный и воспроизводимый, простой в ежедневном использовании, быстрый в исполнении и дающий возможность

объективного документирования состояния кожи в спорных ситуациях, при жалобе пациента и др.

Заключение

В результате обсуждения различных вариантов классификаций акне и оценки их тяжести рабочая группа Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии предлагает использовать в клинической работе врачей-дерматовенерологов, в учебных и научных целях — при обучении в медицинских образовательных учреждениях высшего образования, при обучении по специальности «Дерматовенерология» (код ОКСО 3.31.08.32), при планировании и проведении научных исследований, при публикациях в научных медицинских журналах, при разработке Клинических рекомендаций — «Классификацию акне и оценку по степени тяжести», изложенную в этой статье. ■

Литература/References

1. Самцов А.В., Аравийская Е.П. Акне и розацеа. Монография. М.: Фармтек; 2021. 400 с. [Samtsov AV, Araviiskaya EA. Akne i rozacea. Monografiya (Acne and rosacea. Monography). Moscow: Farmtec; 2021. 400 p. (In Russ.)]
2. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvić Mokoš Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad of Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
3. Schachner LA, Eichenfield L, Andriessen A, Benjamin L, Cohen B, Ghali F, et al. Consensus on Neonatal Through Preadolescent Acne. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(6):592–600. doi: 10.36849/JDD.2020.5065
4. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(10):1185–1194. doi: 10.1111/ddg.13664
5. Zeichner JA, Baldwin HE, Cook-Bolden FE, Eichenfield LF, Fallon-Friedlander S, Rodriguez DA. Emerging Issues in Adult Female Acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(1):37–46.
6. Gieler U, Gieler T, Kupfer JP. Acne and quality of life — impact and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl 4):12–14. doi: 10.1111/jdv.13191
7. Dunn LK, O'Neill JL, Feldman SR. Acne in adolescents: quality of life, self-esteem, mood, and psychological disorders. *Dermatol Online J.* 2011;17(1):1.
8. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. doi: 10.1038/jid.2013.446
9. Pickett K, Loveman E, Kalita N, Frampton GK, Jones J. Educational interventions to improve quality of life in people with chronic inflammatory skin diseases: systematic reviews of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2015; 19(86):1–176. doi: 10.3310/hta19860
10. López-Esteban JL, Herranz-Pinto P, Dréno B, el grupo de dermatólogos expertos en acné. Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(2):120–131. doi: 10.1016/j.ad.2016.10.001
11. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(9):1480–1490. doi: 10.1111/jdv.13675
12. Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):394–397. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.008
13. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5): 945–973. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
14. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, et al. Report of the consensus conference on acne classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(3):495–500. doi: 10.1016/s0190-9622(08)80076-x
15. Alsulaimani H, Kokandi A, Khawandanh S, Hamad R. Severity of Acne Vulgaris: Comparison of Two Assessment Methods. *Clin Cosmetol Invest Dermatol.* 2020;28(13): 711–716. doi: 10.2147/CCID.S266320
16. Кубанов А.А., Аравийская Е.П., Самцов А.В., Кондрахина И.Н., Малахова Ю.Б., Ласеев Д.И. Акне вульгарные. Клинические рекомендации. М.; 2020. 33 с. [Kubanov AA, Araviiskaia ER, Samtsov AV, Kondrachina IN, Malahova UB, Laseev DI. Akne vul'garnye. Klinicheskie rekomendacii. (Acne vulgaris. Clinical recommendations). Moscow; 2020. 33 p. (In Russ.)]
17. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(3):323–326. doi: 10.4103/0378-6323.51258
18. Kligman AM, Plewig G. Classification of acne. *Cutis.* 1976;17(3):520–522.
19. Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M, Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol.* 2008;35(5):255–260. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00462.x

Участие авторов: обоснование рукописи, поисково-аналитическая работа, анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — все соавторы статьи в равной степени.

Authors' participation: justification of the manuscript, literature analysis and interpretation, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — all co-authors of the article equally.

Информация об авторах

***Аравийская Елена Роальдовна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru

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

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

Бакулев Андрей Леонидович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Мурашкин Николай Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>; eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

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

Information about the authors

***Elena R. Araviiskaia** — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; address: 6-8 Lev Tolstoy street, 197022, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru

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

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

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

Nikolay N. Murashkin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>; eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

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

Статья поступила в редакцию: 18.09.2022

Принята к публикации: 06.10.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 18.09.2022

Accepted: 06.10.2022

Published: 15.12.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1389>

Комбинированная терапия больных грибковидным микозом с применением ультрафиолетового излучения

© Воронцова А.А.*, Карамова А.Э.

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

Выбор тактики ведения больного грибковидным микозом определяется стадией заболевания. На ранних стадиях предпочтителен подход к лечению с применением наружной терапии и различных спектров ультрафиолетового облучения (УФВ-311 нм и ПУВА-терапии). При недостаточной эффективности и/или коротких ремиссиях у части пациентов возможно применение на ранних стадиях комбинированных методов: ПУВА-терапии или УФВ-311 нм терапии в сочетании с системной терапией, включающей препараты интерферона (ИФН) $\alpha 2b$, метотрексат и ретиноиды. Результаты оригинальных исследований демонстрируют увеличение общей доли ответа при комбинировании ПУВА-терапии с ИНФ- α или ретиноидами у больных на стадиях IB–IIB. Эффективность комбинированных схем лечения с применением УФВ-311 нм остается недостаточно изученной.

Ключевые слова: грибковидный микоз; фототерапия; ретиноиды; интерферон; метотрексат

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

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

Для цитирования: Воронцова А.А., Карамова А.Э. Комбинированная терапия больных грибковидным микозом с применением ультрафиолетового излучения. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):55–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1389>



Phototherapy combined with systemic agents for mycosis fungoides

© Anastasiia A. Vorontsova*, Arfenya E. Karamova

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

The choice of tactics for managing a patient with mycosis fungoides is determined by the stage of the disease. In the early stages of mycosis fungoides, a treatment approach using external therapy and various ultraviolet irradiation spectra (UVB-311 nm and PUVA therapy) is preferable. With insufficient efficiency and / or short remissions in some patients, it is possible to use combined methods in the early stages: PUVA therapy or UVB-311 nm therapy. in combination with systemic therapy, including interferon (IFN) α 2b preparations, methotrexate and retinoids. The results of original studies demonstrate an increase in the overall response rate when combining PUVA therapy with IFN- α or retinoids in patients with stages IB-IIIB. The effectiveness of combined treatment regimens using UVB-311 nm remains insufficiently studied.

Keywords: mycosis fungoides; phototherapy; interferon; methotrexate

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

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

For citation: Vorontsova AA, Karamova AE. Phototherapy combined with systemic agents for mycosis fungoides. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(6):55–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1389>



Введение

Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее часто встречающийся подтип первичных Т-клеточных лимфом кожи, относящихся к гетерогенной группе экстранодальных неходжкинских лимфом [1]. Заболевание характеризуется медленным прогрессирующим течением с поэтапной эволюцией клинических проявлений и последующей внекожной генерализацией процесса. Определение стадии заболевания является важным этапом, влияющим на оценку прогноза течения и выбор тактики ведения больного [2]. Наиболее благоприятный прогноз с общей 5-летней выживаемостью 94–78% наблюдается у пациентов на ранних стадиях ГМ (IA–IIA), по мере прогрессирования заболевания от IIB до IVB стадии общая 5-летняя выживаемость снижается с 47 до 18% соответственно [3]. Ведение пациентов с ГМ требует мультидисциплинарного подхода. В соответствии с одобренными Научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации клиническими рекомендациями «Грибовидный микоз» (2020) специализированная медицинская помощь больным на ранних стадиях заболевания (IA–IIA) оказывается врачами-дерматовенерологами; на поздних стадиях (IIB–IVB) медицинская помощь, в том числе высокотехнологичная, оказывается врачами-гематологами/онкологами [4]. Для лечения ранних стадий ГМ в настоящее время широко применяются различные методы фототерапии (ПУВА, УФВ-311 нм), которые отражены в российских и зарубежных клинических рекомендациях [4, 5]. При недостаточной эффективности или отсутствии ответа на топические глюкокортикостероиды и фототерапию, согласно российским клиническим рекомендациям, пациентам показано назначение системной терапии, включающей иммунотерапию интерфероном (ИФН) $\alpha 2b$, применение антиметаболита — метотрексат, ингибитора гистондеацетилаз «Вориностат» и различных методов лучевой терапии [4]. По данным метаанализа эффективности различных методов терапии при ГМ, в среднем у 9,2% больных ГМ на ранних стадиях наблюдается отсутствие ответа на фототерапию [6]; общий ответ на монотерапию интерфероном- α достигается в среднем у 70% пациентов, из которых полный ответ наблюдается у 25%, а 30% демонстрируют отсутствие ответа на лечение [7]; общий ответ на терапию малыми дозами метотрексата (25–50 мг) регистрируется лишь в 33% случаев [8]. Применение комбинированных методов лечения — стратегия, призванная повысить клиническую эффективность, расширить терапевтические возможности и потенциально продлить период ремиссии или стабилизации процесса у больных ГМ. В настоящее время в российских клинических рекомендациях указан лишь один вариант комбинированного лечения с использованием ультрафиолетового излучения — применение ПУВА-терапии в сочетании с иммунотерапией интерфероном (ИФН) $\alpha 2b$ [4].

Цель настоящего обзора — обобщить литературные данные, посвященные применению комбинированных методов лечения (включая различные методы фототерапии), для выявления потенциально перспективных направлений в терапии больных ГМ.

Методы комбинированной терапии с применением ПУВА-терапии

Сочетание ПУВА-терапии с иммунотерапией интерфероном- α (ИФН- α)

Наиболее широко применяемым методом комбинированной терапии для лечения больных ГМ с использо-

ванием фототерапии является сочетание ПУВА-терапии с ИФН- α . По данным литературы, противоопухолевую активность ИФН- α в отношении Т-клеточных лимфом кожи связывают с активацией CD8+ Т-клеток, NK-клеток, подавлением активации цитокинов Т-хелперами 2-го типа (Th2) и нормализацией продукции Т-клетками интерлейкина-4 и интерлейкина-5, избыточная экспрессия которого стимулирует пролиферацию эозинофилов (повышение титра эозинофилов в периферической крови связывают с ухудшением прогноза течения заболевания) [9, 10]. Первые упоминания в литературе о применении комбинации ПУВА-терапии с ИФН- α в лечении больных Т-клеточными лимфомами кожи относятся к 1990 г. [11, 12]. Т. Kuzel и соавт. (1990) опубликовали результаты сочетанного применения ПУВА-терапии с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2a$ у 15 больных Т-клеточными лимфомами кожи, из которых 9 больных были на стадии IB, 6 — на поздних стадиях заболевания; все больные, включенные в исследование, имели в анамнезе неэффективность хотя бы одной линии предшествующей терапии. Авторы сообщают о достижении полной ремиссии у 12 больных (80%), двое (13,3%) достигли частичной ремиссии; средняя продолжительность ответа на терапию составила 13 месяцев [12]. Схожие данные были получены Jr. Roenigk и соавт. (1990) (см. таблицу) [11]. R. Stadler и соавт. (1998) в рандомизированном проспективном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность применения комбинации ПУВА-терапии с ИФН- α и ИФН- α в сочетании с ацитретином у больных Т-клеточными лимфомами кожи на стадиях I–II. Исследование продемонстрировало превосходство применения комбинации ПУВА + ИФН- α — общий ответ на терапию составил 80% (из 40 больных) в группе ПУВА + ИФН- α и 59,5% (из 42 больных) в группе ИФН- α + ацитретин; полная ремиссия была зарегистрирована у 28 (70%) и 16 (38,1%) больных соответственно. Авторы отмечают, что время достижения полных ремиссий было короче в группе ПУВА + ИФН- α (18,6 недели) в сравнении с группой ИФН- α + ацитретин (21,8 недели) [13]. V. Nikolaou и соавт. (2011) описали опыт применения ПУВА + ИФН- α у 22 больных Т-клеточными лимфомами кожи, у которых ранее наблюдалась неэффективность проводимой ПУВА-терапии; 19 (86%) больных были с диагнозом ГМ (7 больных на ранних стадиях (IB–IIA)), 3 — с синдромом Сезари (СС). Общий ответ на терапию наблюдался у 15 (68%) больных, из которых у 10 (45%) была зарегистрирована полная ремиссия. Обращает на себя внимание выявленная зависимость между долей достижения полных ремиссий и стадией заболевания — 86% пациентов на ранних стадиях достигли полной ремиссии и лишь 27% на поздних стадиях, из которых наименьшая доля (14%) достижения полных ремиссий наблюдалась у пациентов с III стадией и СС, 37% — на стадии IIB [14]. M.B. Wozniak и соавт. (2009) провели сравнительное исследование эффективности между ПУВА-терапией в монорежиме и комбинацией с ИФН- α у больных на ранних стадиях ГМ; продолжительность терапии составляла 24 недели в обеих группах лечения, 17 пациентов получали ПУВА-терапию, 12 — комбинацию ПУВА + ИФН- α . Исследование показало сопоставимый результат достижения полных ремиссий между группами лечения — 13 больных (76,4%) в группе ПУВА-терапии и 9 (75%) в группе ПУВА + ИФН- α [15]. В 2017 г. отечественными авторами О.Ю. Олисовой и соавт. опубликованы результаты исследования

Таблица. Данные исследований эффективности применения комбинированных методов лечения с применением фототерапии у больных Т-клеточными лимфомами кожи
Table. Efficacy data of combined treatment with phototherapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma

Ссылка	Первый автор	Дизайн исслед.	Метод	Доза ИНФ	Кол-во пациентов	ГМ, %	Общий ответ, %	ПР, %	ЧР, %
11	Roenigk	Просп.	ПУВА + ИНФ- α 2a	18–90 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. в/м)	15	100	93	80	13
13	Stadler	Просп.	ПУВА + ИНФ- α	27 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	40	> 90	80	70	10
14	Nicolaou	Ретросп.	ПУВА + ИНФ- α 2b	6–15 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	22	86	68	45	23
15	Wozniak	Просп.	ПУВА + ИНФ- α	27 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед.)	12	100	75	75	0
40	Rupoli	Просп.	ПУВА + ИНФ- α 2b	6–18 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	89	100	98	84	14
41	Chiarion-Sileni	Просп.	ПУВА + ИНФ- α 2a	9–36 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	63	97	81	75	6
42	Stalder	–	ПУВА + ИНФ- α 2a	9–27 $\times 10^6$ МЕ/нед.	16	81	81	63	18
43	Husken	Ретросп.	ПУВА + ИНФ- α	27 $\times 10^6$ МЕ/нед.	8	100	51	38	13
44	Mostow	–	ПУВА + ИНФ- α 2a	27 $\times 10^6$ МЕ/нед. (3 р. в нед. п/к)	5	100	100	100	0
45	Singh	Ретросп.	ПУВА + бексаротен	75–300 мг/м ²	8	100	75	63	12
30	Whittaker	Просп.	ПУВА + бексаротен	–	48	100	77	31	46
46	Papadavid	Ретросп.	ПУВА + бексаротен	150–300 мг/м ² в день	14	100	67	44	22
27	Thomsen	Просп.	ПУВА + изотретиноин/ этретинат	И: 0,5–1,5 мг/кг в день Э: 0,3–1 мг/кг в день	22	100	100	73	27
28	Serri	–	ПУВА + этретинат	1–1,5 мг/кг в день	48	83	79	–	–
47	Delfino	–	ПУВА + бексаротен	150–300 мг в день	22	100	86	47	39

Аббревиатуры: просп. — проспективное исследование; ретросп. — ретроспективное исследование; п/к — подкожно; в/м — внутримышечно; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Abbreviations: Prosp. — prospective study; Retro. — retrospective study; s.k. — subcutaneous; i.m. — intramuscularly; CR — complete remission; PR — partial remission

эффективности применения ПУВА + ИНФ- α у 16 больных ГМ на стадиях заболевания IB–IVB. В результате проведенной терапии у 12 (75%) больных на стадиях IB–IIIA отмечалось снижение показателя клинического индекса mSWAT на 90–100%, что было расценено как достижение полной клинической ремиссии заболевания; у 3 (19%) больных (IIIB–IVA стадии) достигнута частичная ремиссия (значение индекса mSWAT сократилось от 50 до 75%); у 1 (6%) больного ГМ на стадии IVB терапия оказалась неэффективна. Учитывая полученные результаты, авторы пришли к выводу, что ПУВА-терапию в сочетании с ИНФ- α можно с успехом применять у больных ГМ независимо от стадии заболевания, однако более выраженный положительный эффект отмечается у больных ГМ на стадиях IB–IIB [16].

Применение ИНФ- α в комбинированных схемах или монотерапии часто сопряжено с развитием побочных эффектов, которые в ряде случаев носят дозозависимый характер и имеют обратимый характер после отмены препарата [17]. Острые состояния в виде лихорадки, озноба, артралгии и миалгии обычно исчезают в течение первой недели после начала лечения ИНФ- α

[17]. В лабораторных показателях чаще всего наблюдаются увеличение печеночных трансаминаз (73% пациентов) [12] и миелосупрессия. Среди конституциональных изменений следует отметить потерю веса, утомляемость, изменения когнитивных функций и настроения, часто приводящие к депрессии. У 20% пациентов развивается гипотиреоз, нередко развивается телогеновая алопеция [17, 18–20].

Сочетание ПУВА-терапии с ретиноидами (бексаротен, изотретиноин, ацитретин, этретинат)

Первые упоминания в литературе об использовании ретиноидов в лечении Т-клеточных лимфом кожи относятся к 1983 г. [21, 22]. Ретиноиды — класс химических соединений, производных витамина А, его метаболитов и синтетических аналогов. Биологические эффекты ретиноидов опосредованы двумя различными семействами внутриклеточных рецепторов: рецепторы ретиноевой кислоты (RAR) и ретиноидные X-рецепторы (RXR). В противоопухолевой терапии ретиноиды применяются как модификаторы биологического ответа, не обладающие в отличие от химиотерапии иммуносупрессивным

эффектом [23]. Одним из эффектов ретиноидов семейства (RAR) при Т-клеточных лимфомах кожи является усиление производства интерферона-гамма (IFN- γ) через интерлейкин-12 (IL-12), экспрессия которых снижается при прогрессировании ГМ за счет активации цитокинов Т-хелперами 2-го типа (Th2) [24, 25]. Ретиноид (RXR) бексаротен (не зарегистрирован на территории Российской Федерации) согласно исследованиям *in vitro* способен индуцировать апоптоз Т-клеток, а также снижать миграцию Т-клеток, воздействуя на молекулы адгезии [26, 27].

Ретиноиды применяются для лечения Т-клеточных лимфом кожи как в монорежиме, так и в комбинации с другими методами терапии [5, 28, 29]. До 1999 г. для лечения Т-клеточных лимфом кожи применяли ретиноиды семейства RAR (этретинат, изотретинин и ацитретин) [28]; начиная с 1999 г., после одобрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) ретиноида (RXR) бексаротен, зарегистрированного для лечения Т-клеточных лимфом кожи (не зарегистрирован на территории Российской Федерации), применение ретиноидов семейства (RAR) значительно сократилось [5, 28, 30]. К. Thomsen и соавт. (1989), сравнивая эффективность применения изотретинина в монорежиме и в комбинации с ПУВА-терапией у 69 больных ГМ на ранних стадиях, сообщили об отсутствии существенной разницы в достижении полных ремиссий между группами лечения — 72 и 73% соответственно. Однако авторы подчеркивают, что достижение полной ремиссии в группе изотретинин + ПУВА наступало быстрее и требовало меньших суммарных доз облучения [31]. Serri F. и соавт. (1990) описали опыт применения этретината в комбинации с ПУВА-терапией у 40 больных ГМ на стадиях IB–IVA (23 (57,5%) на ранних стадиях) и восьми больных СС. Этретинат назначался в дозе 1,0–1,5 мг/кг в течение 2–3 недель с последующим присоединением ПУВА-терапии и переходом на поддерживающую дозу этретината 0,2–0,3 мг/кг после достижения ремиссии заболевания. Ответ на терапию был достигнут у 32 (80%) из 40 больных ГМ и у 6 (75%) из 8 больных СС; у двоих больных ГМ на стадиях IIB–III на фоне лечения наблюдалось прогрессирование заболевания, двое больных СС умерли на поддерживающей терапии [32]. В 2020 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования эффективности применения ацетритина у больных ГМ. V. Nikolaou и соавт. проанализировали данные 128 больных ГМ (118 (92,2%) на ранних стадиях IA–IIA), из которых 28 больных получали монотерапию ацетритином, 100 — различные схемы комбинированного лечения, включая 65 — в сочетании с фототерапией. Доза ацетритина варьировала от 10 до 50 мг/день, в среднем 25 мг ежедневно. Достижение полных ремиссий (ПР) и частичных ремиссий (ЧР) в группе ацетритин + фототерапия превышало аналогичные показатели в группе монотерапии ацетритином — ПР 44,4–34,6%; ЧР 36,5–26,9% соответственно [33]. Пероральный прием ретиноидов семейства (RAR) часто сопровождается развитием побочных эффектов, таких как сухость кожи, хейлит, конъюнктивит и алопеция, степень выраженности которых часто носит дозозависимый характер [28, 34, 35]; в лабораторных показателях часто наблюдается гипертриглицеридемия, которая корректируется снижением дозы ретиноида [28]. S. Whittaker и соавт. (2012) в рандомизированном клиническом исследовании

III фазы сравнили эффективность применения монотерапии ПУВА и сочетания ПУВА + бексаротен у 87 больных ГМ на ранних стадиях (IB–IIA); 41 пациент получал ПУВА-терапию, 46 — комбинацию ПУВА + бексаротен. Общий ответ на терапию составил 77% в комбинированной группе лечения, 71% в группе лечения ПУВА, достижение полных ремиссий также чаще наблюдалось в группе лечения ПУВА + бексаротен — 31,3%, в группе монотерапии ПУВА — 22,2%; прогрессирование заболевания на фоне лечения отмечалось у 3 (6,7%) больных, получавших ПУВА-терапию, и лишь у 1 (2,1%) больного, получавшего комбинированную схему лечения [36]. В 2022 г. опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования применения бексаротена в монотерапии и комбинации с фототерапией у 46 больных Т-клеточной лимфомой кожи в Японии. Все больные получали бексаротен в дозе 300 мг/м² ежедневно в течение 8 недель: 24 — в монотерапии, 22 — в комбинации с фототерапией; примечательно, что в качестве фототерапии исследователи применяли ПУВА-ванны, а 7 (31,8%) больным был назначен метод УФВ-311 нм. Частота достижения общего ответа в обеих группах была сопоставима — 83,3% в группе монотерапии бексаротеном и 81,0% при сочетании с фототерапией; однако было отмечено, что полные ремиссии были зарегистрированы только в группе комбинированного лечения. Следует отметить, что при оценке эффективности терапии на 8-й неделе исследователи дополнительно применяли шкалу оценки тяжести PGA; согласно данным оценки PGA врачами-исследователями, доля ответа на терапию была выше в группе комбинированной терапии (90,5%) в сравнении с монотерапией бексаротеном (77,8%) [37]. Побочные эффекты бексаротена часто выражаются в развитии гипертриглицеридемии (82%), гиперхолестеринемии (30%), лейкопении (11%), у 29% развивается гипотиреоз; следует особо отметить важность контроля триглицеридов, т.к. была выявлена связь высоких показателей триглицеридов с ухудшением ответа на терапию [38–40]. Отсутствуют публикации, посвященные опыту применения ретиноидов в лечении ГМ в российской популяции.

Сочетание ПУВА-терапии с другими методами лечения

В литературе мало работ, посвященных применению ПУВА-терапии в комбинации с другими методами лечения, помимо ретиноидов и препаратов ИНФ- α . S. Dogra и R. Mahajan указывают на возможность комбинации ПУВА-терапии с метотрексатом, однако данных об эффективности метода авторы не приводят [41]. В рекомендациях Американского консорциума по лимфомам кожи (2015) указана возможная комбинация ПУВА-терапии с метотрексатом, однако отмечен высокий риск развития фототоксических реакций и канцерогенеза со ссылкой на работу 1983 г., посвященную терапии ПУВА, метотрексатом и их комбинацией у больных псориазом [42, 43]. В литературе широко представлен опыт применения метотрексата в комбинации с фототерапией в лечении псориаза [44–46], в отношении лимфом кожи имеются лишь единичные описания клинических случаев. Так, Y.R. Woo и соавт. (2013) описали случай успешного применения комбинации метотрексата, ПУВА-терапии и изотретинина у пациента с ГМ на стадии IIA; пациент в течение 5 недель получал метотрексат в дозе 7,5 мг в неделю и ПУВА-терапию с максимальной разовой дозой облучения 1,3 Дж/м²,

однако наблюдался недостаточный ответ, в связи с чем был присоединен к терапии изотретиноин в дозе 20 мг ежедневно, и в течение 6 недель достигнута полная ремиссия заболевания [47]. N. Vookey и соавт. (2010) применяли ПУВА-терапию в сочетании с экстракорпоральным фотоферезом и ИНФ- α у 12 пациентов с СС с положительным ответом — 42% больных достигли частичной ремиссии [48].

В 2014 г. опубликован обзор, посвященный применению комбинированной терапии у больных ГМ; авторы проанализировали библиографические базы данных Embase, Cochrane и Medline с целью отобрать оригинальные исследования, опубликованные до декабря 2013 г., которые бы содержали информацию о методе терапии и данные об его эффективности (общий ответ, полные ремиссии, частичные ремиссии). Для анализа были отобраны 28 исследований эффективности применения различных схем комбинированного лечения больных Т-клеточными лимфомами кожи, в том числе 15 (53,5%) с применением фототерапии [11, 13–15, 31, 32, 36, 49–56]. Частота общего ответа при комбинации ПУВА + ИНФ- α находилась в пределах 50–100% (средний показатель $79 \pm 16\%$) и была сопоставима с данными, полученными при анализе эффективности сочетания ПУВА + ретиноиды (см. таблицу). Полученные результаты, привели авторов к заключению, что комбинированные методы лечения с применением ПУВА-терапии не увеличивают показатель общего ответа в сравнении с монотерапией ПУВА, в связи с чем нецелесообразно назначение комбинированных схем больным ГМ на ранних стадиях в качестве первой линии терапии. Однако авторы отмечают, что комбинация ПУВА-терапии с ИНФ- α или ретиноидами может существенно улучшить ответ у больных с ГМ на стадиях IB–IIB, у которых наблюдается недостаточная эффективность применения монотерапии ПУВА [57].

Методы комбинированной терапии с применением УФВ-311 нм

Опубликовано ограниченное число работ, посвященных комбинированным схемам лечения больных ГМ с применением УФВ-311 нм. В ранее упомянутом исследовании A. Morita и соавт. (2022) сообщалось о применении УФВ-311 нм в сочетании с бексаротеном у 7 больных ГМ, однако авторы не уточняют данные эффективности данной схемы, приводя показатели, рассчитанные для общей группы комбинированной терапии бексаротеном с фототерапией [37]. C. D'Acunto и соавт. (2010) опубликовали клинический случай успешного лечения 83-летней пациентки с ГМ на стадии IB, у которой ранее неоднократно применялся метод ПУВА-терапии с последующими 2 эпизодами базальноклеточной карциномы в анамнезе. Учитывая клинико-анамнестические данные, пациентке назначена терапия бексаротеном в дозе 75 мг/день и УФВ-311 нм с разовой дозой не выше $1,6 \text{ Дж/см}^2$; за 8 недель терапии была достигнута частичная ремиссия. Авторы отмечают, что данная комбинация позволяет достичь хорошего ответа на терапию у больных ранними стадиями, используя ретиноиды в меньшей дозе, чем при монотерапии бексаротеном (300 мг/день), что снижает риск развития нежелательных явлений на фоне применения ретиноидов [58]. L. Michele и соавт. (2007) также сообщают об эффективности комбинации бексаротена и УФВ-311 нм у пациента с ГМ на стадии IB с распространенными пят-

нистыми, инфильтративно-бляшечными высыпаниями и с сопутствующей офтальмологической патологией, ограничивающей назначение ПУВА-терапии. Пациент проходил курс УФВ-311 нм с режимом 3 раза в неделю в сочетании с ежедневным применением мази триамцинолон 0,1% 2 раза в день с выраженной положительной динамикой в виде почти полного регресса высыпаний; однако по истечении месяца на фоне продолжающегося курса УФВ-311 началось прогрессирование кожного патологического процесса, в связи с чем к терапии УФВ-311 нм был присоединен бексаротен в дозе 75 мг/день с последующим увеличением дозы до 150 мг/день. На фоне комбинированной терапии отмечалось выраженное улучшение, однако в связи с усугублением имеющейся сердечной недостаточности пациент был госпитализирован в профильное отделение и курс УФВ-311 нм был прерван (ежедневный прием бексаротена в дозе 150 мг был сохранен). На фоне монотерапии бексаротеном отмечалось ухудшение клинической картины, которое регрессировало после возвращения процедур УФВ-311 нм, что свидетельствует об эффективности синергии двух методов терапии у данного пациента [59]. В Японии T. Shimauchi и соавт. (2007) проведено исследование влияния комбинированной терапии УФВ-311–312 нм с интерфероном- γ (ИНФ- γ) и монотерапии УФВ-311–312 нм на уровень хемокинов Th1 и Th2 в сыворотке больных ГМ. УФВ-311–312 нм и ИНФ- γ получали 12 больных (стадии IB, IIB, III); 3 (стадии IB, IVA) — монотерапию УФВ-311–312. ИНФ- γ больные получали ежедневно в дозе $2\text{--}8 \times 10^6 \text{ МЕ}$ продолжительностью от 1 до 4 недель; терапия УФВ-311–312 нм проводилась 3 раза в неделю с начальной дозой 50% от индивидуальной минимальной эритематозной дозы с последующим повышением 10–20% на каждой процедуре. Достижение полных ремиссий было зарегистрировано только в группе комбинированной терапии — 4 (33,3%) больных (2 из которых были с III стадией заболевания); частичные ремиссии — 6 (50%) на комбинированном лечении, 2 (66,6%) — на монотерапии; отсутствие ответа наблюдалось у 1 больного в каждой группе. Авторы обнаружили, что терапия ИНФ- γ в комбинации или в монорежиме [60] способна влиять на повышение концентрации хемокинов Th1 и практически не оказывает влияния на звено Th2 [61]. M. Fujii и соавт. (2010) описали пациента в возрасте 81 года с первичной кожной $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфомой с вовлечением яичка, которому проводилась терапия УФВ-311 нм в сочетании с метотрексатом в дозе 17,5 мг 1 раз в неделю с выраженным положительным эффектом; рецидива не наблюдалось в течение 6 месяцев после проведенной терапии [62]. Сообщений о применении у больных ГМ сочетаний УФВ-311 нм с интерфероном- α или метотрексатом в российских и зарубежных библиографических базах данных не найдено.

Обсуждение

Литературные данные по эффективности комбинированных схем терапии ГМ с использованием ПУВА-терапии весьма неоднозначны. По данным ряда исследований, показатель общего ответа между группами комбинированного лечения и монотерапии ПУВА был сопоставим, что демонстрирует отсутствие преимущества комбинированных схем лечения над ПУВА-терапией [57]. Вместе с тем D. Humme и соавт. (2014) указывают на невозможность страти-

фикации пациентов в зависимости от наличия предшествующей ПУВА-терапии или другой терапии и ее эффективности, что повлияло на полученные результаты [57]. Лишь в двух приведенных в нашем обзоре исследованиях критерием включения пациентов являлась неэффективность ранее применяемых методов фототерапии и/или системных препаратов; продемонстрирована значимая доля достижения полных ремиссий при проведении комбинированной терапии ПУВА + ИНФ- α , однако авторы обращают внимание на зависимость достижения полных ремиссий от стадии заболевания (доля существенно снижается на III и IV стадиях) [12, 14].

Преимуществами применения ПУВА-терапии в комбинации с системными препаратами являются более быстрое достижение клинической эффективности и, как следствие, снижение необходимой суммарной дозы облучения, а также назначение более низких доз ретиноидов в сравнении с монотерапией [13, 31]. Вопрос эффективности комбинированных схем лечения ГМ с применением УФВ-311 нм остается недостаточно изученным, несмотря на известные преимущества: низкий канцерогенный риск по сравнению с ПУВА-терапией, нет необходимости в приеме фотосенсибилизаторов, вызывающих побочные явления, зачастую приводящих к отмене лечения, возможность применения у больных с офтальмологической патологией [65–67] и доказанную эффективность в терапии ряда дерматозов, в частности псориаза, имеющего общие иммунологические механизмы развития с ГМ [68–70].

Так, R. Mahajan и соавт. (2010) продемонстрировали более высокую эффективность комбинации УФВ-311 с метотрексатом по сравнению с монотерапией (достижение показателя эффективности PASI 75 составило 95 и 70% соответственно) [71]. Проведение рандомизированных клинических исследований, унифицированных по схемам назначения терапии и критериям включения, затруднено в связи орфанностью заболевания и, как следствие, малыми выборками и неоднородностью дизайна исследований, что приво-

дит к отсутствию доказательств высокой достоверности эффективности применения тех или иных схем лечения ГМ, в том числе с применением фототерапии [57, 63, 64]. W. Soonthornchai и соавт. (2021) опубликовали результаты исследования влияния терапии УФВ-311 нм и метотрексата на экспрессию miR-155, miR-135b и miR-125b в коже больных псориазом и выявили статистически значимое снижение уровня miR-155 на фоне терапии метотрексатом ($p < 0,01$) и УФВ-311 нм ($p < 0,05$) [72]. Предполагается, что микро-РНК-155 (miR-155) обладает проонкогенными свойствами, стимулирующими процесс пролиферации в клетках, и служит «мостом» между доброкачественными воспалительными и онко-пролиферативными процессами. Учитывая вовлечение miR-155 в механизмы опухолевого развития и значительное увеличение его экспрессии по мере прогрессирования ГМ [73], можно предположить потенциальную эффективность применения комбинации метотрексата с УФВ-311 нм в лечении больных ГМ, что нуждается в проведении дополнительных исследований.

Заключение

Учитывая хронический прогрессирующий характер течения ГМ, необходимость следования тактике ведения больных, направленной на максимально длительное сохранение собственного иммунного ответа, не прибегая к химиотерапии, важным направлением исследований является поиск новых методов и/или подходов к лечению, которые позволили бы расширить терапевтические возможности в лечении данной патологии. Принимая во внимание недоступность ряда лекарственных средств в Российской Федерации, с успехом применяемых в международной клинической практике (ретиноид (RXR) бексаротен для системного и местного применения, мехлорэтамин и кармустин), особенно актуален вопрос дальнейшего изучения эффективности различных методов терапии с применением ультрафиолетового излучения в сочетании с метотрексатом и изотретиноином. ■

Литература/References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. 324 с. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju limfoproliferativnyh zabolovanij (Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases). Ed. by IV Poddubnoy, VG Savchenko. Moscow: Buki Vedi 2016. 344 p. (In Russ.)]
2. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713–1722. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749
3. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitcnell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4730–4739. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7665
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грибкового микоза. Рубрикатор клинических рекомендаций. [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju gribovidnogo mikoza. Rubrikator klinicheskikh rekomendacij (Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of mycosis fungoides. Rubricator of clinical recommendations). (In Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_1 (20 November 2022)
5. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1014–1030. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.025
6. Phan K, Ramachandran V, Fassih H, Sebaratnam DF. Comparison of Narrowband UV-B With Psoralen–UV-A Phototherapy for Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(3):335–341. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5204

7. Ross C, Tingsgaard P, Jørgensen H, Vejlsgaard GL. Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 1993;51(2):63–72. doi: 10.1111/j.1600-0609.1993.tb01595.x
8. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):873–878. doi: 10.1016/s0190-9622(03)01591-3
9. Suchin KR, Cassin M, Gottlieb SL, Sood S, Cucchiara AJ, Vonderheid EC, et al. Increased interleukin 5 production in eosinophilic Sézary syndrome: regulation by interferon alfa and interleukin 12. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(1):28–32. doi: 10.1067/mjd.2001.109853
10. Spaccarelli N, Rook AH. The Use of Interferons in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin.* 2015;33(4):731–745. doi: 10.1016/j.det.2015.05.008
11. Roenigk HH Jr, Kuzel TM, Skoutelis AP, Springer E, Yu G, Caro W, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 1990;95(6 Suppl.):198S–205S. doi: 10.1111/1523-1747
12. Kuzel TM, Gilyon K, Springer E, Variakojis D, Kaul K, Bunn PA, et al. Interferon alfa-2a Combined With Phototherapy in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(3):203–207. doi: 10.1093/jnci/82.3.203
13. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, Zwingers T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood.* 1998;92(10):3578–3581.
14. Nikolaou V, Siakantaris MP, Vassilakopoulos TP, Papadavid E, Stratigos A, Economidi A, et al. PUVA plus interferon aa-2b in the treatment of advanced or refractory to PUVA early stage mycosis fungoides: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(3):354–357. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03732.x
15. Wozniak MB, Tracey L, Ortiz-Romero PL, Montes S, Alvarez M, Fraga J, et al. Psoralen plus ultraviolet A +/- interferon-alpha treatment resistance in mycosis fungoides: the role of tumour microenvironment, nuclear transcription factor-kappaB and T-cell receptor pathways. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):92–102. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08886.x
16. Олисова О.Ю., Смирнов К.В., Грекова Е.В. Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном α у больных грибовидным микозом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(3):132–139 [Olisova OY, Smirnov KV, Grekova EV. PUVA and interferon α combined therapy in patients with mycosis fungoides. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej.* 2017;20(3):132–139. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-132-139
17. Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the Treatment of Cutaneous T-cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9(5):1089–1107.
18. Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, Havelec L, Linkesch W, Weissel M. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin Exp Immunol.* 1992;90(3):363–367. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05852.x
19. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, Obata H, Hayashi N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(3):399–403.
20. Kuriyama K, Hori T, Mori T, Nakashima T. Actions of interferon alpha and interleukin-1 beta on the glucose-responsive neurons in the ventromedial hypothalamus. *Brain Res Bull.* 1990;24(6):803–810. doi: 10.1016/0361-9230(90)90143-n
21. Alexander M. Treatment of mycosis fungoides with isotretinoin. *Lancet.* 1983;2(8347):463. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90435-x
22. Claudy AL, Rouchouse B, Boucheron S, Le Petit JC. Treatment of cutaneous lymphoma with etretinate. *Br J Dermatol.* 1983;109(1):49–56. doi: 10.1111/j.1365-2133.1983.tb03991.x
23. Degos L, Parkinson DR (eds). *Retinoids in Oncology.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1995. 115 p.
24. Rook AH, Kubin M, Fox FE, Niu Z, Cassin M, Vowels BR, et al. The potential therapeutic role of interleukin-12 in cutaneous T-cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;795:310–318. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb52680.x
25. Dummer R, Kohl O, Gillissen J, Kägi M, Burget G. Peripheral blood mononuclear cells in patients with nonleukemic cutaneous T-cell lymphoma. Reduced proliferation and preferential secretion of a T helper-2-like cytokine pattern on stimulation. *Arch Dermatol.* 1993;129(4):433–436.
26. Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res.* 2002;8(5):1234–1240.
27. Richardson SK, Newton SB, Bach TL, Budgin JB, Benoit BM, Lin JH, et al. Bexarotene blunts malignant T-cell chemotaxis in Sezary syndrome: reduction of chemokine receptor 4-positive lymphocytes and decreased chemotaxis to thymus and activation-regulated chemokine. *Am J Hematol.* 2007;82(9):792–797. doi: 10.1002/ajh.20952
28. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):264–271. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00083.x
29. Sokołowska-Wojdyło M, Lugowska-Umer H, Maciejewska-Radomska A. Oral retinoids and rexinoids in cutaneous T-cell lymphomas. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(1):19–29. doi: 10.5114/pdia.2013.33375
30. Henney JE. From the Food and Drug Administration. *JAMA.* 2000;283(9):1131.
31. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(5):536–538.
32. Serri F, De Simone C, Venier A, Rusciari L, Marchetti F. Combination of retinoids and PUVA (re-PUVA) in the treatment of cutaneous T cell lymphomas. *Curr Probl Dermatol.* 1990;19:252–257. doi: 10.1159/000418097
33. Nikolaou V, Patsatsi A, Sidiropoulou P, Chlouverakis G, Kavvalou E, Koletsa T, et al. Monotherapy and combination therapy with acitretin for mycosis fungoides: results of a retrospective, multicentre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2534–2540. doi: 10.1111/jdv.16567
34. Warrell RP Jr, Coonley CJ, Kempin SJ, Myskowski P, Safai B, Itri LM. Isotretinoin in cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet.* 1983;2(8350):629. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90717-1
35. Molin L, Thomsen K, Volden G, Aronsson A, Hammar H, Hellbe L, et al. Oral retinoids in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. A study from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Dermatol Venereol.* 1987;67(3):232–236.
36. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, Ranki A, Hasan B, Meulemans B, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol.* 2012;167(3):678–687. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11156.x
37. Morita A, Tateishi C, Ikumi K, Hayashi D, Nakada A, Nishihara H, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Bexarotene and Photo(Chemo)Therapy Combination Therapy and Bexarotene Monotherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(3):615–629. doi: 10.1007/s13555-021-00655-0
38. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2000;137(5):581–593.
39. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II–III trial results. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2456–2471. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2456
40. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5):672–684. doi: 10.1067/mjd.2002.124607
41. Dogra S, Mahajan R. Phototherapy for mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(2):124–135. doi: 10.4103/0378-6323.152169
42. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and

- Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):27–58. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.033
43. MacKie RM, Fitzsimons CP. Risk of carcinogenicity in patients with psoriasis treated with methotrexate or PUVA singly or in combination. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(3):467–469. doi: 10.1016/s0190-9622(83)80215-1
44. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis—a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(5):595–600. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03486.x
45. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(1):46–51. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70005-2
46. Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *J Pak Med Assoc.* 2004;54(9):453–455.
47. Woo YR, Lee HM, Lee JS, Koo DW. Long-term follow-up of refractory mycosis fungoides which achieved remission with the addition of isotretinoin to methotrexate and psoralen plus ultraviolet A therapy. *Ann Dermatol.* 2013;25(2):259–260. doi: 10.5021/ad.2013.25.2.259
48. Booken N, Weiss C, Utikal J, Felcht M, Goerdts S, Klemke CD. Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon- α , PUVA and topical corticosteroids in the management of Sézary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(6):428–438. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07319.x
49. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, Filosa A, Tassetti A, Offidani M, et al. Long-term experience with low-dose interferon- α and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol.* 2005;75(2):136–145. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00497.x
50. Chiarion-Sileni V, Bononi A, Fornasa CV, Soraru M, Alaibac M, Ferrazzi E, et al. Phase II trial of interferon- α -2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2002;95(3):569–575. doi: 10.1002/cncr.10706
51. Stadler R, Otte HG. Combination therapy of cutaneous T cell lymphoma with interferon α -2a and photochemotherapy. *Recent Results Cancer Res.* 1995;139:391–401. doi: 10.1007/978-3-642-78771-3_30
52. Hüsken AC, Tsiannakas A, Hensen P, Nashan D, Loquai C, Beissert S, et al. Comparison of pegylated interferon α -2b plus psoralen PUVA versus standard interferon α -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(1):71–78. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04011.x
53. Mostow EN, Neckel SL, Oberhelman L, Anderson TF, Cooper KD. Complete remissions in psoralen and UV-A (PUVA)-refractory mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma with combined interferon α and PUVA. *Arch Dermatol.* 1993;129(6):747–752.
54. Singh F, Lebwohl MG. Cutaneous T-cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: a case series. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):570–573. doi: 10.1016/j.jaad.2003.05.010
55. Papadavid E, Antoniou C, Nikolaou V, Siakantaris M, Vassilakopoulos TP, Stratigos A, et al. Safety and efficacy of low-dose bexarotene and PUVA in the treatment of patients with mycosis fungoides. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(3):169–173. doi: 10.2165/00128071-200809030-00005
56. Delfino C, Grandi V, Pileri A, Rupoli S, Quaglino P, Alterini R, et al. Combination treatment in CTCL: the current role of bexarotene. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012;147(6):573–580.
57. Humme D, Nast A, Erdmann R, Vandersee S, Beyer M. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(8):927–933. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.06.005
58. D'Acunto C, Gurioli C, Neri I. Plaque stage mycosis fungoides treated with bexarotene at low dosage and UVB-NB. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(1):45–48. doi: 10.3109/09546630903103980
59. Lokitz ML, Wong HK. Bexarotene and narrowband ultraviolet B phototherapy combination treatment for mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(6):255–257. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00315.x
60. Hino R, Shimauchi T, Tokura Y. Treatment with IFN- γ increases serum levels of Th1 chemokines and decreases those of Th2 chemokines in patients with mycosis fungoides. *J Dermatol Sci.* 2005;38(3):189–195. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.01.005
61. Shimauchi T, Sugita K, Nishio D, Isoda H, Abe S, Yamada Y, et al. Alterations of serum Th1 and Th2 chemokines by combination therapy of interferon- γ and narrowband UVB in patients with mycosis fungoides. *J Dermatol Sci.* 2008;50(3):217–225. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.12.004
62. Fujii M, Uehara J, Honma M, Ito Y, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, et al. Primary cutaneous $\gamma\delta$ -T-cell lymphoma treated with low-dose methotrexate and narrowband ultraviolet B irradiation: report of a case with testicular involvement. *J Dermatol.* 2011;38(4):368–372. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00998.x
63. Перечень редких (орфанных) заболеваний [Perechen' redkih (orfannyh) zabolevaniy (List of rare (orphan) diseases). (In Russ.)] <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048> (20 November 2022)
64. Valipour A, Jäger M, Wu P, Schmitt J, Bunch C, Weberschock T. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD008946. doi: 10.1002/14651858.CD008946.pub3
65. Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, Leun JC van der. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(3):212–215.
66. Young A. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet.* 1995;345:1431–1432. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92617-8
67. Slaper H, Schothorst AA, Leun JC van der. Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients. *Photodermatol.* 1986;3(5):271–283.
68. Nikolaou V, Marinos L, Moustou E, Papadavid E, Economidi A, Christofidou E, et al. Psoriasis in patients with mycosis fungoides: a clinicopathological study of 25 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1848–1852. doi: 10.1111/jdv.14365
69. Yoo J, Shah F, Velangi S, Stewart G, Scarisbrick JS. Secukinumab for treatment of psoriasis: does secukinumab precipitate or promote the presentation of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(4):414–417. doi: 10.1111/ced.13777
70. Diakomopoulos A, Dalamaga M, Papadavid E. Understanding the enigmatic association between mycosis fungoides and psoriasis: Report of two cases and review of the literature. *Metabol Open.* 2021;12:100148. doi: 10.1016/j.metop.2021.100148
71. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis—a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(5):595–600. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03486.x
72. Soonthornchai W, Tangnatakul P, Meehansan J, Ruchusatsawat K, Reantragoon R, Hirankarn N, et al. Down-regulation of miR-155 after treatment with narrow-band UVB and methotrexate associates with apoptosis of keratinocytes in psoriasis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(3):206–213. doi: 10.12932/AP-031218-0451
73. Moyal L, Barzilai A, Gorovitz B, Hirshberg A, Amariglio N, Jacob-Hirsch J, et al. miR-155 is involved in tumor progression of mycosis fungoides. *Exp Dermatol.* 2013;22(6):431–433. doi: 10.1111/exd.12161

Участие авторов: авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — А.А. Воронцова. Концепция, дизайн, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, had read and approved the final version before publication. Analysis of literary data, collection and processing of material, preparation the text — Anastasiia A. Vorontsova; concept and design of the study, editing, final approval for submission of the manuscript — Arfenya E. Karamova.

Информация об авторах

***Воронцова Анастасия Александровна** — младший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

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

Information about the authors

***Anastasiia A. Vorontsova** — Junior Research Associate; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

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

Статья поступила в редакцию: 17.10.2022

Принята к публикации: 11.11.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 17.10.2022

Accepted: 11.11.2022

Published: 15.12.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1327>

Роль белков, участвующих в синтезе стероидных гормонов, в развитии акне

© Кириченко А.К.¹, Бардецкая Я.В.¹, Фефелова Ю.А.¹, Котова К.В.¹, Токмакова В.О.², Рукша Т.Г.^{1*}

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

Обоснование. Акне относится к андрогензависимым заболеваниям, при которых андрогены вызывают гипертрофию сальных желез с последующим увеличением выработки кожного сала.

Цель. Определение уровня экспрессии белков, участвующих в метаболизме стероидов, в нормальной коже и коже пациентов с акне.

Материал и методы. Иммуногистохимический анализ был проведен для иммуновизуализации белка-транслокатора, стероидогенного острого регуляторного белка, цитохрома P45011A1, 3β-гидроксистероиддегидрогеназы в коже пациентов с акне и в нормальной коже с последующим определением иммуногистохимического индекса для выполнения полуколичественного анализа экспрессии вышеуказанных белков в коже.

Результаты. У пациентов с акне определялась в коже повышенная экспрессия белка TSPO, участвующего в лимитирующем этапе стероидогенеза — транспорте холестерина через митохондриальную мембрану.

Заключение. Выявленные изменения экспрессии белка-транслокатора, наличие в коже цитохрома P45011A1, 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, стероидогенного острого регуляторного белка в коже могут указывать не только на возможность метаболизма стероидов, продуцируемых «классическими» органами стероидогенеза, но и на повышенную локальную продукцию стероидов у пациентов с акне. Этот факт может объяснять как гиперплазию сальных желез, так и поддержание воспаления в коже.

Ключевые слова: акне; CYP11A1; 3β-гидроксистероиддегидрогеназа; стероидогенез; TSPO; StAR

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

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

Благодарности: авторы выражают признательность А.Н. Багрец, М.Б. Аксененко за техническую помощь в проведении исследования.

Для цитирования: Кириченко А.К., Бардецкая Я.В., Фефелова Ю.А., Котова К.В., Токмакова В.О., Рукша Т.Г. Роль белков, участвующих в синтезе стероидных гормонов, в развитии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):65–72. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1327>



The role of proteins implicated in skin steroidogenesis in acne vulgaris development

© Andrey K. Kirichenko¹, Yaroslavna V. Bardetskaya¹, Yuliya A. Fefelova¹, Kseniya V. Kotova¹, Victoriya O. Tokmakova², Tatyana G. Ruksha^{1*}

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky
Partizana Zheleznyaka str., 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia

² Research Institute of Problems of North Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Partizana Zheleznyaka str., 3G, 660022, Krasnoyarsk, Russia

Background. Acne vulgaris belongs to androgen-dependent diseases where androgens cause sebaceous gland hypertrophy with a subsequent enlargement of sebum production.

Aims. Determination of the expression profile of steroidogenesis-related proteins in normal skin and skin of patients with acne.

Material and methods. Immunohistochemical assay was carried out to characterize TSPO, StAR, CYP11A1, and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase expression in skin of patients with acne vulgaris and in normal skin.

Results. Expression levels of a protein TSPO which is involved in a steroidogenesis-limited step was increased in mature sebocytes of acne vulgaris patients. StAR, CYP11A1, and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase immunovisualization was found both in normal skin and in the skin of acne patients.

Conclusions. The revealed alterations in expression of steroidogenesis-related protein in acne skin may indicate not only the conversion of steroids produced by external steroidogenesis organs but elevated steroids local production as well. The fact may account both for sebaceous gland hyperplasia and inflammation sustenance in skin.

Keywords: acne; CYP11A1; 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase; steroidogenesis; TSPO; StAR

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

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

Acknowledgments: Anna N. Bagrets, Maria B. Aksenenko for technical support of the research.

For citation: Kirichenko AK, Bardetskaya YaV, Fefelova YuA, Kotova KV, Tokmakova VO, Ruksha TG. The role of proteins implicated in skin steroidogenesis in acne vulgaris development. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(6):65–72. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1327>



Обоснование

Акне является одним из наиболее распространенных хронических рецидивирующих заболеваний кожи, основными этиологическими факторами этого заболевания считаются характер секреции сальных желез и гиперандрогения [1]. Локальный синтез стероидных гормонов осуществляется в целом ряде органов, основные функции которых не относятся к эндокринной регуляции. Хорошо известно, что кожа выполняет важную нейроэндокринную функцию [2]. Синтез стероидов начинается с транспорта холестерина с внешней митохондриальной мембраны к внутренней, где он подвергается ферментативному превращению в прегненолон, предшественника всех стероидных гормонов [3]. Это ключевой этап стероидогенеза, катализируемый цитохромом P450_{sc} (CYP450_{sc}, CYP11A1). Экспрессия данного фермента была обнаружена у людей в различных органах: в плаценте, почках, поджелудочной железе и коже. Присутствие CYP11A1 предполагает возможность синтеза стероидов *de novo* в отличие от метаболизма стероидов, продуцируемых в других органах, что наблюдается во многих типах клеток [4]. Помимо цитохрома P450_{sc} в начальном процессе стероидогенеза принимают участие несколько белков. Транспорт холестерина через наружную и внутреннюю митохондриальные мембраны представляет собой лимитирующий этап стероидогенеза. Митохондрии являются клеточными органеллами со сравнительно невысоким содержанием холестерина. В митохондриях стероидпродуцирующих клеток холестерин взаимодействует с так называемым холестерин-связывающим доменом белка TSPO. Именно в этом участке холестерин продвигается к матричной стороне внутренней митохондриальной мембраны, где под воздействием фермента CYP11A1 превращается в прегненолон — предшественника всех стероидных гормонов. Предполагается, что в транспорте холестерина через митохондриальную мембрану также участвует белок StAR, локализующийся на наружной митохондриальной мембране и взаимодействующий с TSPO [5].

Ранее нами показано, что действительно, как нормальные, так и опухолевые клетки кожи экспрессируют белки, участвующие в синтезе стероидных гормонов. В опухолевых клетках определялся пониженный уровень CYP11A1 и белков TSPO, DBI, также участвующих

в стероидогенезе [6]. Однако механизмы и причины этого, в равной степени как и роль локального синтеза стероидных гормонов в развитии злокачественных новообразований кожи, остаются малоизученными. Далее нами выполнены исследования в отношении определения содержания белков, участвующих в синтезе стероидных гормонов, при акне. Было показано, что в эпидермисе и в себоцитах экспрессируется фермент 21-гидроксилаза, который принимает участие в синтезе кортизола и альдостерона. Согласно выполненному нами исследованию, уровни 21-гидроксилазы повышались в десять раз в эпидермисе больных акне вне зависимости от тяжести течения заболевания по сравнению с контролем [7]. Ранее мы показали, что уровень цитохрома P450_{sc} в кератиноцитах повышался при тяжелой форме акне [8].

Акне вульгарные — это заболевание, характеризующееся обструкцией и воспалительным поражением сальных желез [1]. Его характерные особенности включают гиперплазию сальных желез с повышенной скоростью продукции кожного сала, чрезмерную колонизацию *Propionibacterium acne* и развитие перифолликулярного воспаления [9]. Формирование гиперплазии сальных желез рассматривается как результат действия андрогенов с последующим увеличением выработки кожного сала [10]. Структура и функционирование сальных желез находятся под строгим контролем биологически активных андрогенов: дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион и тестостерон стимулируют секрецию кожного сала [11]. Синтез андростендиона и тестостерона, прогестерона из прегненолона катализируется 3β-гидроксистероиддегидрогеназой (3βHSD) (рис. 1). Выделяют два типа данного фермента. Активность 3βHSD типа I была обнаружена в плаценте, молочных железах, печени, головном мозге, коже и некоторых других органах, тогда как 3βHSD типа II присутствует только в надпочечниках и гонадах [12]. Дальнейшее превращение тестостерона, катализируемое 17-β-гидроксистероиддегидрогеназой (17βHSD), приводит к образованию наиболее активного андрогена — дигидротестостерона. Воздействие андрогенов на себоциты приводит к дифференцировке последних с дальнейшим синтезом кожного сала [13].

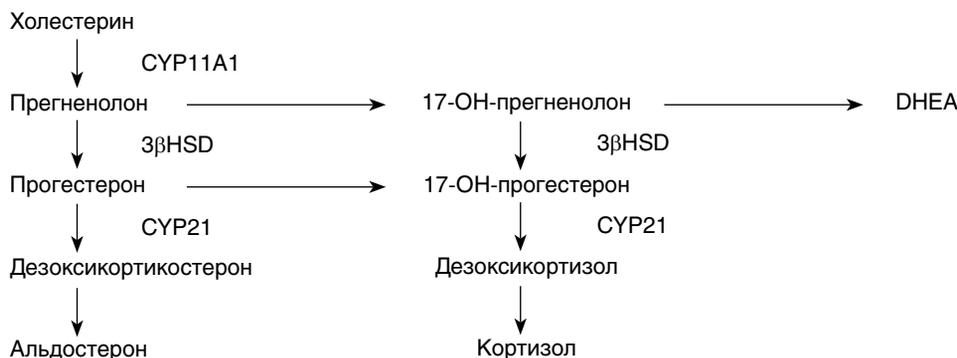


Рис. 1. Схема стероидогенеза. DHEA — дегидроэпиандростерон, CYP11A1 — цитохром P450_{sc}, 3βHSD — 3β-гидроксистероид дегидрогеназа, CYP21 — 21-гидроксилаза
 Fig. 1. Steroidogenesis scheme. DHEA — Dehydroepiandrosterone, CYP11A1 — cytochrome P450 side chain cleavage, 3βHSD — 3β-hydroxysteroid dehydrogenase, CYP21 — 21 hydroxylase

Таблица. Иммунореактивность TSPO, StAR у пациентов с акне и в контрольной группе
Table. TSPO, StAR immunoreactivity in patients with acne vulgaris and in control group

	Контрольная группа	Группа пациентов с акне
TSPO, кератиноциты, ИГХ-индекс	91,3 ± 6,2	214 ± 47,8*
% положительно окрашенных себоцитов	85,1 ± 10,9	95,4 ± 5,5*
StAR, кератиноциты, ИГХ-индекс	57,3 ± 18,2	80,0 ± 13,3
% положительно окрашенных себоцитов	80,2 ± 11,4	67,7 ± 9,1

* — значимо (тест Манна–Уитни) по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$) (* — significant (Mann-Whitney U test) as compared to control group ($p \leq 0.05$).

Источниками андрогенов в сальных железах являются циркулирующие андрогены, синтезируемые гонадами и надпочечниками, но себоциты также могут вырабатывать стероиды [14]. В целом ряде исследований показано нарушение способности вырабатывать гормоны в коже пациентов с акне. Тенденция к повышению 17 β HSD и 5-альфа-редуктазы обнаружена в коже больных с акне [15]. Повышение уровня компонентов системы кортиколиберина — белка, связывающего КРГ, рецепторов КРГ, определялось у больных акне, особенно в клетках кожи и сальных желез [16]. Повышенный уровень 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа (HSD11 β 1) (фермента, с помощью которого кортизол превращается в кортизон) обнаружен в пораженной коже пациентов с акне, а ингибирование данного фермента снижало синтез липидов в себоцитах, влияя также на интенсивность воспаления [17]. Хотя до сих пор нет полного представления о функционировании кожи как органа стероидогенеза при нормальных и патологических состояниях, многие исследователи указывают на возможное влияние нарушений в экспрессии и активности компонентов локального стероидогенеза на некоторые дерматологические заболевания, в частности акне [11, 15].

В этой связи целью данного исследования стал анализ распределения и экспрессии белков, участвующих в стероидогенезе, в коже здоровых лиц и пациентов с акне.

Методы

25 пациентов с акне (5 мужчин и 20 женщин; средний возраст 23,3 ± 4,9; диапазон от 13 до 35 лет) были включены в это исследование после получения письменного информированного согласия. Пациенты не принимали никаких местных или пероральных препаратов в течение как минимум 1 месяца до начала исследования. Исследование было одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета и проведено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации.

Клиническая оценка

Степень тяжести акне оценивалась по 4-балльной шкале: 1 — только комедоны; 2 — комедоны и умеренные папулопустулезные элементы; 3 — пустулы и комедоны / папулы; единичные узлы; 4 — выраженные папулы и кисты, конглобатные угри [18]. 9 пациентов (36%) имели акне 3-й степени, 16 пациентов (64%) — 4-й степени.

Иммуногистохимический анализ

Образцы кожи пациентов с акне и здоровых людей из контрольной группы ($n = 38$), полученные из области грудной клетки, для дальнейшего иммуногистохимического анализа фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, подвергали дегидратации в серии спиртов и заливали парафином. Срезы толщиной 3–4 мкм предварительно инкубировали с блокаторм эндогенной пероксидазы (набор IHC для определения HRP/AEC для мыши и кролика, Abcam®, Великобритания) в течение 15 мин и блокаторм неспецифического связывания белков в течение 2 ч с целью снижения неспецифического фонового окрашивания. Затем срезы инкубировали в течение 18 ч при 4 °C с антителами против CYP11A1 (предоставлены профессором W.L. Miller), 3 β HSD (Abcam®, Великобритания), TSPO (CiteAb, UK), StAR (ThermoFisher, USA). Промывки проводили в 1x фосфатно-солевом буфере (PBS) (Биолот, Российская Федерация). В дальнейшем срезы инкубировали с биотинилированными антителами в течение 1 ч (Abcam®) и с раствором AEC (Abcam®). Срезы контрастировали гематоксилином и помещали в монтирующую жидкость (Bio-Optica s.p.a., Италия).

Препараты анализировали с помощью микроскопа Olympus BX-41 при увеличении $\times 600$. Количество положительно иммуноокрашенных клеток определяли на 100 эпидермальных кератиноцитов или себоцитов. В положительных образцах окрашивание дополнительно классифицировалось как сильное (+++), умеренное (++) или слабое (+) с использованием иммуногистохимического (ИГХ) индекса, рассчитанного как процент (+++) клеток \cdot 3 + (++) клеток \cdot 2 + (+) клеток \cdot 1 [19]. Оценка осуществлялась двумя специалистами на основе анализа полученных цифровых изображений. Цифровые изображения были получены с помощью камеры Infinity (Lumenera Corporation, Канада) и проанализированы с использованием коммерческого программного обеспечения Infinity Capture, Infinity Analyze (V.4.6.0).

Этическая экспертиза

Исследование разрешено Локальным этическим комитетом КрасГМУ от 08.11.2010.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью непарного t -критерия Стьюдента, U -критерия Манна–Уитни. Средние значения ИГХ индекса были представлены со стандартным отклонением. Значения p ниже 0,05 считались статистически значимыми.

Результаты

В коже пациентов с акне наблюдались гистологические изменения, характерные для данного заболевания, — гиперкератоз, обструкция сальных желез, наличие воспалительного инфильтрата.

Белок-транслокатор (TSPO) определялся гомогенно в эпидермисе, а также в сальных железах — в созревающих секреторных себоцитах, разрушающихся себоцитах, но не базальных. Определялась ядерная, цитоплазматическая локализация белка (рис. 2). Стероидогенный острый регуляторный белок (StAR) отчетливо локализовался перинуклеарно. В эпидермисе белок экспрессировался в клетках базального слоя, шиповатого и зернистого. В сальных железах определялась иммуновизуализация StAR в созревающих

секреторных себоцитах и разрушающихся себоцитах (рис. 3). Уровень TSPO был повышен в эпидермисе, сальных железах пациентов с акне, уровень StAR оставался без изменений у пациентов с акне по сравнению с показателями контрольной группы.

В связи с участием CYP11A1 в метаболизме холестерина в прегненолон далее нами в клетках кожи определялось распределение CYP11A1 и фермента 3βHSD [7]. В эпидермисе клетки CYP11A1+ визуализировались в цитоплазме кератиноцитов всех слоев (рис. 4). Положительно иммуноокрашенные клетки также присутствовали в эпителиальных клетках волосяных фолликулов. Клетки сальных желез продемострировали положительное окрашивание на CYP11A1 более чем в 80% случаев в контрольной группе

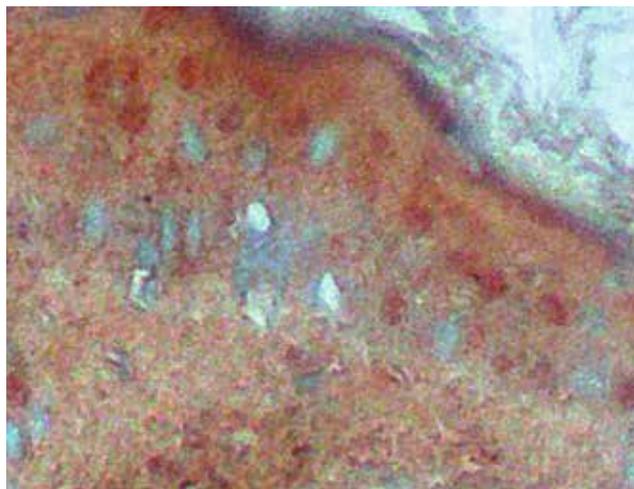


Рис. 2. Экспрессия TSPO в нормальном эпидермисе, ×100
Fig. 2. TSPO expression in epidermis of normal skin, ×100

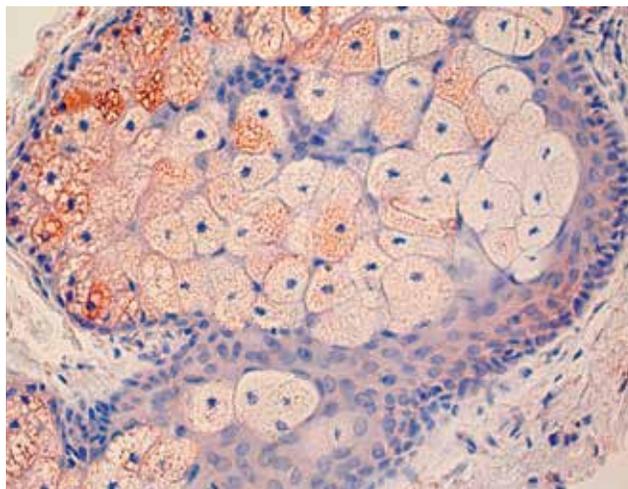


Рис. 3. Иммуновизуализация StAR в себоцитах пациентов с акне, ×400
Fig. 3. StAR immunovisualization in sebocytes of patients with acne, ×400

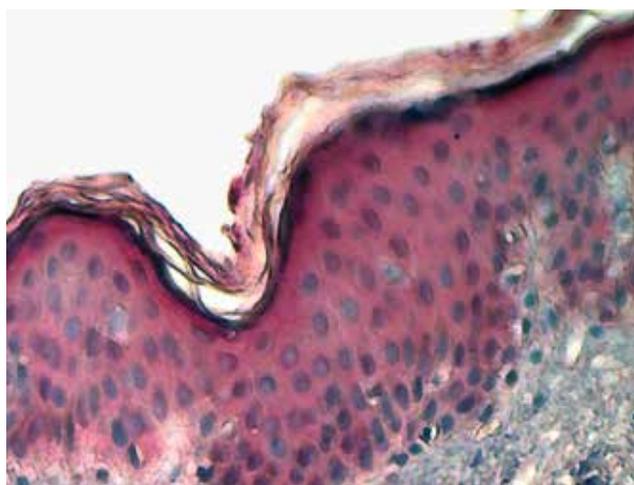


Рис. 4. Визуализация клеток цитохрома CYP11A1+ в эпидермисе человека из контрольной группы: однородная картина окрашивания через слои эпидермиса, ×200
Fig. 4. Visualization of cytochrome CYP11A1+ cells in human epidermis of control group: homogeneous pattern of staining through epidermal layers, ×200

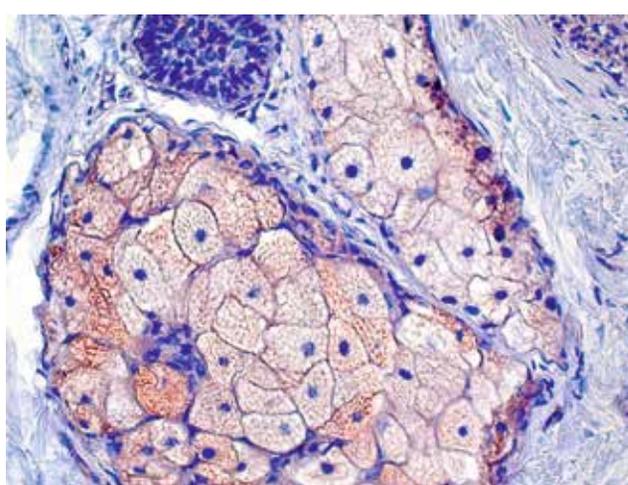


Рис. 5. Слабое окрашивание на цитохром CYP11A1 в сальной железе образца кожи контрольной группы, ×400
Fig. 5. Weak staining for cytochrome CYP11A1 in sebaceous gland of a control, ×400

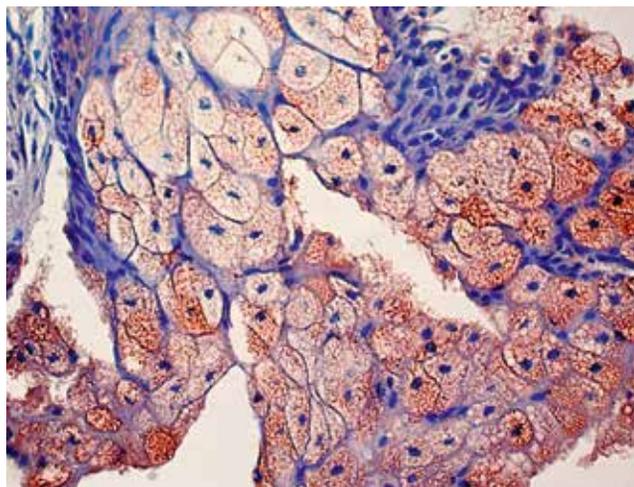


Рис. 6. Сальная железа пациента acne vulgaris: наличие клеток цитохрома CYP11A1* в зрелых себоцитах, $\times 400$

Fig. 6. Sebaceous gland of acne vulgaris patient: presence of cytochrome CYP11A1* cells in mature sebocytes, $\times 400$

и группе пациентов с акне с локализацией в зрелых себоцитах (рис. 5, 6). Напротив, наличие 3β HSD в коже определялось преимущественно в сальных железах. В некоторых случаях наблюдалось слабое окрашивание кератиноцитов во всех слоях эпидермиса как в контроле, так и в коже пациентов с акне. Положительно окрашенные клетки в основном состояли из зрелых супрабазальных себоцитов (рис. 7).

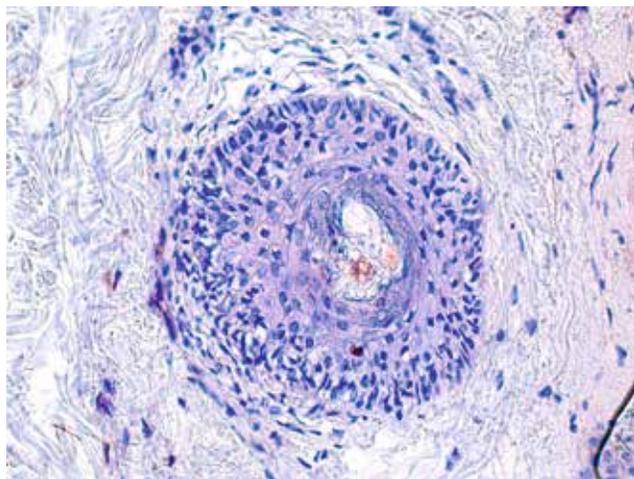
Обсуждение

Роль эндокринных нарушений в продукции стероидных гормонов в патогенезе акне хорошо описана. Данные пациенты имеют повышенные уровни андрогенов в крови и коже: дегидроэпиандростерон сульфат, андростендион, тестостерон и дигидротестостерон были повышены у женщин с акне [20]. Уровни андро-

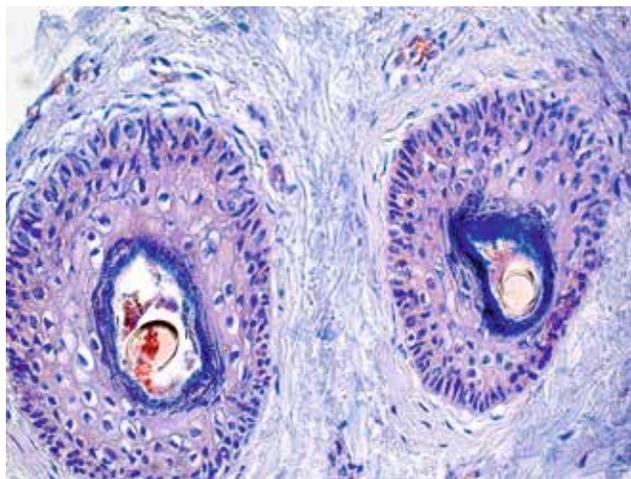
стендиона и дегидроэпиандростерона коррелировали с тяжестью акне у мужчин [21]. Хотя акне считается андрогензависимым заболеванием, большинство исследованных было сосредоточено на стероидах, вырабатываемых в надпочечниках и метаболизируемых сальными железами, тогда как стероидные гормоны, вырабатываемые кожей [22], также могут влиять на развитие акне.

В данном исследовании определялся уровень экспрессии стероидогенез-ассоциированных белков TSPO, StAR, а также ферментов 3β HSD, CYP11A1 в нормальной коже и коже пациентов с акне. Уровни TSPO повышались в эпидермисе пациентов с акне по сравнению с контрольной группой. В сальных железах TSPO также повышенно экспрессировался при акне. Наличие однотипной локализации трех белков, осуществляющих единый процесс лимитирующего этапа синтеза стероидных гормонов — транспорта холестерина через митохондриальную мембрану с последующим образованием прегненолона, указывает на возможность подобных процессов в коже, а также на сочетанное функционирование вышеуказанных трех белков. Уровень 3β HSD повышался в дифференцированных себоцитах в коже пациентов с акне [23]. Этот факт согласуется с наблюдаемой взаимосвязью между уровнями тестостерона, андростендиона и выраженности изменений на коже у больных акне [24], поскольку это может быть результатом повышенного метаболизма этих гормонов предшественниками 3β HSD.

Проведенное исследование показывает, что в коже пациентов с акне уровни вырабатываемых стероидов повышаются по мере прогрессии заболевания. Превращение прегненолона в прогестерон, а также синтез андростендиона и тестостерона катализируются 3β HSD. Данный фермент в коже определялся в основном в сальных железах. С другой стороны, экспрессия 3β HSD одновременно с экспрессией CYP11A1 в себоцитах может свидетельствовать о синтезе стероидов в коже de novo себоцитами/кератиноцитами и определять интенсивность продукции кожного сала. Этот факт может быть



а



б

Рис. 7. Экспрессия 3β -гидроксистероиддегидрогеназы в нормальной коже, $\times 100$ (а) и в сальных железах пациента с акне, $\times 400$ (б)

Fig. 7. Expression of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase in normal skin, $\times 100$ (a) and in sebaceous gland of patient with acne vulgaris, $\times 400$ (b)

подтвержден другим наблюдением повышенного уровня холестерина в коже пациентов с акне [25].

Нарушения синтеза стероидных гормонов могут влиять не только на продукцию кожного сала, но и на выраженность воспаления/повреждения клеток кожи у пациентов с акне. Патогены могут способствовать синтезу КРГ с последующим повышением уровня провоспалительного интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α и повышением синтеза адренкортикотропного гормона [26], что может вызвать дальнейшую активацию

местного стероидогенеза в коже и поддерживать хроническое воспаление.

Заключение

Повышение уровня TSPO в коже больных акне наряду с другими ферментами, метаболизирующими стероиды, — 3 β HSD, CYP11A1, может свидетельствовать об интенсификации синтеза стероидов в коже при данной патологии, а также об их вкладе в развитие хронического воспаления при акне. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Сысоева Т.А., Бишарова А.С., Мерцалова И.Б. Аспекты патогенеза и современной терапии акне. *Лечащий врач*. 2016;(11):30–38 [Kubanov AA, Sysoeva TA, Bisharova AS, Metsralova IB. Aspects of pathogenesis and up-to-date therapy of acne. *Lechashiy Vrach* 2016;(11):30–38. (In Russ.)]
2. Wolterink RGJK, Wu GS, Chiu IM, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune interactions in peripheral organs. *Annu Rev Neurosci*. 2022;45:339–360. doi:10.1146/annurev-neuro-111020-105359
3. Papadopoulos V, Miller WL. Role of mitochondria in steroidogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(6):771–790. doi: 10.1016/j.beem.2012.05.002
4. Monica Shih MC, Huang CCJ, Chu HP, Hsu NC, Chung BC. Embryonic steroids control developmental programming of energy balance. *Endocrinology*. 2021;162(12):bqab196. doi: 10.1210/endo/bqab196
5. Galano M, Li Y, Li L, Sottas C, Papadopoulos V. Role of Constitutive STAR in Leydig Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2021. doi: 10.3390/ijms22042021
6. Ruksha TG. Peculiarities of expression of proteins associated with steroidogenesis in skin cell. *Cell and Tissue Biology*. 2009;3(4):330–334. doi: 10.1134/S1990519X0904004X
7. Багрец А.Н., Кузнецов В.А., Рукша Т.Г. Изменение уровня 21-гидроксилазы в клетках кожи больных акне. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;(7):51–53 [Bagrec AN, Kuznetsov VA, Ruksha TG. Change in level of enzyme 21-hydroxylase in skin cells of patients with acne. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2013;(7):51–53. (In Russ.)]
8. Багрец А.Н., Кузнецов В.А., Рукша Т.Г. Антиоксидантный статус и экспрессия цитохрома P50sc. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;(1):63–65 [Bagrec AN, Kuznetsov VA, Ruksha TG. Antioxidant status and expression of cytochrome P450sc in epidermal keratinocytes of patients with acne. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2013;(1):63–65. (In Russ.)]
9. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of acne vulgaris: a review. *JAMA*. 2021;326(20):2055–2067. doi: 10.1001/jama.2021.17633
10. Kurokawa I, Layton AM, Ogawa R. Updated treatment for acne: targeted therapy based on pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(4):1129–1139. doi: 10.1007/s13555-021-00552-6
11. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol*. 2001;116(5):793–800. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.01312.x
12. Mannervik B, Ismail A, Lindström H, Sjödin B, Ing NH. Glutathione transferases as efficient ketosteroid isomerases. *Front Mol Biosci*. 2021;8:765970. doi: 10.3389/fmolb.2021.765970
13. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361–372. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8
14. Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res*. 2008;49(2):271–281. doi: 10.1194/jlr.R700015-JLR200
15. Poirier D. 17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2010;20(9):1123-1145. doi: 10.1517/13543776.2010.505604
16. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(5):337–349. doi: 10.1007/s00403-019-01908-x
17. Lee SE, Kim JM, Jeong MK, Zouboulis CC, Lee SH. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is expressed in human sebaceous glands and regulates glucocorticoid-induced lipid synthesis and toll-like receptor 2 expression in SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):47–55. doi: 10.1111/bjd.12009
18. Nast A, Rosumek S, Erdmann R, Alsharif U, Dressler C, Werner RN. Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):e1–e28. doi: 10.1111/jdv.13783
19. Ruksha T, Aksenenko M, Papadopoulos V. Role of translocator protein in melanoma growth and progression. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(10):839–845. doi: 10.1007/s00403-012-1294-5
20. Rao A, Douglas SC, Hall JM. Endocrine disrupting chemicals, hormone receptors, and acne vulgaris: a connecting hypothesis. *Cells*. 2021;10(6):1439. doi: 10.3390/cells10061439
21. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol*. 2005;141(3):333–338. doi: 10.1001/archderm.141.3.333
22. Zhang C, Chinnappan M, Prestwood CA, Edwards M, Artami M, Thompson BM, et al. Interleukins 4 and 13 drive lipid abnormalities in skin cells through regulation of sex steroid hormone synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(38):e2100749118. doi: 10.1073/pnas.2100749118
23. Багрец А.Н., Кузнецов В.А., Рукша Т.Г. Повышение концентрации 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в клетках кожи больных вульгарными угрями. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;(5):62–64 [Bagrec AN, Kuznetsov VA, Ruksha TG. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2013;(5):62–64. (In Russ.)]
24. Arora MK, Seth S, Dayal S. The relationship of lipid profile and menstrual cycle with acne vulgaris. *Clin Biochem*. 2010;43(18):1415–1420. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.09.010
25. Cho SH, Choi MH, Sim WY, Lee WY, Chung BC. Metabolic alterations of DHEA and cholesterol sulphates in the hair of patients with acne measured by liquid chromatography-mass spectrometry. *Exp Dermatol*. 2010;19(7):694–696. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01094.x
26. Arriba M, Ezquieta B. Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: A Practical Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;29:13:834549. doi: 10.3389/fendo.2022.834549

Участие авторов: дизайн исследования, анализ материала — А.К. Кириченко; анализ материала, написание статьи — Я.В. Бардецкая; написание статьи — Ю.А. Фефелова; выполнение исследования — К.В. Котова; анализ материала, написание статьи — В.О. Токмакова; дизайн исследования, анализ результатов и написание статьи — Т.Г. Рукша.

Authors' participation: study design, data analysis — Andrey K. Kirichenko; data analysis, writing a manuscript — Yaroslavna V. Bardetskaya; writing a manuscript — Yuliya A. Fefelova; data proceeding — Kseniya V. Kotova; data analysis, writing a manuscript — Victoriya O. Tokmakova; study design, data analysis, writing a manuscript — Tatyana G. Ruksha.

Информация об авторах

***Рукша Татьяна Геннадьевна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8142-428>; eLibrary SPIN: 5412-2148; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Кириченко Андрей Константинович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3014-4457>; eLibrary SPIN: 4662-0833; e-mail: krasak07@mail.ru

Бардецкая Ярославна Владимировна — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5795-1371>; eLibrary SPIN: 5669-2537; e-mail: byvkgpu@yandex.ru

Фефелова Юлия Анатольевна — д.б.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2089-6022>; eLibrary SPIN: 9210-6780; e-mail: fefelovaja@mail.ru

Котова Ксения Витальевна — ассистент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9868-5017>; e-mail: ksuhry@mail.ru

Токмакова Виктория Олеговна — ординатор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5054-4781>; e-mail: viktoriatok@mail.ru

Information about the authors

***Tatyana G. Ruksha** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 1 Partizana Zeleznyaka street, 660022, Krasnoyarsk, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8142-428>; eLibrary SPIN: 5412-2148; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Andrey K. Kirichenko — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3014-4457>; eLibrary SPIN: 4662-0833; e-mail: krasak07@mail.ru

Yaroslavna V. Bardetskaya — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5795-1371>; eLibrary SPIN: 5669-2537; e-mail: byvkgpu@yandex.ru

Yuliya A. Fefelova — Dr. Sci. (Biol.), Assistant Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2089-6022>; eLibrary SPIN: 9210-6780; e-mail: fefelovaja@mail.ru

Kseniya V. Kotova — Assistant Lecturer; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9868-5017>; e-mail: ksuhry@mail.ru

Victoriya O. Tokmakova — Resident; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5054-4781>; e-mail: viktoriatok@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 03.05.2022

Принята к публикации: 10.11.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 03.05.2022

Accepted: 10.11.2022

Published: 15.12.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1328>

Псориазная эритродермия: сравнительная характеристика пациентов и ассоциация с псориазной артритом

© Богданова Е.В.

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

Обоснование. Псориазная эритродермия представляет собой редкую и одну из наиболее тяжелых форм псориаза, характеризующуюся вовлечением 80–90% площади поверхности кожи.

Цель исследования. Сравнить клинико-демографические характеристики пациентов с псориазом в зависимости от наличия псориазной эритродермии в анамнезе; оценить наличие ассоциации между установленным диагнозом псориазного артрита и псориазной эритродермией в анамнезе.

Методы. Анализ данных пациентов в возрасте 18 лет и старше с продолжительностью псориаза 10 лет и более ($n = 1870$), включенных в регистр пациентов с псориазом РОДВК.

Сравнение непрерывных количественных переменных осуществляли посредством t -критерия или U -критерия Манна–Уитни, качественных бинарных переменных — критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

Проводили расчет отношения шансов наличия псориазного артрита у пациентов с и без псориажной эритродермии в анамнезе, в том числе с поправкой на другие независимые переменные.

Результаты. Псориажную эритродермию в анамнезе имели 227 (12,1%) пациентов. Отсутствовали значимые различия по возрасту ($47,1 \pm 13,1$ года и $47,7 \pm 13,3$ года), частоте встречаемости ПЭ среди мужчин и женщин (12,6 и 11,4%).

Среди пациентов с ПЭ в анамнезе была выше частота встречаемости артериальной гипертензии (47,9% по сравнению с 32,7%), стенокардии (6,4% по сравнению с 1,9%), инфаркта миокарда (3,2% по сравнению с 1,0%), дискинезии желчевыводящих путей (14,3% по сравнению с 3,9%), жировой дегенерации печени (12,2% по сравнению с 7,7%), желчекаменной болезни (8,6% по сравнению с 3,6%) и токсического поражения печени (2,2% по сравнению с 0,5%).

Среди пациентов, имевших ПЭ в анамнезе, диагноз псориазного артрита был установлен 67,0%. Шансы наличия псориазного артрита у пациентов с ПЭ в анамнезе были в 4 раза выше, чем у пациентов без эритродермии: 4,043 [2,975–5,493]. При введении поправок на пол, возраст, продолжительность псориаза и индекс массы тела значение и статистическая значимость отношения шансов сохранялись: 4,064 [2,939–5,619].

Заключение. Для пациентов с ПЭ в анамнезе характерен более отягощенный соматический анамнез: по сравнению с пациентами без ПЭ они имеют более высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, патологии печени и желчевыводящих путей. Установлена значимая ассоциация между псориажным артритом и наличием ПЭ в анамнезе.

Ключевые слова: псориаз; псориазная эритродермия; псориазный артрит

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

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

Для цитирования: Богданова Е.В. Псориажная эритродермия: сравнительная характеристика пациентов и ассоциация с псориажным артритом. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):73–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1328>



Psoriatic erythroderma: comparative patient profile and association with psoriatic arthritis

© Elena V. Bogdanova

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

Background. Psoriatic erythroderma is rare and one of the most severe forms of psoriasis characterized by involvement of 80–90% of body surface area.

Aims. To compare clinical and demographic characteristics of patients with psoriasis, depending on presence of psoriatic erythroderma in medical history; to assess the association between psoriatic arthritis and a history of psoriatic erythroderma.

Materials and methods. Patients aged 18 years and older with a duration of psoriasis of >10 years, from the psoriasis patients registry were included.

Comparison of continuous quantitative variables was performed using *t*-test or Mann–Whitney *U*-test. The χ^2 test or Fisher's exact test was used to compare qualitative binary variables.

The odds ratio of psoriatic arthritis in patients with and without a history of psoriatic erythroderma was calculated, unadjusted and adjusted for other independent variables.

Results. The number of patients included in the analysis was 1,870. A history of psoriatic erythroderma (PE) had 227 (12.1%) of them. There were no significant differences in patient age at inclusion to the registry (47.1 ± 13.1 years vs. 47.7 ± 13.3 years), and prevalence of PE among men and women (12.6% vs. 11.4%).

Higher prevalence of arterial hypertension (47.9% vs 32.7%), angina pectoris (6.4% vs. 1.9%), myocardial infarction (3.2% vs. 1.0%), biliary dyskinesia (14.3% vs. 3.9%), fatty liver (12.2% vs. 7.7%), cholelithiasis (8.6% vs. 3.6%), and toxic liver disease (2.2% vs. 0.5%) among patients with vs without history of PE was found.

Psoriatic arthritis was diagnosed in 67.0% patients with a history of psoriatic erythroderma. The odds of having psoriatic arthritis in patients with a history of psoriatic erythroderma were 4 times higher than in patients without erythroderma: 4.043 [2.975–5.493]. When adjusted for sex, age, duration of psoriasis, and body mass index, the odds ratio and statistical significance were maintained: 4.064 [2.939–5.619].

Conclusions. Compared to patients without PE those with a history of psoriatic erythroderma have a greater comorbidity burden: a higher prevalence of cardiovascular diseases, diseases of the liver and biliary tract. A significant association between psoriatic arthritis and a history of PE was established.

Keywords: psoriasis; psoriatic erythroderma; psoriatic arthritis

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

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

For citation: Bogdanova EV. Psoriatic erythroderma: comparative patient profile and association with psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(6):73–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1328>



Обоснование

Псориазическая эритродермия представляет собой редкую и одну из наиболее тяжелых форм псориаза, характеризующуюся вовлечением 80–90% площади поверхности кожи и имеющую острое или хроническое течение. Наиболее часто псориазическая эритродермия развивается на фоне уже существующего псориаза [1, 2]. К триггерам псориазической эритродермии относят инфекционные заболевания, эмоциональный стресс, чрезмерную инсоляцию, нерациональное применение и отмену лекарственных препаратов, в частности применение системных кортикостероидов, ингибиторов факторов некроза опухоли-альфа, топических ретиноидов, чрезмерное применение топических кортикостероидов, резкую отмену применения метотрексата [1, 3–7].

Цель: сравнить клинико-демографические характеристики пациентов с псориазом в зависимости от наличия псориазической эритродермии в анамнезе; оценить наличие ассоциации между установленным диагнозом псориазического артрита и псориазической эритродермией в анамнезе.

Материалы и методы

Был выполнен анализ данных пациентов в возрасте 18 лет и старше с продолжительностью псориаза 10 лет и более, включенных в регистр пациентов с псориазом РОДВК. Дизайн регистра пациентов с псориазом РОДВК и критерии включения пациентов были описаны ранее [8].

При анализе клинико-демографических данных сравнение непрерывных количественных переменных осуществляли посредством *t*-критерия или *U*-критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных бинарных переменных применяли критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Частоту встречаемости сопутствующих и перенесенных заболеваний в двух группах рассчитывали как процент от наблюдений, имеющих валидные значения.

Рассчитывали отношение шансов наличия псориазического артрита у пациентов с и без псориазической эритродермии в анамнезе, без поправок и с поправкой на другие независимые переменные.

Результаты

Сравнение клинико-демографических характеристик пациентов в зависимости от наличия псориазической эритродермии в анамнезе

Общее число пациентов в возрасте 18 лет и старше с продолжительностью псориаза на момент включения в регистр 10 лет и более составило 2041, данные по наличию или отсутствию псориазической эритродермии (ПЭ) в анамнезе были представлены для 1870 (92%). Псориазическая эритродермия в анамнезе была установлена у 227 (12,1%) из них.

Пациенты не имели значимых различий по возрасту на момент включения в регистр ($47,1 \pm 13,1$ года и $47,7 \pm 13,3$ года, $p = 0,501$), а также по частоте встречаемости ПЭ среди мужчин и женщин (12,6 и 11,4% соответственно, $p = 0,463$). В обеих группах мужчины составляли большинство (63,9 и 61,4% соответственно).

У пациентов с ПЭ в анамнезе дебют псориаза в среднем происходил в возрасте $22,5 \pm 12,2$ года — несколько раньше, чем у пациентов без ПЭ (в возрасте $25,4 \pm 13,1$ года, $p = 0,002$). На момент включения в регистр продолжительность псориаза в двух груп-

пах пациентов составляла в среднем $24,8 \pm 11,5$ года и $22,3 \pm 10,8$ года соответственно ($p = 0,001$).

Псориаз в семейном анамнезе был отмечен почти у трети пациентов каждой группы (32,3 и 28,3% пациентов с ПЭ и без ПЭ соответственно, $p = 0,218$). В то же время псориазический артрит у родственников пациентов с ПЭ в анамнезе был диагностирован в 2 раза чаще (у 5,0% по сравнению с 2,2% пациентов без ПЭ в анамнезе, $p = 0,019$).

Среди пациентов с ПЭ в анамнезе можно отметить значимо более высокую распространенность артериальной гипертензии — 47,9% по сравнению с 32,7% среди пациентов без ПЭ, $p = 0,0005$. Также среди пациентов с ПЭ в анамнезе в три раза чаще были диагностированы стенокардия (у 6,4% пациентов по сравнению с 1,9%, $p = 0,001$) и инфаркт миокарда (3,2% по сравнению с 1,0%, $p = 0,023$). В то же время различия по частоте встречаемости острого нарушения мозгового кровообращения в двух группах выявлены не были (1,1 и 0,9%, $p = 0,701$).

Пациенты двух групп не имели различий по частоте встречаемости нарушения толерантности к глюкозе (4,2 и 2,7%, $p = 0,225$), сахарного диабета 1-го типа (1,0 и 0,3%, $p = 0,186$) и 2-го типа (6,7 и 7,7%, $p = 0,611$). Схожими были средние (\pm СО) индексы массы тела пациентов ($27,5 \pm 5,6$ и $27,8 \pm 5,5$ кг/м², $p = 0,383$).

Были найдены статистически значимые различия распределения пациентов двух групп по индексу массы тела в соответствии с классификацией ВОЗ ($\chi^2 = 14,099$, $p = 0,015$). Доля пациентов с нормальной массой тела была выше среди пациентов с ПЭ в анамнезе (37,9% по сравнению с 30,0%). Доля пациентов с избыточной массой тела среди пациентов с ПЭ в анамнезе была ниже (29,6%), чем среди пациентов без ПЭ (40,7%). Ожирение согласно классификации индекса массы тела ВОЗ имели 29,6% пациентов с ПЭ в анамнезе и 28,1% пациентов без ПЭ в анамнезе (табл. 1).

Несмотря на то что заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит, хронический дуоденит и гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь, встречались чаще среди пациентов с ПЭ в анамнезе (7,9, 10,6, 3,1 и 1,3%), статистически значимыми различия между двумя группами не были (см. табл. 1).

Частота встречаемости бронхиальной астмы (2,1%), хронического бронхита (2,2%) и хронической обструктивной болезни легких (2,7%) также была выше среди пациентов с ПЭ в анамнезе, чем среди пациентов без ПЭ в анамнезе (1,3, 1,3 и 1,6% соответственно), без достижения статистической значимости различий.

Хронический панкреатит среди пациентов с ПЭ диагностировали реже (1,3%), а хронический холецистит — чаще (2,6%), чем среди пациентов без ПЭ в анамнезе (2,7 и 1,5% соответственно), различия не были статистически значимыми.

Пациенты с ПЭ в анамнезе имеют значительно более высокую распространенность дискинезии желчевыводящих путей (14,3% по сравнению с 3,9%, $p = 0,0005$), жировой дегенерации печени (12,2% по сравнению с 7,7%, $p = 0,037$) и желчекаменной болезни (8,6% по сравнению с 3,6%, $p = 0,002$). Также чаще в анамнезе пациентов этой группы диагностировали токсическое поражение печени (2,2% по сравнению с 0,5%, $p = 0,025$).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от наличия псориатической эритродермии в анамнезе
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with and without history of psoriatic erythroderma

Характеристика	Пациенты с псориатической эритродермией в анамнезе (n = 227)	Пациенты без псориатической эритродермии в анамнезе (n = 1643)	Значение p
Возраст на момент включения в регистр (среднее ± стандартное отклонение), лет	47,1 ± 13,1	47,7 ± 13,3	0,501
Мужчины	63,9%	61,4%	0,463
Возраст начала псориаза (среднее ± стандартное отклонение), лет	22,5 ± 12,2	25,4 ± 13,1	0,002*
Продолжительность псориаза (среднее ± стандартное отклонение), лет	24,8 ± 11,5	22,3 ± 10,8	0,001*
Псориаз в семейном анамнезе	32,3%	28,3%	0,218
Псориатический артрит в семейном анамнезе	5,0%	2,2%	0,019*
Артериальная гипертензия / гипертоническая болезнь	47,9%	32,7%	0,0005*
Стенокардия	6,4%	1,9%	0,001*
Инфаркт миокарда	3,2%	1,0%	0,023*
Острое нарушение мозгового кровообращения	1,1%	0,9%	0,701
Нарушение толерантности к глюкозе	4,2%	2,7%	0,225
Сахарный диабет 1-го типа	1,0%	0,3%	0,186
Сахарный диабет 2-го типа	6,7%	7,7%	0,611
Индекс массы тела (среднее ± стандартное отклонение), кг/м ²	27,5 ± 5,6	27,8 ± 5,5	0,383
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9)	37,9%	30,0%	
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²)	29,6%	40,7%	
Ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м ²)	18,9%	18,8%	0,015*
Ожирение II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м ²)	8,3%	6,6%	
Ожирение III степени (ИМТ > 40 кг/м ²)	2,4%	2,7%	
Гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь	1,3%	0,7%	0,413
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	7,9%	4,6%	0,059
Хронический гастрит	10,6%	8,6%	0,322
Хронический дуоденит	3,1%	2,0%	0,322
Бронхиальная астма	2,1%	1,3%	0,336
Хроническая обструктивная болезнь легких	2,7%	1,6%	0,228
Хронический (необструктивный) бронхит	2,2%	1,3%	0,365
Хронический панкреатит	1,3%	2,7%	0,206
Дискинезия желчевыводящих путей	14,3%	3,9%	0,0005*
Хронический холецистит	2,6%	1,5%	0,251

Характеристика	Пациенты с псориатической эритродермией в анамнезе (n = 227)	Пациенты без псориатической эритродермии в анамнезе (n = 1643)	Значение p
Желчекаменная болезнь	8,6%	3,6%	0,002*
Жировая дегенерация печени	12,2%	7,7%	0,037*
Токсическое поражение печени	2,2%	0,5%	0,025*
Мочекаменная болезнь	2,6%	1,5%	0,251
Хронический пиелонефрит	2,2%	1,6%	0,415
Хронический гломерулонефрит	0,9%	0,2%	0,115

Частота встречаемости сопутствующих и перенесенных заболеваний в двух группах представлена как процент от наблюдений, имеющих валидные значения.

Курсивом выделены значения p, полученные по результатам точного критерия Фишера.

* Статистически значимые различия.

The frequency of comorbid and previous diseases in both groups is presented as a valid percent.

P-values of Fischer's exact test are in italics.

* Statistically significant difference.

Для частоты встречаемости мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита и хронического гломерулонефрита статистически значимые различия выявлены не были (см. табл. 1).

Исследование ассоциации между наличием псориатического артрита и ПЭ в анамнезе

Данные по наличию псориатического артрита и псориатической эритродермии в анамнезе были представлены для 1795 (87,9%) из 2041 пациента.

Диагноз псориатического артрита на момент включения в регистр был установлен 670 (37,3%) пациентам. Псориатическая эритродермия в анамнезе была зарегистрирована у 209 (11,6%) пациентов (табл. 2).

Псориатическая эритродермия значительно чаще встречалась в анамнезе пациентов с установленным диагнозом псориатического артрита (20,9% пациентов), чем в анамнезе пациентов без артрита (6,1%). Среди пациентов, имевших псориатическую эритродермию в анамнезе (209 человек), диагноз псориатического артрита был установлен двум третьим — 140 (67,0%)

пациентам (см. табл. 2). Данные различия были статистически значимыми: критерий $\chi^2 = 88,950$, $p = 0,0005$.

Шансы наличия псориатического артрита у пациентов с псориатической эритродермией в анамнезе были в 4 раза выше, чем у пациентов без эритродермии: отношение шансов [95% доверительный интервал] = 4,043 [2,975–5,493] ($p = 0,0005$).

При введении поправок на другие независимые переменные (пол, возраст, продолжительность псориаза и индекс массы тела) значение и статистическая значимость отношения шансов сохранялись: отношение шансов [95% доверительный интервал] = 4,064 [2,939–5,619] ($p = 0,0005$).

Обсуждение

Несмотря на то что псориатическая эритродермия является одной из самых тяжелых форм псориаза, ее исследования малочисленны, а публикации преимущественно представляют собой сообщения о случае или серии случаев. В этой связи представляет интерес проведенное нами сравнение демографических

Таблица 2. Таблица сопряженности наличия псориатического артрита и псориатической эритродермии в анамнезе
Table 2. Contingency table for psoriatic arthritis and history of psoriatic erythroderma

Наличие псориатической эритродермии в анамнезе	Наличие псориатического артрита		Всего
	да	нет	
Да	140	69	209
Нет	530	1056	1586
Всего	670	1125	1795

и клинических характеристик пациентов в зависимости от наличия ПЭ в анамнезе.

По результатам проведенного исследования выявлено, что пациенты с ПЭ в анамнезе имеют более отягощенный соматический статус, нежели пациенты без ПЭ в анамнезе.

Известно, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с псориазом превышает таковую в общей популяции [9–12]. По результатам нашего исследования выявлено, что для пациентов с ПЭ в анамнезе характерен более отягощенный сердечно-сосудистый анамнез. Так, почти половина (47,9%) пациентов с ПЭ в анамнезе имеет артериальную гипертензию или гипертоническую болезнь. При отсутствии различий между двумя группами по полу и возрасту пациентам с ПЭ в анамнезе в три раза чаще устанавливали диагноз стенокардии (6,4% по сравнению с 1,9%), и также в три раза чаще они переносили инфаркт миокарда (3,2% по сравнению с 1,0%).

По результатам исследования F. Yamazaki и соавт. (2021) также были получены указания на то, что пациенты, имевшие большую вероятность наличия патологии по результатам виртуальной коронаграфии (ССТА), также имели большую вероятность псориатического артрита и эритродермического псориаза [13].

Установлено, что пациенты с псориазом имеют более высокую, нежели в общей популяции, распространенность ожирения [14], сахарного диабета 2-го типа [15–16], метаболического синдрома и его компонентов [17–19].

По результатам проведенного нами сравнения статистически значимых различий между двумя группами по частоте встречаемости нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета 1-го или 2-го типа выявлено не было. Также не было выявлено различий между двумя группами при сравнении индекса массы тела, однако были найдены различия в структуре распределения пациентов в соответствии с классификацией индекса массы тела по ВОЗ. Эти различия не указывали на более неблагоприятную структуру распределения по индексу массы тела пациентов с ПЭ в анамнезе: доля пациентов с нормальной массой тела была выше среди пациентов с ПЭ, чем среди пациентов без ПЭ в анамнезе.

Нами выявлена более высокая распространенность патологии печени и желчевыводящих путей среди пациентов с ПЭ в анамнезе: им более чем в три раза чаще устанавливают диагноз дискинезии желчевыводящих путей (14,3% по сравнению с 3,9%), более чем в два раза чаще — диагноз желчекаменной болезни (8,6% по сравнению с 3,6%), нежели пациентам без ПЭ в анамнезе. Также чаще в этой группе пациентов встречаются жировая дегенерация печени (12,2% по сравнению с 7,7%) и токсическое поражение печени (2,2% по сравнению с 0,5%).

Особый интерес с нашей точки зрения представляют выявленные нами различия по частоте встречаемо-

сти ПЭ среди пациентов с поражением и без поражения суставов. В настоящее время актуальной темой исследований является прогнозирование риска развития псориатического артрита у пациентов с псориазом, а также возможность его предотвращения [20–23]. Проведение исследований такого рода является методологически сложным, требует в идеале длительного многолетнего проспективного наблюдения пациентов, регулярного проведения исследований визуализации с целью раннего выявления поражения суставов.

На сегодняшний день в качестве факторов риска (предикторов) псориатического артрита у пациентов с псориазом рассматривают ожирение [20, 22], псориаз ногтей, тяжелые формы псориаза, низкий уровень образования, увеит [21, 24–26]. Сформулированы гипотезы, касающиеся возможной роли депрессии и предшествующих травм [20, 25]. Есть исследования, по результатам которых сделаны выводы об ассоциации тяжести псориаза, оцененной по PASI, площади поражения поверхности тела, распространенности высыпаний с повышенным риском псориатического артрита [27].

В этом исследовании выявлена высокая (67%) частота встречаемости псориатического артрита среди пациентов с ПЭ в анамнезе. Установлено наличие высокозначимой ассоциации между псориатическим артритом и псориатической эритродермией в анамнезе. Наличие псориатической эритродермии в анамнезе пациента с псориазом в четыре раза повышает шансы наличия у этого пациента псориатического артрита. При введении поправок на другие независимые переменные величина и статистическая значимость выявленной ассоциации сохранились.

В заключение можно предположить, что наличие в анамнезе пациента псориатической эритродермии обосновывает повышенную настороженность врачей-дерматовенерологов в отношении необходимости исключения поражения суставов у такого пациента.

Ограничения исследования

Данное исследование может иметь ограничения, характерные для исследований с наблюдательным дизайном, связанные с возможностью систематических ошибок, влияния искажающих факторов и неоднородным качеством данных [28].

Заключение

Для пациентов, имеющих псориатическую эритродермию в анамнезе, характерна высокая распространенность сопутствующей, в том числе коморбидной, патологии: по сравнению с пациентами без ПЭ в анамнезе они имеют более высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, болезней печени и желчевыводящих путей. Установлена значимая ассоциация между псориатическим артритом и наличием псориатической эритродермии в анамнезе. ■

Литература/References

1. Псориаз. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. 2020. http://www.cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_1. [Psoriasis arthropathic. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines of Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists and Association of rheumatologists of Russia. 2021. http://www.cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_1]
2. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, et al. National Psoriasis Foundation Medical Board. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):655–662. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.048
3. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:985–991
4. Foss MG, Nyckowski T, Steffes W. Erythrodermic Psoriasis Exacerbated by Bupropion. *Cureus.* 2021;13(10):e18460. doi: 10.7759/cureus.18460
5. Potter KA, Motaparthy K, Schoch JJ. Erythrodermic psoriasis after discontinuation of ixekizumab. *JAAD Case Rep.* 2017;4(1):22–23. doi: 10.1016/j.jidcr.2017.06.026
6. Matos-Pires E, Campos S, Mendes-Bastos P, João A, Fernandes C. Erythrodermic psoriasis induced by bupropion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):e129–e130. doi: 10.1111/jdv.13876
7. Tichy M. Arthropathic psoriasis complicated by a paradoxical reaction in the form of erythrodermic psoriasis following adalimumab and by an allergic reaction following infliximab which was successfully managed with secukinumab. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(4):495–497. doi: 10.5114/ada.2019.87454
8. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022;98(1):33–41. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2022;98(1):33–41 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1268
9. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013;31(3):433–442. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835bcce1
10. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnette T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27 Suppl 3:12–29. doi: 10.1111/jdv.12163
11. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011;270(2):147–157. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x
12. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062. doi: 10.1161/JAHA.113.000062
13. Yamazaki F, Takehana K, Tanaka A, Son Y, Ozaki Y, Tanizaki H. Relationship between Psoriasis and Prevalence of Cardiovascular Disease in 88 Japanese Patients. *J Clin Med.* 2021;10(16):3640. doi: 10.3390/jcm10163640
14. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2(12):e54. doi: 10.1038/nutd.2012.26
15. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):84–91. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406
16. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, Queiro-Silva R, Martínez-Cambor P, Maldonado-Seral C, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):783–793. doi: 10.1111/bjd.12473
17. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654–662. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015
18. Singh S, Young P, Armstrong AW. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(6):663–677.
19. Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181039. doi: 10.1371/journal.pone.0181039
20. Zabotti A, De Lucia O, Sakellariou G, Batticciotto A, Cincinelli G, Giovannini I, et al. Predictors, Risk Factors, and Incidence Rates of Psoriatic Arthritis Development in Psoriasis Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(4):1519–1534. doi: 10.1007/s40744-021-00378-w
21. Liu P, Kuang Y, Ye L, Peng C, Chen W, Shen M, et al. Predicting the Risk of Psoriatic Arthritis in Plaque Psoriasis Patients: Development and Assessment of a New Predictive Nomogram. *Front Immunol.* 2022;12:740968. doi: 10.3389/fimmu.2021.740968
22. Ogdie A, Eder L. The need for strategies to address obesity and psoriatic arthritis prevention in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):523–524. doi: 10.1111/bjd.18595
23. Chen Z, Wang Y, Lan X, Yang M, Ding L, Li G, et al. Nomogram for accurate and quantitative prediction of the risk of psoriatic arthritis in Chinese adult patients with moderate and severe plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2021. doi: 10.1684/ejd.2021.4095
24. Green A, Shaddick G, Charlton R, Snowball J, Nightingale A, Smith C, et al. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):714–720. doi: 10.1111/bjd.18227
25. Xie W, Huang H, Deng X, Gao D, Zhang Z. Modifiable lifestyle and environmental factors associated with onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):701–711. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.060
26. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):915–923. doi: 10.1002/art.39494
27. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(3):153–166. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
28. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Что такое регистры пациентов и зачем они нужны (на примере регистров пациентов с псориазом). *Вестник РАМН.* 2021;76(2):177–186. doi: <https://doi.org/10/15690/vramn1454> [Kubanov AA, Bogdanova EV. What Are Patient Registries And Why Are They Needed (Through a Number of Examples of Psoriasis Registries). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(2):177–186 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10/15690/vramn1454>

Информация об авторе

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

Information about the author

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

Статья поступила в редакцию: 16.05.2022

Принята к публикации: 25.07.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 16.05.2022

Accepted: 25.07.2022

Published: 15.12.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1379>

Сравнительный анализ полового поведения и оценка информированности об ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодых людей двух поколений

© Хрянин А.А.*, Шпикс Т.А., Русских М.В.

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

Обоснование. На протяжении последних 20 лет были приняты различные профилактические меры по половому воспитанию молодого поколения, которое является наиболее уязвимым перед инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и ВИЧ-инфекцией. Сравнительный анализ результатов анкетирования молодых людей (относящихся к двум разным поколениям: «миллениалы» и «зумеры») по вопросам полового поведения и информированности об ИППП и ВИЧ-инфекции позволяет оценить имеющиеся особенности сексуального поведения молодых людей и способствует дальнейшему совершенствованию профилактических мероприятий среди молодежи в отношении ИППП/ВИЧ-инфекции.

Цель исследования. Сравнительный анализ полового поведения и оценка уровня знаний об ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодых людей (поколения Y и Z).

Методы. Для сравнительной оценки уровня информированности по вопросам профилактики и рискованного полового поведения в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции были использованы данные ранее проведенных социологических опросов молодых людей в 2001–2002 и в 2017–2020 гг. в городе Новосибирске. Среди респондентов использовалась анкета, состоящая из 23 вопросов, разработанная сотрудниками кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Центра социологии девиантности и социального контроля Института социологии РАН, адаптированная авторами. Анкета состояла из двух частей, в первой части содержались вопросы, характеризующие знания студентов о путях передачи ИППП/ВИЧ-инфекции и методах профилактики. Вторая часть анкеты посвящена вопросам рискованного сексуального поведения студентов. Статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Excel и SPSS. Оценивались критерий χ^2 и независимый t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость была установлена как $p < 0,05$.

Результаты. Всего в исследовании приняли участие 772 юноши, из них 321 студент был опрошен в 2001–2002 гг. (поколение Y), а 451 студент — в 2017–2020 гг. (поколение Z). Полученные результаты свидетельствуют, что поколения молодых людей («миллениалы» и «зумеры») отличаются друг от друга в вопросах об источнике информации об ИППП, вступлении в половую связь с малознакомыми людьми, использовании презервативов, а также о частоте однополых половых контактов.

Заключение. Наблюдается положительная тенденция в половом поведении молодого поколения. Необходима более структурированная пропаганда профилактики ИППП/ВИЧ-инфекции, которая будет учитывать современные тенденции и особенности получения информации у молодых людей.

Ключевые слова: половое поведение; молодые люди; ВИЧ-инфекция; инфекции; передаваемые половым путем; информированность; первичная профилактика

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

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

Для цитирования: Хрянин А.А., Шпикс Т.А., Русских М.В. Сравнительный анализ полового поведения и оценка информированности об ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодых людей двух поколений. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):81–88. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1379>



Comparative analysis of sexual behavior and assessment of awareness of STIs and HIV infection among young people of two generations

© Alexey A. Khryanin*, Tatjana A. Shpiks, Maria V. Russkikh

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

Background. Over the past 20 years, various preventive measures have been taken to educate the young generation, which is the most vulnerable to sexually transmitted infections (STIs) and HIV infection. A comparative analysis of the results of a survey of young people (belonging to two different generations: “millennials” and “zoomers”) on sexual behavior and awareness of STIs and HIV infection allows us to assess the existing characteristics of the sexual behavior of young people and contribute to the further improvement of preventive measures among young people regarding STI/HIV infection.

Aims. Comparative analysis of sexual behavior and assessment of the level of knowledge about STIs and HIV infection among young people (generations Y and Z).

Materials and methods. For a comparative assessment of the level of awareness on the issues of prevention and risky sexual behavior in relation to STIs and HIV infection, data from earlier sociological surveys of young people in 2001–2002 and in 2017–2020 in the city of Novosibirsk were used. Among the respondents, a questionnaire was used, consisting of 23 questions, developed by the staff of the Department of Dermatovenereology of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov and the Center for the Sociology of Deviance and Social Control of the Institute of Sociology of the Russian Academy of Sciences, adapted by the authors. The questionnaire consisted of two parts, the first part contained questions characterizing students' knowledge about the ways of transmission of STI/HIV infection and methods of prevention. The second part of the questionnaire is devoted to the issues of risky sexual behavior of students. Statistical analysis was carried out using Microsoft Excel and SPSS programs. The χ^2 test and the independent Student's t-test were evaluated. Statistical significance was set as $p < 0.05$.

Results. A total of 772 young men took part in the study, of which 321 students were interviewed in 2001–2002 (Generation Y), and 451 students in 2017–2020 (Generation Z). The results show that generations of young people (“millennials” and “zoomers”) differ from each other in terms of the source of information about STIs, sexual intercourse with strangers, condom use, and the frequency of same-sex sexual intercourse.

Conclusions. There is a positive trend in the sexual behavior of the younger generation. More structured promotion of STI/HIV prevention is needed, which will take into account current trends and features of obtaining information from young people.

Keywords: sexual behavior; young people; HIV infection; sexually transmitted infections; awareness; primary prevention

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

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

For citation: Khryanin AA, Shpiks TA, Russkikh MV. Comparative analysis of sexual behavior and assessment of awareness of STIs and HIV infection among young people of two generations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(6):81–88. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1379>



Обоснование

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются серьезной глобальной проблемой здравоохранения, ежегодно во всем мире происходит более 340 млн новых случаев заражения ИППП и ВИЧ-инфекцией [1]. Эти инфекции представлены бактериями, вирусами или простейшими микроорганизмами и передаются в основном половым путем, хотя возможны и другие пути передачи (гематогенный, вертикальный). По данным ВОЗ, в 2016 г. в мире было зарегистрировано 376 млн новых случаев заражения ИППП, которые вызывали следующие заболевания: трихомониаз (156 млн), хламидиоз (127,2 млн), гонорею (86,9 млн) и сифилис (6,3 млн) [2]. В 2021 г. число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, в мире составило 38,4 млн человек [3]. По имеющимся данным Роспотребнадзора, пораженность ВИЧ-инфекцией в России на 30 июня 2021 г. составила 768,2 на 100 тыс. населения [4]. Кроме того, более 500 млн человек в мире инфицированы вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ), и ежегодно более 290 млн женщин заражаются вирусом папилломы человека (ВПЧ) [5]. ИППП приводят к серьезным последствиям для здоровья инфицированного населения и ответственны за развитие различных осложнений, таких как воспалительные заболевания органов малого таза, рак шейки матки, бесплодие, патологию беременности, включая внутриутробную смерть плода, а также повышенный риск заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и снижение качества жизни из-за психологических и социальных факторов [6–8].

ИППП регистрируются у людей различных возрастных групп, однако чаще всего выявляются в молодом возрасте. Возможно, это связано с тем, что молодые люди представляют собой неоднородные популяции с точки зрения их социальных потребностей и сексуального поведения и связаны с различными биологическими и социальными факторами при переходе от подросткового возраста к взрослой жизни [9]. В частности, раннее начало половой жизни, большое количество сексуальных партнеров, потребность в уверенности в себе, ограниченный доступ к медицинским услугам, низкое финансовое положение, а также низкий уровень образования и отсутствие профессии — все это факторы, связанные с повышенной частотой заражения ИППП у молодых людей [10].

Молодые люди более склонны вступать в отношения с несколькими сексуальными партнерами, что в свою очередь увеличивает вероятность заражения ИППП [11]. По данным зарубежных исследований, молодые люди не обладают достаточными знаниями об ИППП и ВИЧ-инфекции, что является основным фактором, влияющим на высокий уровень заболеваемости этими инфекциями среди молодого населения [12, 13]. Исследование, проведенное в Соединенных Штатах Америки, установило, что большинство студентов недостаточно осведомлены о риске заражения ИППП и ВИЧ-инфекцией, в то время как 50% из них были обеспокоены риском заражения ИППП во время полового акта [14]. По мнению зарубежных авторов, презервативы являются наиболее распространенной профилактической мерой для снижения уровня инфицирования ИППП, их использование среди молодежи в основном направлено на предотвращение нежелательной беременности [15].

Снижение уровня заболеваемости ИППП среди молодых людей остается серьезной проблемой для меди-

цинских работников в различных странах. Обеспечение достаточным информированием этой целевой группы о рисках и мерах профилактики инфекций является обязательным условием для снижения уровня заболеваемости ИППП и ВИЧ-инфекции среди населения. В большинстве исследований изучалась связь одной из ИППП (например, ВПГ [16], ВИЧ [17, 18] или ВПЧ [19]) с осведомленностью, знаниями, поведением и эпидемиологическими характеристиками в конкретных целевых группах, например, таких как молодые мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ), или в группе медицинских работников.

Настоящее исследование изучает проблему в целом, сравнивая результаты опросов молодых людей двух разных поколений с разницей в 20 лет и выявляя тенденции в изменении их полового поведения. Так, в проведенном ранее исследовании респонденты, опрашиваемые в 2001–2002 гг., были обозначены как поколение Y — это люди, родившиеся в период с 1983 по 2000 г., а опрашиваемые в 2017–2020 гг. как поколение Z — люди, рожденные в новом тысячелетии, — с 2001 по 2015 г. [20].

Поколение Y (миллениалы) родились на стыке тысячелетий. Главными факторами, которые повлияли на становление мировоззрения миллениалов, стали окончание холодной войны и распад СССР. Именно они являются поколением «первооткрывателей» в медиа.

Новое поколение Z (центениалы, зумеры) — это первое поколение подростков, которое практически с рождения имеет доступ к Интернету. Кроме того, поколение Z — первое поколение, полностью родившееся во времена глобализации и постмодернизма.

Несмотря на то, что миллениалы тоже выросли с Интернетом, они не имели к нему круглосуточного мобильного доступа как поколение центениалов. Представители поколения Z активно используют планшеты, VR- и 3D-реальность. Теперь Интернет не ограничивается домашним компьютером и может быть доступен в любой момент благодаря новым мобильным телефонам, смартфонам или карманным устройствам.

Если поколение Y в основном общается с помощью текста или голоса, то поколение Z преимущественно использует видео, видеотелефонию и т. д. Это подчеркивает переход от персонального компьютера к смартфону и от текстового формата к видеформату. Поэтому современное «цифровое» поколение молодежи формирует новую этику коммуникаций.

Медиапотребление этих двух поколений различно, как и их отношение к институту семьи и брака. В поколении Y (миллениалы) нет каких-либо выраженных тенденций в областях религии, политики, искусства и др.; напротив, ярко выражена тенденция «быть не таким, как все» и при этом как можно ярче «выделяться из толпы». Представители поколения Y склонны оттягивать переход во взрослую жизнь на более долгий срок, чем их сверстники в предыдущих поколениях, а также дольше оставаться жить в родительском доме [21–23].

Таким образом, исследовательский интерес к изучению и сравнению особенностей полового поведения и информированности об ИППП/ВИЧ-инфекции разных поколений вполне обоснован.

Цель исследования: сравнительный анализ полового поведения и оценка уровня знаний об ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодых людей (поколения Y и Z).

Методы

Объекты (участники) исследования

Участниками настоящего исследования были студенты-юноши, обучающиеся в пяти государственных высших учебных заведениях: Новосибирском военном институте Министерства внутренних дел РФ (НВИ ВВ МВД РФ), Сибирском государственном университете путей сообщений (СГУПС), Сибирском государственном университете телекоммуникаций и информатики (СибГУТИ), Новосибирском государственном медицинском университете (НГМУ) и Новосибирском государственном педагогическом университете (НГПУ) города Новосибирска в период 2001–2002 гг. (321 студент) и 2017–2020 гг. (451 студент).

Дизайн исследования

Исследование проводилось в три этапа. Первый этап включал анкетирование молодых людей поколения Y (2001–2002 гг.), $n = 321$. На втором этапе проводилось анкетирование молодых людей поколения Z (2017–2020 гг.), $n = 451$. На третьем этапе проведен сравнительный 20-летний анализ полученных результатов анкетирования среди молодых людей разных поколений в 2001–2002 и в 2017–2020 гг.

Критерии соответствия

Критерии включения респондентов: подписание информированного согласия на участие в социологическом опросе; возраст респондентов старше 15 лет; респонденты мужского пола. Критерии исключения респондентов: неполное/неправильное заполнение анкеты; отказ респондента от участия в социологическом опросе.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2001 по 2002 и с 2017 по 2020 г., тем самым общая длительность исследования составила 20 лет.

Исходы исследования

Основной исход исследования: была выявлена положительная динамика сексуального поведения

у юношей, опрошенных в 2017–2020 гг., по сравнению с юношами, опрошенными в 2001–2002 гг. Результаты проведенного исследования требуют совершенствования методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции в соответствии с полученными данными о современных тенденциях и предпочтениях по источникам информации у молодых людей.

Статистический анализ

Методы статистического анализа данных: статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Excel и SPSS. Оценивались критерий χ^2 и независимый t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость была установлена как $p < 0,05$.

Результаты

Основные результаты исследования

В 2001–2002 и 2017–2020 гг. проведено анкетирование студентов высших образовательных учреждений города Новосибирска. Всего в опросе участвовало 772 юноши, из них 321 студент (НВИ ВВ МВД РФ, СГУПС, СибГУТИ) принял участие в опросе в 2001–2002 гг. и 451 студент (НГМУ, СГУПС, НГПУ) в 2017–2020 гг.

Первая часть анкеты включала вопросы, отражающие знания студентов о ИППП/ВИЧ-инфекции, путях передачи, методах профилактики. При сравнении результатов ответов студентов разных годов обучения были выявлены существенные отличия: 20 лет назад основным источником информации о половом поведении, пользующимся доверием у юношей-студентов, были беседы с друзьями (76,0%). Молодые люди достоверно чаще ($p < 0,001$) получали информацию о половом поведении и ИППП из телепередач, статей в газетах и журналах, а также специальной литературы. Для нынешнего поколения (2017–2020 гг.) основным источником информации стал Интернет (80,0%). Юноши, обучающиеся в вузах в 2001–2002 гг., большее значение придавали беседам с половыми партнерами ($p < 0,001$) в отличие от студентов 2017–2020 гг. (табл. 1).

При этом тенденции уменьшения возраста начала половой жизни замечено не было. Средний возраст

Таблица 1. Сравнительные данные, касающиеся источников информации о половом поведении двух поколений молодых людей
Table 1. Comparative data regarding sources of information on sexual behavior of two generations of young people

Источник получения информации об ИППП и ВИЧ-инфекции	Студенты, опрошенные в 2001–2002 гг. (поколение Y)	Студенты, опрошенные в 2017–2020 гг. (поколение Z)	<i>p</i>
Интернет	15,0%	80,0%	0,001
Беседы с друзьями	76,0%	67,0%	0,159
Беседы с половыми партнерами	63,0%	40,0%	0,002
Медицинские учреждения	28,0%	27,0%	0,875
Беседы с родителями	20,0%	21,0%	0,861
СМИ (телепередачи, радио)	53,0%	27,0%	0,001
Специальная литература о половых проблемах	56,0%	18,0%	0,001
Статьи в газетах и журналах	63,0%	19,0%	0,001
Беседы с другими близкими родственниками	7,0%	9,0%	0,603

начала половой жизни 20 лет назад (поколение Y) составлял 15–16 лет, а у более молодого поколения (поколение Z) возраст начала половой жизни приходился на 15,5 года.

Наличие постоянного полового партнера указали 66,4% юношей в 2001–2002 гг. и 57,2% юношей в 2017–2020 гг.

Было отмечено увеличение количества гомосексуальных половых контактов: 20 лет назад о наличии такого опыта сообщили 1,5% юношей, а в 2017–2020 гг. об этом упоминали уже 2,2% молодых людей.

Более 60% опрошенных в 2001–2002 гг. юношей вступали в сексуальные отношения с малознакомыми женщинами, из них в 12,0% случаев в состоянии алкогольного опьянения. В нынешнее время (поколение Z) в сексуальные отношения с малознакомыми женщинами вступали лишь 41,0% юношей, из них в 9,0% случаев в состоянии алкогольного опьянения (табл. 2).

Повод для вступления в сексуальный контакт со своим партнером остался прежним как для поколения Y, так и для поколения Z: на первом месте у обоих поколений было половое влечение (такой вариант ответа выбрало 42,6% студентов в 2001–2002 гг. и 49% студентов в 2017–2020 гг.), вторым по популярности вариантом была любовь (11,9 и 48,1% соответственно), остальные варианты — любопытство (8,3 и 18,4%), насилие (0,3 и 0,7%), алкогольное и наркотическое опьянение (2,2 и 6,9%).

При анализе регулярности использования презервативов среди студентов, обучающихся 20 лет назад, оказалось, что использовали презервативы «всегда» — 18,0%, «в большинстве случаев» — 45,0%, «иногда» — 17,0%, «редко» — 13,0%, «никогда» — 7%.

В целом 63,0% юношей — студентов вузов Новосибирска в 2001–2002 гг. использовали презервативы при сексуальном контакте «всегда» или «в большинстве случаев». Анализ ответов нынешнего поколения студентов показал небольшое увеличение приверженности к использованию барьерного метода контрацепции: использовали презервативы «всегда» — 31,0%, «в большинстве случаев» — 38,0%, «иногда» — 14,0%, «редко» — 12,0%, «никогда» — 5,0%.

Таким образом, 69,0% юношей — студентов вузов г. Новосибирска использовали презервативы при половом акте «всегда» или «в большинстве случаев». Сравнительный анализ результатов анкетирования выявил, что студенты, опрошенные в 2017–2020 гг., достоверно чаще ($p < 0.05$) использовали презерватив «всегда» при половом контакте (табл. 3). При этом отмечается интересная тенденция: у молодого поколения возросла частота использования презервативов, а количество людей, считающих презерватив надежным методом контрацепции и не испытывающих смущения при покупке презервативов, уменьшилось. Так, в 2001–2002 гг. не считали чем-то постыдным покупку презервативов 84,0% студентов в сравнении с 73,2% студентов в 2017–2020 гг. Более подробные результаты опроса юношей в 2001–2002 гг. были ранее опубликованы в журнале «Вестник дерматологии и венерологии» [24].

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования были выявлены различия в отношении полового поведения у молодых людей двух разных поколений (Y и Z). Эти различия заключаются в источнике получения информации об ИППП,

Таблица 2. Распределение ответов респондентов двух поколений на вопрос: «Приходилось ли Вам вступать в сексуальные отношения с малознакомыми людьми?»
Table 2. Distribution of answers of respondents of two generations to the question: "Have you ever had sexual relations with unfamiliar people?"

Анализируемые ответы	Студенты, опрошенные в 2001–2002 гг. (поколение Y)	Студенты, опрошенные в 2017–2020 гг. (поколение Z)
Нет	37,0%	59,0%
Да	51,0%	32,0%
Да, в состоянии алкогольного/наркотического опьянения	12,0%	9,0%

Примечание: различие между двумя поколениями ($\chi^2 = 9,820, df = 2, p < 0,01$).
Note: difference between two generations ($\chi^2 = 9.820, df = 2, p < 0.01$).

Таблица 3. Сравнительные данные, касающиеся частоты использования презерватива двумя поколениями молодых людей
Table 3. Comparative data on the frequency of condom use between two generations of young people

Анализируемые ответы	Студенты, опрошенные в 2001–2002 гг. (поколение Y)	Студенты, опрошенные в 2017–2020 гг. (поколение Z)	p
Всегда	18,0%	31,0%	0,033
В большинстве случаев	45,0%	38,0%	0,316
Иногда	17,0%	14,0%	0,558
Редко	13,0%	12,0%	0,831
Никогда	7,0%	5,0%	0,552

готовности вступать в половые контакты с партнером одного пола и открыто говорить об этом сексуальном опыте, склонности к промискуитету. Также были найдены различия в приверженности юношей к использованию барьерного метода контрацепции.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, демонстрируют разницу в половом поведении между двумя поколениями юношей (см. табл. 1–3). Различия заключаются в том, что более молодое поколение менее склонно к вступлению в половые контакты с малознакомыми людьми ($p < 0,01$). Помимо этого, нынешнее поколение (поколение Z) продемонстрировало более высокую частоту использования презервативов ($p < 0,05$). В аналогичном исследовании, проведенном в 2018 г., больше половины студентов подтвердило свое положительное отношение к барьерному методу контрацепции [25]. Данные факты, вполне вероятно, являются следствием возросшей массовой пропаганды профилактики ИППП/ВИЧ-инфекции за последние десятилетия. Тот факт, что молодые люди сейчас получают информацию по волнующим их вопросам из сети Интернет, также может приводить к повышению осведомленности, так как Интернет позволяет получить самые последние данные и новости, а также значительно расширяет доступ к информации в отличие от таких источников, как книги и телепередачи, которые были основным источником информации для молодых людей в 2001–2002 гг. Отдельно хочется отметить более высокую частоту однополых контактов у юношей. Вероятно, это связано не столько с истинно возросшей частотой таких контактов, сколько с повышением толерантности общества и снижением страха говорить об этом.

Так или иначе, многие факторы, такие как не 100%-я приверженность к использованию презервативов или вступление в половую связь с малознакомыми людьми, по сей день остаются актуальными проблемами. Это свидетельствует о том, что информирования недостаточно и требуются другие дополнительные меры по профилактике ИППП/ВИЧ-инфекции среди молодежи. Несмотря на широко распространенное мнение о том, что половое воспитание, проводимое в образовательных учреждениях, может снизить склонность молодых людей к рискованному половому поведению, было проведено несколько рандомизированных исследований, достаточно крупных, чтобы убедительно показать, что этого недостаточно [26, 27].

Некоторые из зарубежных публикаций свидетельствуют, что половое воспитание эффективно [26], но большинство рандомизированных исследований предполагают, что это не так однозначно [27]. В нескольких обзорах по программам сексуального здоровья был сделан вывод о том, что половое воспитание может благотворно влиять на поведение, хотя доказательства почти полностью получены в результате экспериментальных, а не рандомизированных исследований [28–30]. В одном из метаанализов было представлено девять рандомизированных исследований полового воспитания в школах, и только одно из них показало значительное положительное влияние на поведение молодых людей [28, 31–33].

Таким образом, половое воспитание с большей вероятностью повлияет на поведение, если оно узконаправленно, содержит четкий поведенческий посыл и развивает навыки ведения переговоров. На се-

дняшний день половое воспитание проводится учителями, внешними экспертами, старшими товарищами или при сочетании всех трех факторов. Результаты переречисленных выше исследований показывают, что этого недостаточно.

Заключение

В настоящем исследовании представлен анализ особенностей полового поведения и оценки знаний молодых людей в отношении ИППП/ВИЧ-инфекции, связанных с ними рисков заражения и первичной профилактики. Полученные данные свидетельствуют о том, что большинство обследованного населения осведомлено об ИППП/ВИЧ-инфекции, а также об основных путях передачи ИППП/ВИЧ-инфекции. Было выявлено различие между двумя поколениями молодых людей (Y и Z), которое заключалось в способе получения информации об ИППП/ВИЧ-инфекции, меньшей склонности вступления в половой контакт с малознакомыми людьми, большей приверженностью к использованию презервативов и большей частоте однополых контактов.

Выявленные особенности полового поведения соответствуют различиям в психологических характеристиках двух поколений: представители поколения Z — уверенные в себе индивидуалисты, самостоятельные в принятии решений, касающихся карьеры, семьи, близких отношений, тогда как люди поколения Y — менее уверенные в себе, зависимые от мнения старших и СМИ, испытывают трудности при отделении от родителей при переходе во взрослую жизнь. Поколение Y продолжает ориентироваться при получении информации на традиционные источники: специальная литература, статьи в газетах и журналах, СМИ, беседы с друзьями и половыми партнерами. У поколения Z, которое закономерно называют цифровым поколением, наблюдается колоссальный сдвиг в сторону Интернета как основного источника информации (от 15% у поколения Y до 80% у поколения Z). Эти особенности современного поколения важно учитывать при создании программ профилактики ИППП/ВИЧ-инфекции.

По данным зарубежных исследований, программы просвещения в образовательных учреждениях не во всех случаях оказываются достаточно эффективными. Необходима массовая пропаганда здорового образа жизни и профилактики ИППП/ВИЧ-инфекции, учитывая современные тенденции и способы получения информации у молодого поколения. Кроме того, могут быть реализованы национальные программы по повышению осведомленности молодежи об ИППП/ВИЧ-инфекции. Также требуются эффективное распространение соответствующих научных знаний, изменение присутствующих у подавляющего большинства молодого населения неправильных убеждений и концепций в отношении ИППП/ВИЧ-инфекции. Консультирование, просвещение и информирование являются важными профилактическими мерами, которые необходимо использовать против распространения ИППП/ВИЧ-инфекции. Кроме того, необходимо проведение соответствующих научных исследований, сосредоточенных на оценке эффективности полового воспитания и его социального воздействия на молодое поколение. Комбинируя вышеупомянутые меры, можно достичь более полного и существенного уровня полового воспитания, что приведет к предотвращению соответствующих медицинских и социальных проблем в современном обществе. ■

Литература/References

- Voyiatzaki C, Venetikon MS, Papageorgiou E, Anthouli-Anagnostopoulou F, Simitzis P, Chaniotis DI, et al. Awareness, Knowledge and Risky Behaviors of Sexually Transmitted Diseases among Young People in Greece. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10022. doi: 10.3390/ijerph181910022
- Rowley J, Hoorn SV, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates. *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):548–562. doi: 10.2471/BLT.18.228486
- Информационный бюллетень — Глобальная статистика по ВИЧ. ЮНЕЙДС. Доступно: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (Дата обращения: 29.09.2022). [Informacionnyj bjulleten' — Global'naja statistika po VICh. JuNEJDS. Available from: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (Accessed: 29.09.2022) (In Russ.)]
- ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 июня 2021 г.: справка. Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Доступно: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf (Дата обращения: 10.08.2022) [VICh-infekcija v Rossijskoj Federacii na 31 ijunja 2021 g.: spravka. Permskij kraevoj centr po profilaktike i bor'be so SPID i infekcionnymi zabojevanijami. Available from: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf (Accessed: 29.09.2022) (In Russ.)]
- Sexually Transmitted Infections (STIs) World Health Organization. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)) (Accessed: 06.08.2022)
- Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiané SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes—Estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211720. doi: 10.1371/journal.pone.0211720
- Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016–2021. World Health Organization. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246296/WHO-RHR-16.09-eng.pdf?sequence=1> (Accessed: 07.08.2022)
- Juliana NCA, Omar AM, Pleijster J, Aftab F., Uijldert NB, Ali SM, et al. The Natural Course of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, and *Mycoplasma genitalium* in Pregnant and Post-Delivery Women in Pemba Island, Tanzania. *Microorganisms*. 2021;9(6):1180. doi: 10.3390/microorganisms9061180
- Child and adolescent health and development: progress report 2009: highlights. World Health Organization. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44314/9789241599368_eng.pdf?sequence=1 (Accessed: 06.09.2022)
- Bekker LG, Johnson L, Wallace M, Hosen S. Building our youth for the future. *J Int AIDS Soc*. 2015;18(2 Suppl 1):20027. doi: 10.7448/IAS.18.2.20027
- Vanable PA, Carey MP, Brown JL, DiClemente RJ, Salazar LF, Brown LK, et al. Test–retest reliability of self-reported HIV/STD-related measures among African-American adolescents in four U.S. cities. *J Adolesc Health*. 2009;44(3):214–221. doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.09.002
- Siracusano S, Silvestri T, Casotto D. Sexually transmitted diseases: epidemiological and clinical aspects in adults. *Urologia*. 2014;81(4):200–208. doi: 10.5301/uro.5000101
- Sieving RE, O'Brien JRG, Saftner MA, Argo TA. Sexually Transmitted Diseases Among US Adolescents and Young Adults: Patterns, Clinical Considerations, and Prevention. *Nurs Clin N Am*. 2019;54(2):207–225. doi: 10.1016/j.cnur.2019.02.002
- Downing-Matibag TM, Geisinger B. Hooking up and sexual risk taking among college students: a health belief model perspective. *Qual Health Res*. 2009;19(9):1196–1209. doi: 10.1177/1049732309344206
- Visalli G, Cosenza B, Mazzù F, Bertuccio M, Spataro P, Pellicanò GF, et al. Knowledge of sexually transmitted infections and risky behaviours: a survey among high school and university students. *J Prev Med Hyg*. 2019;60(2):E84–E92. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.2.1079
- Xenaki D, Plotas P, Michail G, Poulas K, Jelastopulu E. Knowledge, behaviours and attitudes for human papillomavirus (HPV) prevention among educators and health professionals in Greece. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(14):7745–7752. doi: 10.26355/eurrev_202007_22277
- Nikolopoulos GK, Chanos S, Tsiptsias E, Hodges-Mameletzis I, Paraskeva D, Dedes N. HIV incidence among men who have sex with men at a community-based facility in Greece. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(1):54–57. doi: 10.21101/cejph.a4856
- Pavlopoulou ID, Dikaloti SK, Gountas I, Sypsa V, Malliori M, Pantavou K, et al. High-risk behaviors and their association with awareness of HIV status among participants of a large-scale prevention intervention in Athens, Greece. *BMC Public Health*. 2020;20(1):105. doi: 10.1186/s12889-020-8178-y
- Loumpardia P, Bourmpou K, Loumpardias GA, Kalampoki V, Valasoulis G, Valari O, et al. Epidemiological, clinical, and virological characteristics of women with genital warts in Greece. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):188–190
- Ожиганова Е.М. Теория поколений Н. Хоува и В. Штрауса. Бизнес-образование в экономике знаний. 2015;1(1):94–97 [Ozhiganova EM. Generation theory by N. Howe and W. Strauss. *Biznes-obrazovanie v jekonomike znaniy*. 2015;1(1):94–97 (In Russ.)]
- Ванюхина Н.В., Семенова-Поляк Г.Г. Психологическая готовность молодежи к брачно-семейным отношениям: сравнительный аспект. Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2017;1(18):306–309 [Vanyuhina NV, Semenova-Polyakh GG. Psychological readiness of youth for marriage and family relations: a comparative aspect. *Azimuth nauchnyh issledovanij: pedagogika i psihologija*. 2017;1(18):306–309 (In Russ.)]
- Емельянова Т.П., Шмидт Д.А. Романтические отношения и брак в социальных представлениях поколений миллениалов и бэби-бумеров. Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Психологические науки. 2019;1(1):29–43 [Emelyanova TP, Schmidt DA. Romantic relationships and marriage in the social representations of the Millennials and baby boomers. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta*. Serija: Psihologicheskie nauki. 2019;1(1):29–43 (In Russ.)]. doi: 10.18384/2310-7235-2019-1-29-43
- Хрянин А.А., Русских М.В. Совершенствование методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):71–79. [Khryanin AA, Russkikh MV. Improving methods of primary prevention of STIs and HIV infection among young people. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021;97(4):71–79 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1242>
- Хрянин А.А. Сексуальное поведение и распространенность урогенитальной хламидийной инфекции среди студентов. Вестник дерматологии и венерологии, 2004;(2): 45–47 [Khryanin AA. Sexual behavior and prevalence of urogenital chlamydia infection among students. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2004;(2):45–47 (In Russ.)]
- Хрянин А.А., Решетников О.В., Шпикс Т.А., Русских М.В., Коваленко Г.А., Маринкин И.О. Знания и информированность молодых людей о ВИЧ/СПИД и особенности их полового поведения. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):59–65 [Khryanin AA, Reshetnikov OV, Shpiks TA, Russkikh MV, Kovalenko GA, Marinkin IO. Knowledge and awareness of young people about HIV/AIDS and their

sexual behavior. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(5):59–65. (In Russ.). doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65

26. Esere MO. Effect of Sex Education Programme on at-risk sexual behaviour of school-going adolescents in Ilorin, Nigeria. *Afr Health Sci*. 2008;8(2):120–125

27. Wight D, Raab GM, Henderson M, Abraham C, Buston K, Hart G, et al. Limits of teacher delivered sex education: interim behavioural outcomes from randomised trial. *BMJ*. 2002;324(7351):1430. doi: 10.1136/bmj.324.7351.1430

28. Oringanje C, Meremikwu MM, Eko H, Esu E, Meremikwu A, Ehiri JE. Interventions for preventing unintended pregnancies among adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD005215. doi: 10.1002/14651858.CD005215.pub3

29. Bonsu IK. How contraception nurses can improve teenage sexual health. *Nurs Times*. 2005;101(7):34–36

30. Sannisto T, Kosunen E. Promotion of adolescent sexual health in primary care: survey in Finnish health centres. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009;14(1):27–38. doi: 10.1080/13625180802460509

31. Rodríguez Ribas C. Adolescent pregnancy, public policies, and targeted programs in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e144. doi: 10.26633/RPSP.2021.144

32. Guyatt GH, DiCenso A, Farewell V, Willan A, Griffith L. Randomized trials versus observational studies in adolescent pregnancy prevention. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(2):167–174. doi: 10.1016/s0895-4356(99)00160-2

33. Ponsford R, Bragg S, Meiksin R, Tilouche N, Van Dyck L, Sturgess J, et al. Feasibility and acceptability of a whole-school social-marketing intervention to prevent unintended teenage pregnancies and promote sexual health: evidence for progression from a pilot to a phase III randomised trial in English secondary schools. *Pilot Feasibility Stud*. 2022;8(1):52. doi: 10.1186/s40814-022-00971-y

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание статьи — А.А. Хрянин; анализ полученных данных, написание статьи — Т.А. Шликс; сбор информации, статистический анализ, написание статьи — М.В. Русских.

Authors' participation: concept and design of the study, preparation of the text — Alexey A. Khryanin; data processing and analysis, preparation of the text — Tatjana A. Shpiks, collection and processing of material, statistical analysis, preparation of the text — Maria V. Russkikh.

Информация об авторах

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

Шликс Татьяна Александровна — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6837-9510>; e-mail: tshpiks@yandex.ru

Русских Мария Викторовна — ассистент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4957-0154>; eLibrary SPIN: 9313-9748; e-mail: marie_le_mieux@mail.ru

Information about the authors

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

Tatjana A. Shpiks — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6837-9510>; e-mail: tshpiks@yandex.ru

Maria V. Russkikh — Assistant Lecturer; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4957-0154>; eLibrary SPIN: 9313-9748; e-mail: marie_le_mieux@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 04.10.2022

Принята к публикации: 19.11.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 04.10.2022

Accepted: 19.11.2022

Published: 15.12.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1390>

Использование лазерного излучения с длиной волны 585 и 1064 нм для лечения базальноклеточного рака кожи

© Сайтбурханов Р.Р.*, Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Кубанов А.А.

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

Обоснование. Базальноклеточный рак кожи — самое распространенное злокачественное эпителиальное новообразование кожи у светлокожих людей, которое составляет около двух третей всех случаев рака кожи у данной популяции. Очаги опухоли имеют поддерживающую сосудистую сеть, которая служит мишенью для сосудистых селективных лазеров.

Цель исследования. Оценить эффекты, оказываемые лазерным излучением с длиной волны 585 и 1064 нм на сосудистую сеть различных форм базальноклеточного рака кожи, с помощью дерматоскопического и прижизненного конфокально-микроскопического исследования.

Методы. В исследование было включено 20 пациентов с 20 очагами гистологически подтвержденного базальноклеточного рака кожи, получавших лечение с применением импульсного лазера на красителе (длина волны 585 нм) и длинноимпульсного неодимового лазера (длина волны 1064 нм) в условиях консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ в период с 2021 по 2022 г. Эффективность терапии оценивалась с помощью неинвазивных методов исследования кожного покрова.

Результаты. По результатам двухлетнего периода наблюдения отмечается 100% эффективность терапии в обеих группах, у 2 пациентов, получавших лечение с помощью неодимового лазера, выявлено формирование гипертрофических рубцов в зоне лечения.

Заключение. Лечение пациентов с базальноклеточным раком кожи с помощью селективных сосудистых лазеров может быть эффективным вариантом терапии. Необходимы дополнительные исследования с большей выборкой наблюдений и длительным периодом мониторинга для подтверждения эффективности данного метода лечения.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи; пульсирующий лазер на красителе; неодимовый лазер

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена (работа/исследования выполнены) и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Сайтбурханов Р.Р., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Кубанов А.А. Использование лазерного излучения с длиной волны 585 и 1064 нм для лечения базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):89–100. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1390>



The use of 585 and 1064 nm laser for the treatment of basal cell skin cancer

© Rifat R. Saytburkhanov*, Irina N. Kondrakhina, Xenia I. Plakhova, Alexey A. Kubanov

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

Background. Basal cell skin cancer is the most common malignant epithelial skin neoplasm in fair-skinned people and accounts for two-thirds of all skin cancers in this population. Tumor lesions have a supporting vascular network that serves as a target for vascular selective lasers.

Aims. To assess the effects of laser radiation at a wavelength of 585 and 1064 nm on the vasculature of various forms of basal cell skin cancer using dermatoscopy and in vivo confocal microscopy.

Materials and methods. The study included 20 patients with 20 lesions of histologically confirmed basal cell skin cancer treated with a pulsed dye laser (wavelength 585 nm) and a long-pulse neodymium laser (wavelength 1064 nm) in the conditions of the consultative and diagnostic center of the Federal State Budgetary Institution "GNTSDK" of the Ministry of Health RF in the period from 2021 to 2022. The effectiveness of therapy was assessed using non-invasive methods for examining the skin.

Results. According to the results of the two-year follow-up period, 100% effectiveness of therapy in both groups is noted, in 2 patients treated with a neodymium laser, the formation of hypertrophic scars in the treatment area is noted.

Conclusions. Treatment of patients with basal cell skin cancer with selective vascular lasers may be an effective treatment option. Additional studies with a larger sample of observations and a long monitoring period are needed to confirm the effectiveness of this treatment method.

Keywords: basal cell carcinoma; pulsed dye laser; neodim laser

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

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

For citation: Saytburkhanov RR, Kondrakhina IN, Plakhova XI, Kubanov AA. The use of 585 and 1064 nm laser for the treatment of basal cell skin cancer. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(6):89–100.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1390>



Обоснование

Базалиома — самое распространенное злокачественное эпителиальное новообразование кожи у светлых людей, которое составляет около двух третей всех случаев рака кожи у данной популяции.

Число регистрируемых случаев базальноклеточно-го рака кожи в последние годы непрерывно возрастает. Заболевание возникает преимущественно у лиц старше 50 лет, но имеются сведения о частых случаях развития опухоли у лиц более молодого возраста, что связано с более широким использованием искусственных источников ультрафиолетового облучения в косметических целях [1]. Несмотря на то что базальноклеточный рак кожи редко метастазирует [2], эти опухоли обычно разрушают подлежащие ткани и поэтому должны быть излечены.

Очаги базальноклеточного рака кожи часто не имеют пигментации, поэтому важными становятся обнаружение, распознавание, количественная оценка и интерпретация сосудистых особенностей опухоли, патогенетически связанных с ангиогенезом.

Ангиогенез — это физиологический процесс неоваскуляризации из уже существующих кровеносных сосудов, который может происходить во время эмбриогенеза, гомеостаза зрелых тканей и канцерогенеза [3]. Из-за важной роли кровеносных сосудов в доставке кислорода и питательных веществ, а также удалении углекислого газа и метаболитических отходов опухолевых тканей нарушение регуляции ангиогенеза может приводить к многочисленным патологическим состояниям.

Неоваскуляризация опухоли характеризуется двумя важнейшими аспектами.

Во-первых, обеспечение питательными веществами, кислородом и факторами роста, которые стимулируют канцерогенез. Без ангиогенеза опухоль не может вырасти больше ~1–2 мм³ и не может метастазировать [4]. Более того, было показано, что ангиогенный фенотип устанавливает границу между гиперплазией и неоплазией [5], и, хотя сосудистый паттерн значительно различается в различных типах опухолей, существует определенная связь между ростом опухоли и степенью васкуляризации [6, 7].

Во-вторых, в сочетании с лимфангиогенезом неоваскуляризация способствует предварительному накоплению опухолевых клеток для метастазирования, поскольку подготавливает место входа в кровоток, позволяя оторвавшимся опухолевым клеткам перемещаться по кровотоку и достигать отдаленных органов [8]. Более высокая плотность микрососудов, измеренная в гистологических образцах опухолей и в областях, прилегающих к поверхности раздела «опухоль — строма», ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при базальноклеточном и плоскоклеточном раке кожи, раке молочной и предстательной железы [9].

Для обоснования процесса неоваскуляризации в литературе используется термин «ангиогенный переключатель» или «ангиогенное переключение», который характеризует преобладание проангиогенных факторов, что приводит к образованию новых кровеносных сосудов [7, 8].

Обнаружено, что экспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF, основного проангиогенного фактора, повышена в очагах базальноклеточного рака кожи по сравнению с нормальной кожей, хотя и в меньшей степени, чем в очагах плоскоклеточного рака кожи [10].

Ангиогенез поддерживается ремоделированием внеклеточного матрикса. Протеомные исследования выявили, что такие биомаркеры, как ЦОГ-2, матриксная металлопротеидаза-9 (ММП-9) и маспин, играют важную роль в стимулировании ангиогенеза и неоваскуляризации при базальноклеточном раке кожи [10, 11].

При помощи дерматоскопического исследования была предпринята попытка идентифицировать сосудистые особенности, связанные с более агрессивными фенотипами базальноклеточного рака кожи. Сосудистый рисунок с усеченными и ветвящимися сосудами наблюдался в 100% случаев базалиом варианта высокого риска рецидива (инфильтративный и микронодулярный), но с меньшей частотой наблюдался в очагах низкого риска рецидива; эти находки имеют самую высокую специфичность для диагностики базальноклеточного рака кожи высокого риска рецидива [12].

Поскольку образование сосудов (васкулогенез) и ангиогенез являются индикаторами развития и прогрессирования опухоли, наличие кровеносных сосудов, их морфология и архитектура являются признаками, предоставляющими важную информацию для диагностики и лечения. Сосудистые узоры, наблюдаемые при дерматоскопии, отражательной конфокальной микроскопии и патологоанатомическом исследовании, отражают развитие базальноклеточного рака кожи. Дерматоскопическая оценка сосудистого рисунка может облегчить диагностическую дифференцировку подтипов базальноклеточного рака кожи, более агрессивных с меньшей или отсутствующей розовой окраской и относительным отсутствием центральных опухолевых сосудов.

Относительная хрупкость функционально и анатомически аномальной сосудистой сети опухоли делает ее идеальной мишенью для селективной лазерной деструкции [13].

Цель исследования — оценить эффекты, оказываемые лазерным излучением с длиной волны 585 и 1064 нм на сосудистую сеть различных форм базальноклеточного рака кожи, с помощью дерматоскопического и прижизненного конфокально-микроскопического исследований.

Для изучения эффективности воздействия импульсным лазером на красителе и неодимовым длинноимпульсным лазером на очаги базальноклеточного рака кожи проведено лечение 20 пациентов с 10 поверхностными и 10 нодулярными базалиомами и дана оценка патофизиологических изменений, происходящих во время лечения, с использованием дерматоскопии и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в режиме реального времени.

Методы

В исследование было включено 20 пациентов с 20 очагами гистологически подтвержденного базальноклеточного рака кожи, получавших лечение с применением импульсного лазера на красителе и длинноимпульсного неодимового лазера в условиях консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ в период с 2021 по 2022 г.

В исследование включены 10 пациентов с поверхностной и 10 пациентов с нодулярной формами базальноклеточного рака кожи.

Всего под наблюдением находились 20 пациентов с первичным базальноклеточным раком кожи I стадии

(T1N0M0): 13 женщин в возрасте от 39 до 70 лет (средний 55,5), 7 мужчин в возрасте от 50 до 76 лет (средний 61). У 7 пациентов имелся I фототип кожи, у 12 пациентов — II фототип, у 1 пациента — III фототип.

Критерии включения:

- возраст от 18 лет и старше;
- наличие лично подписанного пациентом информированного согласия с указанием даты, свидетельствующего о том, что пациент был проинформирован обо всех существенных аспектах исследования;
- готовность пациента и его способность соблюдать расписание запланированных визитов, план лечения, лабораторных анализов и прочих процедур, предусмотренных исследованием;
- наличие подтвержденного диагноза: базальноклеточный рак кожи, поверхностная форма или нодулярная форма, при локализации на туловище и конечностях (исключая кисти, стопы, околоногтевые зоны) — не более 20 мм, при локализации на коже шеи, волосистой части головы, лба и щек — до 10 мм.

Пациентам с клиническим подозрением на базальноклеточный рак кожи проводились дерматоскопическая диагностика, прижизненная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия и биопсия с последующим патологоанатомическим исследованием. Взятие биопсийного материала осуществляли из очагов поражения, включая часть края и центр новообразования.

Дерматоскопия — это метод исследования кожи *in vivo*, который позволяет дифференцировать базальноклеточный рак кожи от других злокачественных новообразований, таких как плоскоклеточный рак и меланома [14].

Пигментные дерматоскопические диагностические критерии базальноклеточного рака кожи включают листообразные участки, большие сине-серые овальные гнезда, короткие белые полосы/хризалиды, участки в виде спиц и множественные сине-серые точки и глобулы [15].

В дополнение к этим пигментным критериям для диагностики базальноклеточного рака кожи используются специфические сосудистые паттерны, особенно при отсутствии вышеупомянутых пигментных структур [14]. Относительно поверхностные кровеносные сосуды легкодоступны для дерматоскопического исследования, поэтому при базальноклеточном раке кожи был описан ряд сосудистых паттернов (рис. 1), при этом следует помнить, что пигментация кожи из-за меланина иногда может перекрывать видимость кровеносных сосудов.

Комплексные сосудистые паттерны были описаны несколькими авторами и включают в себя кластерный (сосуды с похожей морфологией и близким расположением друг к другу), рассеянный (сосуды с неравномерным и диффузным распределением), гомогенный (плотно расположенные симметричные сосуды) или бессосудистый (сосуды не видны) [16].

Ветвящиеся сосуды представляют собой наиболее частый сосудистый паттерн, наблюдаемый при базальноклеточном раке кожи. Поскольку во многих случаях клиническая оценка телеангиэктазий не учитывает конкретную структуру сосудов, многие опухоли ошибочно диагностируются как базальноклеточный

рак кожи только потому, что телеангиэктазии видны. Кровеносные сосуды при базалиоме располагаются на поверхности, чуть ниже эпидермиса, регулярно пересекая все новообразование [16]. Это объясняет их идеальную видимость и четкую фокусировку даже при сильно пигментированных опухолях. Кроме того, ветвящиеся сосуды при базальноклеточном раке кожи имеют >0,2 мм в диаметре и извиваются причудливым образом, неравномерно разветвляясь на тонкие капилляры. Эти сосуды ярко-красные в отличие от нормальных розовых сосудов в дермальном сплетении, которые всегда слегка размыты и никогда не изображаются четкими (рис. 1б).

Ветвящиеся сосуды описаны во всех подтипах базальноклеточного рака кожи с разной частотой встречаемости и являются одним из наиболее важных критериев его дерматоскопической диагностики.

Короткие мелкие телеангиэктазии описываются как сосуды небольшого диаметра и длиной <1 мм, с небольшим количеством ответвлений или без них. Гистопатологически они соответствуют телеангиэктатическим сосудам, расположенным в сосочковом слое дермы [17]. Наиболее часто они встречаются при дерматоскопии поверхностной формы базальноклеточного рака кожи (рис. 1а и в) [18].

Молочно-розовый фон часто описывается как бело-красная, полупрозрачная или непрозрачная бесструктурная область (рис. 1в). Молочно-розовый фон из всех изученных сосудистых паттернов имеет наивысшую чувствительность для диагностики базальноклеточного рака кожи, но, поскольку этот дерматоскопический признак коррелирует с васкуляризацией поражения, а также присутствует при других патологиях, таких как беспигментная меланома, актинический кератоз, плоскоклеточный рак, болезнь Боуэна, себорейный кератоз и ангиомы, он имеет низкую специфичность и не имеет диагностического значения для базальноклеточного рака кожи [19].

Другие дерматоскопические формы сосудов, такие как точечные, гломерулярные, петлевые, наблюдаются значительно реже [20].

Неинвазивная верификация новообразований с помощью конфокальной микроскопии проводилась перед проведением биопсии, сразу после процедуры лазерного воздействия, через 4 недели после окончания лечения при условии полноценной эпителизации зоны вмешательства, а также через 6 мес., далее по показаниям при наличии клинических и дерматоскопических признаков рецидивирования на протяжении 3 лет наблюдения.

Прижизненная отражательная конфокальная лазерная микроскопия — это инструмент визуализации, который позволяет получать горизонтальные оптические срезы кожи с разрешением, сопоставимым с гистологическим исследованием.

С помощью этого метода можно визуализировать в том числе и сосудистые структуры дермы и кровотока в режиме реального времени. В дерме сосуды выглядят как темные пространства, перемежающиеся небольшими светлыми структурами, представляющими клетки крови. Конфокальная микроскопия верхних дермальных сосудистых сплетений нормальной кожи показывает горизонтально ориентированные кровеносные сосуды. Сосуды, идущие вертикально и горизонтально, видны как круглые или канальцевые темные простран-



a



б



в

Рис. 1. Сосудистые феномены, выявляемые при дерматоскопии очагов базальноклеточного рака кожи. Описание в тексте: *a* — короткие мелкие телеангиэктазии, *б* — ветвящиеся древовидные сосуды, *в* — молочно-розовые области / фон

Fig. 1. Vascular features in dermatoscopy of basal cell skin cancer. Description in the text: *a* — short small telangiectasias, *б* — branching tree-like vessels, *в* — milky pink areas / background

ства [21]. Кровоток можно наблюдать за счет быстро движущихся ярких частиц внутри просвета сосуда.

По результатам серии клинических наблюдений и ряда исследований сформулированы специфические диагностические критерии конфокальной микроскопии для беспигментных опухолей кожи [22].

Преимуществом данного метода исследования является наблюдение в режиме реального времени за морфологией сосудов и моделями их распределения, что может предоставить дополнительную информацию для диагностики или мониторинга терапии опухолей кожи.

Для очагов базальноклеточной карциномы характерны горизонтально ориентированные кровеносные сосуды субэпидермального сплетения диаметром от 10 до 110 мкм с ускоренным кровотоком на глубине от 35 мкм от уровня рогового слоя. Нормальный диаметр сосудов субэпидермального сплетения в здоровой коже составляет от 10 до 15 мкм, что согласуется с данными о том, что кровеносные сосуды опухолей значительно отличаются от нормальных как физиологически, так и морфологически [23]. Сосуды, сформированные во время опухолевого ангиогенеза, дезорганизованы и негерметичны [24].

По результатам прижизненного конфокально-микроскопического исследования в очагах базальноклеточного рака кожи наблюдается полиморфный сосудистый рисунок, включающий в себя ветвящиеся (*а*), каналикулярные (*б*), прямолинейные (*в*), изогнутые (*г*), комбинированные (*д*) и круглые типы сосудов (рис. 2).

Наиболее часто встречались прямолинейные, ветвящиеся и каналикулярные морфологические типы сосудов. Сосудистый полиморфизм наблюдался во всех очагах базальноклеточного рака кожи одина-

ково часто при поверхностной и нодулярной формах базальноклеточного рака кожи.

Дополнительным важным критерием, выявляемым при проведении данного исследования в очагах базальноклеточного рака кожи, является наличие высокоинтенсивного и разнонаправленного кровотока (см. видео по ссылке «Кровоток в БКР» <https://vestnikdv.ru/files/journals/1/articles/1390/supp/1390-5005-1-SP.mp4>).

После подтверждения диагноза пациентам была предоставлена информация о планируемом методе лечения и запрошено их согласие.

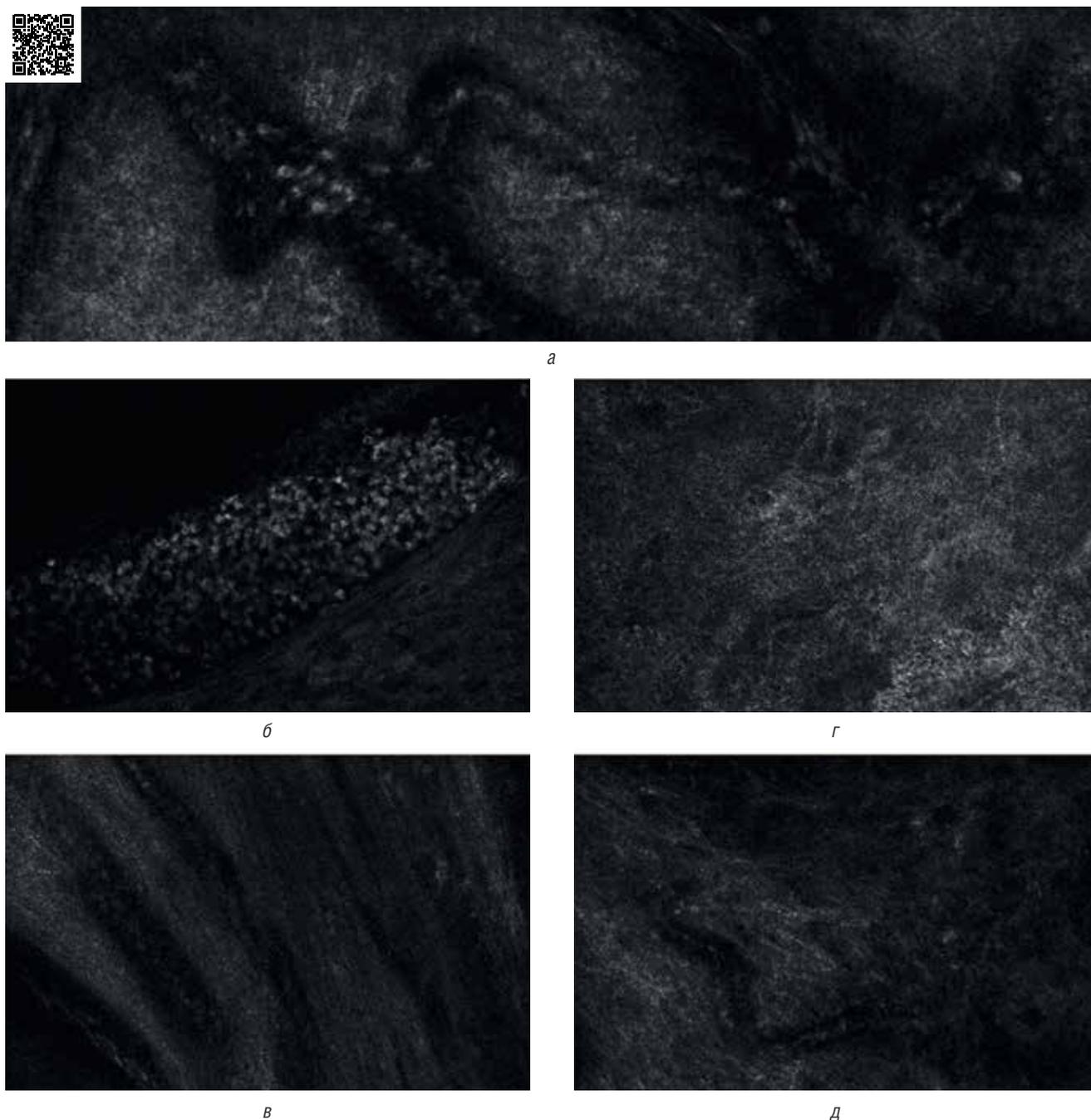


Рис. 2. Типы сосудов в очагах базальноклеточного рака кожи по данным прижизненной конфокальной лазерной микроскопии. Описание в тексте: *а* — ветвящиеся сосуды, *б* — каналикулярные, *в* — прямолинейные, *г* — изогнутые, *д* — комбинированные

Fig. 2. Vessel types of basal cell skin cancer according to confocal laser microscopy. Description in the text: *a* — branching vessels, *б* — canalicular, *в* — rectilinear, *г* — curved, *д* — combined

Пациенты с очагами поверхностной формы базальноклеточного рака кожи (схема) получали терапию с использованием лазерного излучения с длиной волны 585 нм, основанную на избирательной адсорбции данного вида энергии оксигенированной формой гемоглобина эритроцитов крови. В результате воздействия лазерного излучения происходит очень быстрое нагревание содержимого кровеносного сосуда до температуры выше 100 °С при минимальном нагреве дермы, энергия поглощенного излучения преобразуется в тепло, которое не успевает рассеиваться, вследствие чего накапливается в сосуде, что приводит к разрушению его стенки.

В зависимости от эффективности терапии выполнялось от 1 до 4 процедур с интервалом в 3 недели. Были использованы следующие параметры: плотность энергии в импульсе — 8 Дж/см², длительность импульса — 3 мс, диаметр лазерного луча — 10 мм, степень перекрытия импульсов — 10%, частота следования импульсов — 2 Гц, уровень динамического охлаждения — 4, количество проходов — 3. Критерий эффективности подобранных параметров — появление пурпуры.

Послеоперационный период протекал без образования струпа, с постепенным уменьшением очага поражения в размерах до полного исчезновения клинических, дерматоскопических и конфокально-микроскопических признаков базальноклеточного рака кожи.

Пациенты с очагами нодулярной формы базальноклеточного рака кожи (схема) получали терапию с использованием лазерного излучения с длиной волны 1064 нм, основанную на избирательной адсорбции данного вида энергии оксигенированной и в большей степени дезоксигенированной формой гемоглобина эритроцитов крови. В результате воздействия лазерного излучения происходит нагревание содержимого кровеносного сосуда до температуры выше 75 °С, что вызывает контракцию коллагеновых волокон сосудистой стенки, приводящую к облитерации просвета сосуда.

В зависимости от эффективности терапии выполнялось от 1 до 2 процедур с интервалом в 3 недели. Ис-

пользованы следующие параметры: плотность энергии в импульсе — 140 Дж/см², длительность импульса — 10 мс, диаметр лазерного луча — 5 мм, степень перекрытия импульсов — 10%, частота следования импульсов — 1 Гц, уровень динамического охлаждения — 4, количество проходов — 3. Критерий эффективности подобранных параметров — потемнение или появление серого оттенка области воздействия. Область воздействия включает в себя не менее 5 мм окружающей опухоль видимой здоровой ткани в обоих случаях.

Послеоперационный период протекал как с образованием, так и без образования струпа, с постепенным уменьшением очага поражения в размерах до полного исчезновения клинических, дерматоскопических и конфокально-микроскопических признаков базальноклеточного рака кожи.

Результаты

В подгруппе пациентов с нодулярной базальноклеточной карциномой (n = 10) (рис. 3), получающих терапию с использованием лазерного излучения с длиной волны 1064 нм, — 6 мужчин (60%), средний возраст — 63 года и 4 женщины (40%), средний возраст — 58 лет. У 8 пациентов длительность курса лечения составила 1 процедуру, у 2 пациентов — 2 процедуры. В настоящее время пациенты завершили лечение и находятся под наблюдением с визитами каждые 6 месяцев в течение 3 лет. По данным дерматоскопического и конфокально-микроскопического исследований, продолженный рост и рецидив у всех пациентов отсутствуют. У двух пациентов наблюдается формирование гипертрофических рубцов.

В подгруппе пациентов с поверхностной базальноклеточной карциномой (n = 10), получающих терапию с использованием лазерного излучения с длиной волны 585 нм (рис. 4): 9 женщин (90%), средний возраст — 50 лет и 1 мужчина (10%). У 4 пациентов курс лечения составил 3 процедуры, у 6 пациентов — 4 процедуры. По данным дерматоскопического и конфокально-микроскопического исследований, продолженный рост

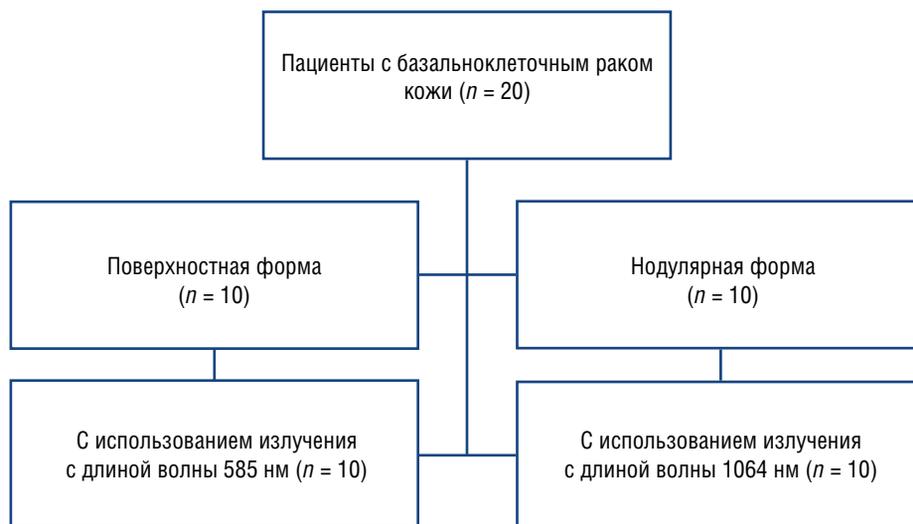


Схема. Распределение пациентов с базальноклеточным раком кожи по группам согласно гистологическому подтипу и методу лечения
 Scheme. Distribution of patients with basal cell skin cancer into groups according to histological subtype and treatment method



Рис. 3. Клиническая и дерматоскопическая картина в процессе лечения пациента с нодулярной формой базальноклеточного рака кожи с помощью лазерного излучения с длиной волны 1064 нм. Макроскопическая фотография (а) и дерматоскопическое изображение (б) — до процедуры, макроскопическая фотография (в) и дерматоскопическое изображение (г) — сразу после процедуры (появление серого оттенка на области воздействия), макроскопическая фотография (д) и дерматоскопическое изображение (е) — через 1 месяц после процедуры

Fig. 3. Clinical and dermoscopic picture during the treatment of a patient with a nodular form of basal cell skin cancer using laser with a wavelength of 1064 nm. Macroscopic photograph (a) and dermoscopic image (b) — before the procedure, macroscopic photograph (c) and dermoscopic image (d) — immediately after the procedure (appearance of a gray tint on the treated area), macroscopic photograph (e) and dermoscopic image (f) — 1 month after the procedure

и рецидив у всех пациентов отсутствуют. Побочных эффектов и нежелательных явлений на данный момент не зафиксировано.

Обсуждение

Использование лазерного излучения с длиной волны 585 и 1064 нм может быть перспективным для лечения базальноклеточного рака благодаря его способности воздействовать на артериальные сосуды опухоли. Большинство исследований, проведенных до насто-

ящего времени, посвященных лечению базальноклеточного рака кожи на основе принципов селективной лазерной коагуляции, были проведены с использованием импульсного лазера на красителе, длина волны 585 нм.

По данным различных авторов, эффективность лечения составляла от 71 до 92% полного регресса очагов базальноклеточного рака кожи после 4 процедур, проводимых каждые 2 недели. Эффективность лечения зависела от гистологического подтипа опу-

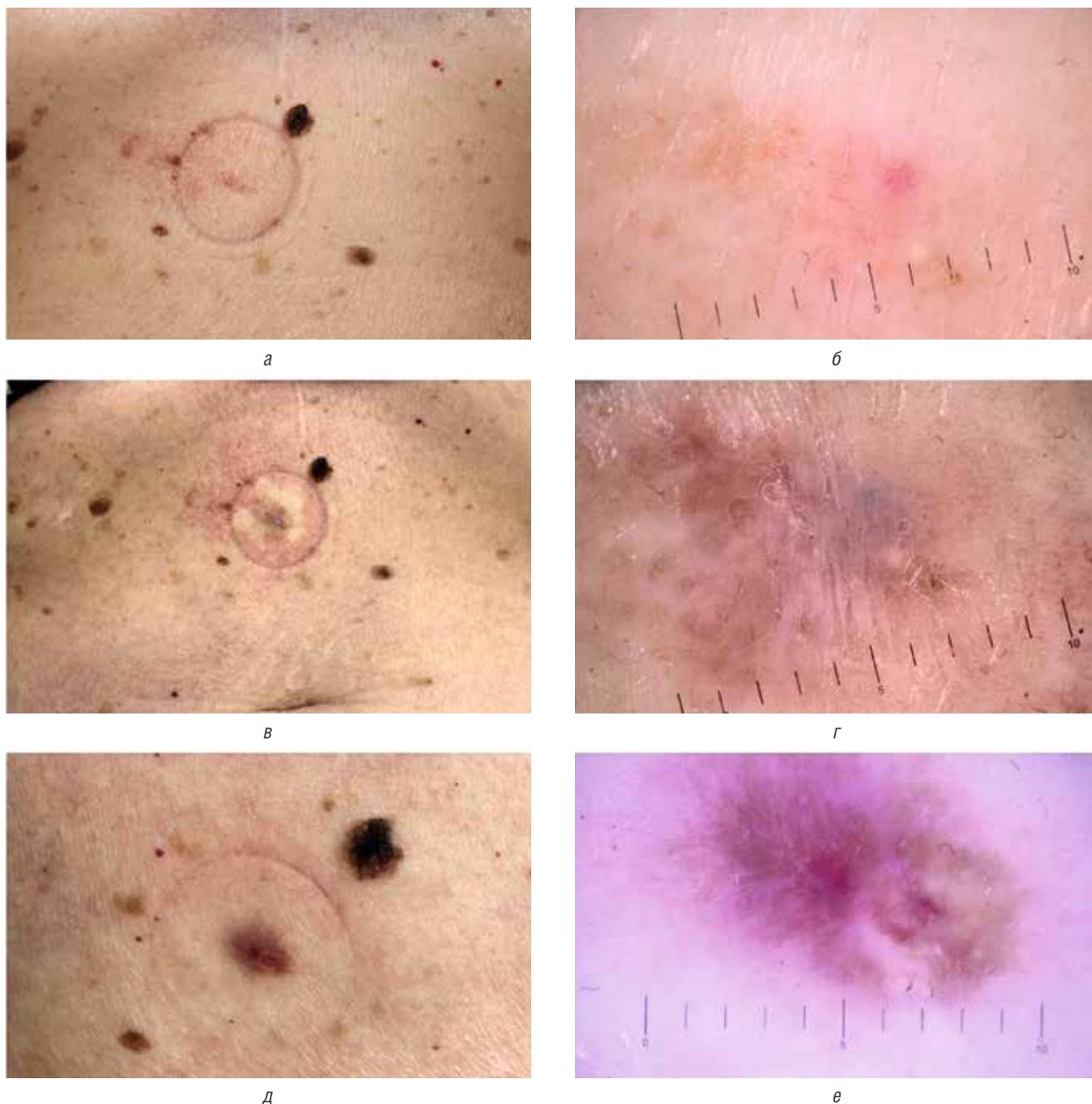


Рис. 4. Клиническая и дерматоскопическая картина в процессе лечения пациента с поверхностной формой базальноклеточного рака кожи с помощью лазерного излучения с длиной волны 585 нм. Макроскопическая фотография (а) и дерматоскопическое изображение (б) — до процедуры, макроскопическая фотография (в) и дерматоскопическое изображение (г) — сразу после процедуры (появление пурпуры на области воздействия), макроскопическая фотография (д) и дерматоскопическое изображение (е) — через 1 месяц после процедуры

Fig. 4. Clinical and dermoscopic picture during the treatment of a patient with a superficial form of basal cell skin cancer using laser radiation with a wavelength of 585 nm. Macroscopic photo (a) and dermoscopic image (b) — before the procedure, macroscopic photo (b) and dermoscopic image (r) — immediately after the procedure (appearance of purpura on the treated area), macroscopic photo (d) and dermoscopic image (e) — 1 month after the procedure

холи и была выше в случае поверхностной формы, а также при использовании суммированных импульсов [25–27]. Лазерное излучение с длиной волны 585 нм хорошо поглощается гемоглобином и оксигемоглобином, но глубина проникновения ограничена уровнем сетчатого слоя дермы, что позволяет использовать данный подход для эффективного воздействия на очаги поверхностной формы базальноклеточного рака кожи.

В нашем исследовании мы наблюдали сохраненный кровоток в сосудах сетчатого слоя дермы неизменной кожи и вокруг очагов нодулярного подтипа базальноклеточного рака кожи, что могло объяснить низкую эффективность лазерного излучения с длиной волны 585 нм при лечении данного подтипа базалиом по данным исследований ряда авторов [25–27].

Лазерное излучение с длиной волны 1064 нм отличается большей пенетрирующей способностью (до 8 мм),

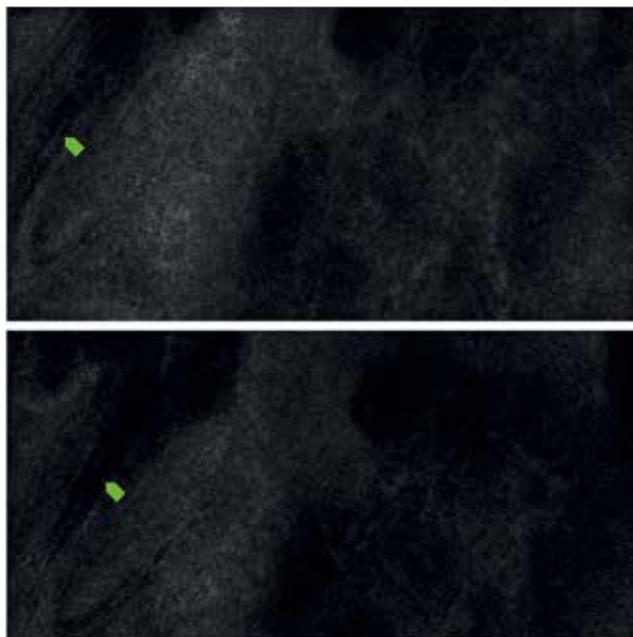


Рис. 5. Разрушение кровеносного сосуда в очаге поверхностного подтипа базальноклеточного рака кожи после воздействия лазерного излучения с длиной волны 585 нм

Fig. 5. Destruction of a blood vessel in the focus of the superficial subtype of basal cell skin cancer after exposure to laser radiation with a wavelength of 585 nm

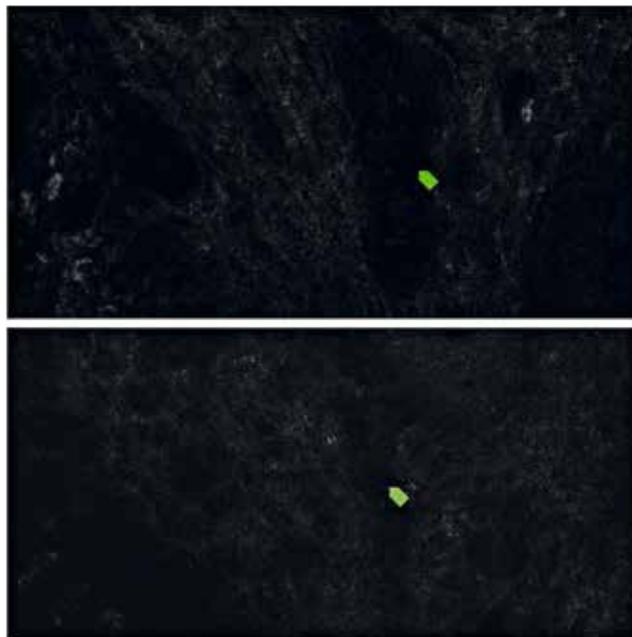


Рис. 6. Коагуляция сосуда в очаге нодулярного подтипа базальноклеточного рака кожи после воздействия лазерного излучения с длиной волны 1064 нм

Fig. 6. Vessel coagulation in the focus of the nodular subtype of basal cell skin cancer after exposure to laser radiation with a wavelength of 1064 nm

что позволяет использовать его для лечения очагов нодулярного подтипа базальноклеточной карциномы. Исследование с использованием непрерывного Nd:YAG лазера с длиной волны 1064 нм для лечения базальноклеточного рака кожи у 36 пациентов выявило, что показатель излечения составляет 97,3% после 2–4 процедур, а рецидив через 5 лет наблюдался только у одного субъекта [28]. В исследовании Moskalik (2010) проанализированы результаты лечения 2915 очагов базальноклеточного рака на коже лица с помощью неодимового лазера, и сообщается о частоте рецидивов при сроке наблюдения более 5 лет для первичных базалиом — 3,1 и 4,1% для рецидивных [29], а в исследовании Markowitz (2021): для первичных базалиом — 2%, для рецидивных — 11,8% при сроке наблюдения 12 месяцев [30].

Ограничения

Ограничением этого исследования является малый размер выборки.

Поскольку исследовалась лазерная терапия поверхностного и нодулярного подтипов базальноклеточного рака кожи, эффективность лазерного лечения агрессивных подтипов (инфильтративный, морфеа) не может быть экстраполирована на основании результатов этого исследования.

Кроме того, очаги базальноклеточного рака кожи в этом исследовании были представлены небольшими опухолями, что ограничивает возможность обобщения до большего разнообразия, при котором лазерное лечение может представлять особый интерес. Наконец, период наблюдения должен составлять не менее 5 лет, чтобы дополнительно прояснить вероятность рецидива.

Заключение

Телеангиэктатические сосуды относительно большого диаметра являются типичным признаком базальноклеточного рака кожи. Доставка достаточного количества энергии с длительностью импульса короче, чем время термической релаксации сосудистой сети опухоли, вызывает необратимое разрушение сосудов, ведущее к регрессии опухоли.

Дополнительным преимуществом фототермического воздействия на сосуды по сравнению с традиционными деструктивными или эксцизионными методами лечения является потенциальное сохранение здоровой ткани, окружающей опухоль [10].

Эта селективность, подтвержденная конфокально-микроскопическим изображением, отличается от неспецифического разрушения с помощью электрокоагуляции или лазера на углекислом газе. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия позволяет в режиме реального времени оценить структуру опухоли, границы, глубину инвазии и эффективность проводимого лечения.

Преимущества использования лазерного излучения с длиной волны 585 и 1064 нм для лечения поверхностных и нодулярных форм базальноклеточного рака кожи включают в себя минимальное время реабилитации, отсутствие значительных побочных эффектов, высокую эффективность, хороший косметический эффект и переносимость. Лазерная терапия снижает вероятность раневых осложнений, таких как инфекции (отсутствие открытой раны) и аллергический контактный дерматит, вызванный использованием перевязочных средств. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Сайтбурханов Р.Р. Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(5):38–51 [Kubanov AA, Kondrahina IN, Plahova KI, Sajtburhanov RR. Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021;97(5):38–51 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1277
2. Ionescu DN, Arida M, Jukic DM. Metastatic basal cell carcinoma: four case reports, review of literature, and immunohistochemical evaluation. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(1):45–51. doi: 10.5858/2006-130-45-MBCCFC
3. Richarz NA, Boada A, Carrascosa JM. Angiogenesis in Dermatology — Insights of Molecular Mechanisms and Latest Developments. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(6):515–523. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.001
4. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res*. 2000;60(2):203–212.
5. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(1):4–6. doi: 10.1093/jnci/82.1.4
6. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature*. 1989;339(6219):58–61. doi: 10.1038/339058a0
7. Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76–4.0 mm thick) skin melanoma. A quantitative histologic study. *Am J Pathol*. 1988;133(2):419–423.
8. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin Cancer Biol*. 2015;35 Suppl(Suppl):S224–S243. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001
9. Winter J, Kneitz H, Bröcker EB. Blood vessel density in Basal cell carcinomas and benign trichogenic tumors as a marker for differential diagnosis in dermatopathology. *J Skin Cancer*. 2011;2011:241382. doi: 10.1155/2011/241382.
10. Bowden J, Brennan PA, Umar T, Cronin A. Expression of vascular endothelial growth factor in basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Cut Pathol*. 2002;29(10):585–589. doi: 10.1034/j.1600-0560.2002.291003.x
11. Lupu M, Caruntu C, Ghita MA, Voiculescu V, Voiculescu S, Rosca AE, et al. Gene Expression and Proteome Analysis as Sources of Biomarkers in Basal Cell Carcinoma. *Dis Markers*. 2016;2016:9831237. doi: 10.1155/2016/9831237
12. Verduzco-Martínez AP, Quiñones-Venegas R, Guevara-Gutiérrez E, Tlacuilo-Parra A. Correlation of dermoscopic findings with histopathologic variants of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2013;52(6):718–721. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05816.x
13. Jain RK. Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Res*. 1988;48(10):2641–2658.
14. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):67–75. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.035
15. Puig S, Cecilia N, Malvehy J. Dermoscopic criteria and basal cell carcinoma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147(2):135–140.
16. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1485–1489. doi: 10.1001/archderm.140.12.1485
17. Trigoni A, Lazaridou E, Apalla Z, Vakirlis E, Chrysomallis F, Varytimiadis D, et al. Dermoscopic features in the diagnosis of different types of basal cell carcinoma: a prospective analysis. *Hippokratia*. 2012;16(1):29–34.
18. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Argenziano G, Castagnetti F, Moscarella E, et al. Dermoscopy in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Future Oncol*. 2015;11(22):2975–2984. doi: 10.2217/fon.15.193
19. Liebman TN, Jaimés-López N, Balagula Y, Rabinovitz HS, Wang SQ, Dusza SW, et al. Dermoscopic features of basal cell carcinomas: differences in appearance under non-polarized and polarized light. *Dermatol Surg*. 2012;38(3):392–399. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02205.x
20. Popadić M. Statistical evaluation of dermoscopic features in basal cell carcinomas. *Dermatol Surg*. 2014;40(7):718–724. doi: 10.1111/dsu.0000000000000031
21. Malvehy J, Hanke-Martinez M, Costa J, Salerni G, Carrera C, Puig S. Semiology and pattern analysis in nonmelanocytic lesions. In: *Reflectance Confocal Microscopy for Skin*. Berlin; Heidelberg: Springer; 2012. P. 239–252.
22. Gerger A, Koller S, Weger W, Richtig E, Kerl H, Samonigg H, et al. Sensitivity and specificity of confocal laser-scanning microscopy for in vivo diagnosis of malignant skin tumors. *Cancer*. 2006;107(1):193–200. doi: 10.1002/cncr.21910
23. Angara K, Borin TF, Arbab AS. Vascular Mimicry: A Novel Neovascularization Mechanism Driving Anti-Angiogenic Therapy (AAT) Resistance in Glioblastoma. *Transl Oncol*. 2017;10(4):650–660. doi: 10.1016/j.tranon.2017.04.007
24. Chung AS, Ferrara N. Developmental and pathological angiogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:563–584. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154002
25. Shah SM, Konnikov N, Duncan LM, Tannous ZS. The effect of 595 nm pulsed dye laser on superficial and nodular basal cell carcinomas. *Lasers Surg Med*. 2009;41(6):417–422. doi: 10.1002/lsm.20787
26. Konnikov N, Avram M, Jarell A, Tannous Z. Pulsed dye laser as a novel non-surgical treatment for basal cell carcinomas: response and follow up 12–21 months after treatment. *Lasers Surg Med*. 2011;43(2):72–78. doi: 10.1002/lsm.21035
27. Tran HT, Lee RA, Oganessian G, Jiang SB. Single treatment of non-melanoma skin cancers using a pulsed-dye laser with stacked pulses. *Lasers Surg Med*. 2012;44(6):459–467. doi: 10.1002/lsm.22032
28. El-Tonsy MH, El-Domyati MM, El-Sawy AE, El-Din WH, Anbar Tel-D, Raouf HA. Continuous-wave Nd:Yag laser hyperthermia: a successful modality in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Online J*. 2004;10(2):3.
29. Moskaliuk K, Kozlow A, Demin E, Boiko E. Powerful neodymium laser radiation for the treatment of facial carcinoma: 5 year follow-up data. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):738–742. doi: 10.1684/ejd.2010.1055
30. Markowitz O, Bressler MY. Combining Nd:YAG laser with optical coherence tomography for nonsurgical treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med*. 2022;54(1):105–112. doi: 10.1002/lsm.23455

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор, анализ, интерпретация данных, лечение пациентов — Р.Р. Сайтбурханов; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина; редактирование статьи — А.А. Кубанов, отбор литературных данных, подготовка к публикации — К.И. Плахова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, analysis and interpretation of data, treatment of patients — Rifat R. Saytburkhanov; analysis of literature data, design of the article — Irina N. Kondrakhina; article editing — Alexey A. Kubanov, selection of literature data, preparation for publication — Xenia I. Plakhova.

Информация об авторах

***Сайтбурханов Рифат Рафаилович** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru
Кондрахина Ирина Никифоровна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com
Плахова Ксения Ильинична — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru
Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Information about the authors

***Rifat R. Saytburkhanov** — Dermatovenereologist; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru
Irina N. Kondrakhina — MD, Cand. (Sci.) Med.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com
Xenia I. Plakhova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru
Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 18.10.2022
Принята к публикации: 14.11.2022
Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 18.10.2022
Accepted: 14.11.2022
Published: 15.12.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1376>

О взаимосвязи розацеаподобного дерматита и розацеа

© Бакулев А.Л.^{1*}, Бакулева М.В.²

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ
121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

² ООО «СБ Клиника косметологии»

410012, Россия, г. Саратов, ул. Челюскинцев, д. 148

Обзор литературы посвящен проблеме розацеаподобного дерматита, развивающегося у пациентов с розацеа на фоне нерационального бесконтрольного использования топических глюкокортикоидов или косметических средств. Клиническая картина сочетанной патологии складывается из симптомов, характерных для обоих заболеваний, что затрудняет диагностику. Тактика ведения пациентов с сочетанной патологией в первую очередь предполагает устранение симптомов розацеаподобного дерматита, доминирующего в клинической картине, с использованием метронидазола, ингибиторов кальциневрина, азелаиновой кислоты, в тяжелых случаях — низких доз системного изотретиноина. Обсуждается возможность использования цинка пиритиона активированного, обладающего антимикробным, противогрибковым и противовоспалительным действием, в качестве топического средства для устранения симптомов розацеаподобного дерматита.

Ключевые слова: розацеаподобный дерматит; периоральный дерматит; розацеа; диагностика; лечение

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

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

Для цитирования: Бакулев А.Л., Бакулева М.В. О взаимосвязи розацеаподобного дерматита и розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):101–106. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1376>



About the relationship of rosacea-like dermatitis

© Andrey L. Bakulev^{1*}, Maria V. Bakuleva²

¹ Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs
Marshala Timoshenko str., 19, bldg 1A, 121359, Moscow, Russia

² LLC SB Cosmetology Clinic
Cheluskintsev str., 148, 410012, Saratov, Russia

The literature review is devoted to the problem of rosacea-like dermatitis developing in patients with rosacea against the background of irrational uncontrolled use of topical glucocorticosteroids or cosmetics. The clinical picture of the combined pathology consists of symptoms characteristic of both diseases, which makes diagnosis difficult.

Management tactics of patients with combined pathology, first of all, involves the elimination of symptoms of rosacea-like dermatitis, dominating the clinical picture, using metronidazole, calcineurin inhibitors, azelaic acid, in severe cases — low doses of systemic isotretinoin. The possibility of using activated zinc pyrithione, which has antimicrobial, anti-fungal and anti-inflammatory effects, as a topical remedy to eliminate the symptoms of rosacea-like dermatitis is discussed.

Keywords: rosacea-like dermatitis; perioral dermatitis; rosacea; diagnosis; treatment

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

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

For citation: Bakulev AL, Bakuleva MV. About the relationship of rosacea-like dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(6):101–106. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1376>



■ Розацеаподобный дерматит представляет собой весьма распространенное заболевание кожи с преимущественным поражением лица, характеризующееся эритемой, папулами, пустулами и шелушением [1]. Аналогичное по своим клиническим проявлениям поражение кожи вокруг рта традиционно именуют периоральным дерматитом.

В последние годы увеличилось число пациентов с поражением кожи в средней части лица, что требует проведения дифференциальной диагностики с классической клинической картиной розацеа. Вероятная причина может быть связана с бесконтрольным самостоятельным использованием пациентами сильных топических глюкокортикостероидных препаратов, косметических средств с моющими или окклюзионными свойствами. А.В. Самцов, Е.Р. Аравийская (2021) считают, что при поражении нососщечных складок, периорбитальных областей и др. участков лица представляется целесообразным использовать термин «розацеаподобный дерматит» [2]. При этом не исключается, что он может возникать у пациентов с розацеа на фоне нерационального лечения.

Если ранее розацеаподобный дерматит встречался преимущественно у женщин, то в последнее время патология стала чаще регистрироваться у лиц мужского пола. Последнее объясняют изменением отношения мужчин к косметическим средствам из-за общего тренда на омоложение и желания иметь идеальную кожу [1].

В настоящее время развитие розацеа традиционно ассоциируют с первым и вторым фототипами кожи (хотя патология может возникать при любом фототипе) и генетической предрасположенностью. Наиболее значимыми триггерами для развития розацеа являются: воздействие солнечных лучей, высоких либо низких температур; эмоциональный стресс; прием алкоголя и острой пищи; горячие ванны; повышенная влажность воздуха [3]. Ключевую роль в развитии розацеаподобного дерматита играет факт регулярного, порой долгосрочного, применения фторсодержащих глюкокортикостероидов и (или) нерациональное применение очищающих моющих или окклюзионных косметических средств [2]. Так как пациенты с розацеа нередко самостоятельно применяют топические фторсодержащие глюкокортикостероиды для купирования субъективных ощущений жжения и покалывания в очагах, а также уменьшения выраженности эритемы, у них постепенно может развиваться розацеаподобный дерматит. Последний «накладывается» на клинические проявления розацеа и наиболее отчетливо проявляется после принятия пациентом решения об отмене топических глюкокортикостероидов, обычно связанного с возникшей стероидофобией.

Патогенез розацеа сложен и многогранен. Важное значение в развитии розацеа придают нарушениям врожденного иммунитета, опосредованным активацией TLR 2-го типа (toll-like подобных рецепторов). Триггеры, клещи рода *Demodex*, микроорганизм *B. oleronius* и др. бактерии повреждают кожный барьер и способствуют активации калликреин-кининовой системы, появлению аномальной формы кателицидина LL37. В результате происходит стимуляция тучных клеток, ангиогенеза, Th-1- и Th-17-иммунного ответа и мощный выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов в коже. Активация кератиноцитов и эндотелиоцитов, а также

раздражение нервных окончаний в коже способствуют избыточному выбросу субстанции P и кальцитонин-зависимых пептидов. Это приводит к сосудистой вазодилатации, повышению проницаемости капилляров кожи, формированию приливов, оказывающих дополнительное неблагоприятное влияние на ангиогенез, развитию отека и формированию нейтрофильного инфильтрата в дерме [4–8]. Нарушение проницаемости барьера рогового слоя эпидермиса вызывает повышение чувствительности кожи у пациентов с розацеа [9, 10].

Механизмы формирования розацеаподобного дерматита в настоящее время нельзя считать окончательно изученными. Высказываются предположения, что топические глюкокортикостероиды (редко — препараты данной группы для назального или ингаляционного применения) оказывают неблагоприятное влияние на микрофлору волосяного фолликула и кожный барьер. Обсуждается роль грибов рода *Candida*, фузобактерий и клещей рода *Demodex* в развитии и поддержании данной патологии, в том числе на фоне приема противозачаточных препаратов [11–14]. Сохраняет свою актуальность гипотеза G. Spirov и соавт. (1971) о неблагоприятной роли очищающих средств, фотопротективных и основ тональных средств в нарушении кожного барьера за счет сдвига pH и чрезмерного обезжиривания кожи [14].

J. Wilkin и соавт. (2002) описали основные клинические признаки розацеа и выделили подтипы данного дерматоза [15]. К первичным признакам заболевания относят: преходящую эритему; стойкую эритему; наличие папул, пустул и телеангиэктазий. Вторичные признаки: жжение и болезненность в очагах; наличие отека; локализация преимущественно в центральной части лица; изменения по типу фим. Для постановки диагноза достаточно одного первичного и одного вторичного признаков. Подтипы розацеа: эритемато-телеангиэктатический; папуло-пустулезный; фиматозный; офтальморозацеа.

В.П. Адаскевич (2008), характеризуя клинику розацеаподобного дерматита, указывает на наличие эритемы, конусовидных папул в очагах [16]. К другим проявлениям относят везикулы, пустулы и шелушение. Зона кожи вокруг красной каймы губ всегда остается свободной от высыпаний [1]. А.В. Самцов, Е.А. Аравийская (2021) подчеркивают, что розацеаподобный дерматит наиболее часто встречается у женщин среднего возраста, а розацеа — у людей среднего и пожилого возраста. В первом случае характерны мелкие бледно-розовые папулы, не связанные с фолликулами, которые располагаются на красном шелушащемся основании. Узелки при розацеа более крупные и имеют склонность к инфицированию [2]. Важнейшим фактором для установления диагноза розацеаподобного дерматита является анамнез: связь между появлением эфлоресценций и долгосрочным применением топических глюкокортикостероидных препаратов (реже назальных или в виде аэрозолей) или косметических средств.

Именно анамнез имеет ключевое значение для установления диагноза розацеаподобного дерматита на фоне розацеа. Клиническая симптоматика в таком случае не является определяющей для установления диагноза, так как содержит черты обоих патологических процессов.

Терапия пациентов с розацеаподобным дерматитом в целом соответствует принципам лечения периораль-

ного дерматита. Вместе с тем следует подчеркнуть, что лечение может представлять сложную проблему, если патология возникла на фоне нерационального длительного применения топических глюкокортикостероидных препаратов для «лечения» розацеа.

На начальном этапе важно прекратить регулярное использование топических глюкокортикостероидов. При одновременном отказе от их применения специалист может столкнуться с серьезным обострением патологического процесса на коже и усилением мучительных для пациента субъективных ощущений в очагах в виде жжения, покалывания, стягивания кожи и зуда. В таком случае следует избрать тактику *step-down* терапии с временным использованием менее активных препаратов (в том числе гидрокортизона) вплоть до их отмены. Важно понимать, что розацеаподобный дерматит (впрочем, как и розацеа) не является аллергическим процессом, и временное использование низкопотентных глюкокортикостероидов целесообразно исключительно для предотвращения развития синдрома отмены либо для уменьшения выраженности клинических симптомов последнего [1].

Метронидазол (0,75–1% гель) является препаратом с антибактериальным и противовоспалительным действием, входит в Федеральные клинические рекомендации «Розацеа» и «Периоральный дерматит». Несмотря на многолетний опыт его использования при данных патологиях, следует подчеркнуть его умеренную эффективность, что ограничивает его использование при сочетании розацеа и розацеаподобного дерматита.

Топический ингибитор кальциневрина пимекролимус (1% крем) или азелаиновая кислота (20% крем; 15% гель) могут применяться в лечении розацеаподобного дерматита, развившегося на фоне розацеа, с большей эффективностью, чем метронидазол [17–21]. Сложность использования данных препаратов, имеющих доказанную клиническую эффективность, состоит в их возможном раздражающем действии на кожу.

В этой связи представляет интерес топический препарат цинка пиритиона активированного (0,2% крем Скин-кап). В настоящее время доказано, что его применение сопровождается уменьшением субъективных ощущений и выраженности воспалительного процесса при атопическом и себорейном дерматитах, экземе, псориазе, а также снижением потребности в использовании топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов [22, 23].

Нарушение целостности мембран — связывание с фосфолипидами и деполаризация мембран, а также снижение уровня АТФ, приводит к гибели бактерий (стрептококк, стафилококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, протей) и грибов (*Malassezia spp.*, *Candida spp.*) [22, 23].

Показано, что при воздействии цинка пиритиона происходит усиление фагоцитарной активности макрофагов, резкое увеличение уровня клеточного цинка и небольшое увеличение уровня клеточной меди, ингибирование функции митохондрий, снижение экспрессии липазы, ингибирование синтеза кластеров Fe-S в *M. restricta* [24]. Отмечено, что нормализация микробиома кожи способствует достижению стойкой ремиссии и предупреждению развития синдрома отмены при дерматозах [25].

Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований при розацеаподобном дерма-

тите, пиритион цинка активированный применяется *off-label* в клинической практике при данной патологии. Это связано с антимикробным, противогрибковым и противовоспалительным действиями препарата, которые на этапе доминирования в клинической картине розацеаподобного дерматита представляются приоритетными. В анализируемой нами клинической ситуации представляется весьма полезной имеющаяся у препарата цинка пиритиона активированного способность уменьшать потребность в топических глюкокортикостероидных средствах. После купирования клинических проявлений розацеаподобного дерматита у лиц с сочетанной патологией целесообразно вернуться к лечению розацеа.

В литературе также имеются единичные сообщения о хорошей терапевтической эффективности фотодинамической терапии в лечении розацеаподобного дерматита по схеме последовательного применения умеренных доз синего (длина волны 400 нм) и красного (длина волны 660 нм) света [1].

В тяжелых случаях показан системный изотретиноин, который назначают в небольших дозах (0,2–0,3 мг/кг массы тела) без подсчета суммарной кумулятивной дозы.

Обсуждение

Розацеаподобный дерматит в настоящее время встречается весьма часто. Патология может развиваться у лиц с розацеа на фоне самостоятельного бесконтрольного длительного лечения топическими глюкокортикостероидами. В такой ситуации клинические проявления двух патологических процессов накладываются друг на друга, извращают клиническую картину и начинают представлять серьезную диагностическую проблему для специалиста.

Ключевым аспектом диагностики розацеаподобного дерматита на фоне розацеа является анамнез. Именно факт бесконтрольного применения топических глюкокортикостероидов для уменьшения выраженности неприятных субъективных ощущений, центрофациальной эритемы и других клинических проявлений розацеа представляется наиболее значимым для постановки диагноза розацеаподобного дерматита.

Лечение пациентов с сочетанной патологией затруднено в связи со сложностью одновременного отказа от применения топических глюкокортикостероидов. Используя тактику *step-down* терапии, специалисты могут постепенно преодолеть зависимость кожи от регулярного нанесения препаратов данной группы.

В последующем для устранения симптомов розацеаподобного дерматита целесообразно переключение на топический пимекролимус, препараты азелаиновой кислоты или метронидазола. Однако это может сопровождаться нежелательными явлениями в виде раздражения кожи либо недостаточным терапевтическим ответом.

В такой клинической ситуации в качестве терапии *off-label* возможно применять препарат цинка пиритиона активированного, обладающий антимикробным, противогрибковым и противовоспалительным действием. К достоинствам данного топического средства относится его способность уменьшать потребность кожи в топических глюкокортикостероидах, что в данной клинической ситуации представляется особенно ценным.

В тяжелых случаях сочетанной патологии терапия может быть усилена применением небольших доз системного изотретиноина.

После купирования симптомов розацеаподобного дерматита важно переключиться на терапию основного заболевания — розацеа, которое явилось причиной нерационального самостоятельного применения топических глюкокортикостероидов пациентом. Важно также объяснить пациенту с розацеа целесообразность отказа от применения топических глюкокортикостероидов и подобрать рациональные средства ухода за кожей, что позволит предотвратить возможность рецидива розацеаподобного дерматита.

Заключение

Розацеаподобный дерматит развивается у пациентов, страдающих розацеа, на фоне нерационального

бесконтрольного использования топических глюкокортикостероидов или косметических средств. Клиническая картина розацеаподобного дерматита, возникшего на фоне розацеа, складывается из симптомов, характерных для обеих патологий, что затрудняет диагностику. Тактика ведения пациентов с сочетанной патологией в первую очередь предполагает устранение симптомов розацеаподобного дерматита, доминирующего в клинической картине. После устранения симптомов последнего специалисту целесообразно переключиться на лечение розацеа и подобрать рациональные средства ухода. Цинка пиритион активированный, обладающий антимикробными, противогрибковыми и противовоспалительными свойствами, может рассматриваться в качестве топического средства для устранения симптомов розацеаподобного дерматита. ■

Литература/References

- Lipozenčić J, Hadžavdić SL. Perioral dermatitis. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):125–30. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.034
- Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М.: Фармтек; 2021. С. 400 [Samstov AV, Araviyskaya EA. Akne i rozacea (Acne and rosacea). Moscow: Farmtec; 2021. P. 400 (In Russ.)]
- Odom R, Dahl M, Dover J, Draelos Z, Drake L, Macsai M, et al. Standard management options for rosacea, part 1: overview and broad spectrum of care. *Cutis*. 2009;84(1):43–47.
- Palatsi R, Kelhala HL, Hägg P. [New insights in the pathogenesis and treatment of rosacea]. *Duodecim*. 2012;128(22):2327–2335.
- Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):688–697. doi: 10.1038/jid.2010.351
- Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011;15(1):2–11. doi: 10.1038/jidsymp.2011.7
- Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N, Fluhr JW. Acute irritant threshold correlates with barrier function, skin hydration and contact hypersensitivity in atopic dermatitis and rosacea. *Exp Dermatol*. 2013;22(11):752–753. doi: 10.1111/exd.12251
- Meyer-Hoffert U, Schröder JM. Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011;15(1):16–23. doi: 10.1038/jidsymp.2011.2
- Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N, Fluhr JW. Acute irritant threshold correlates with barrier function, skin hydration and contact hypersensitivity in atopic dermatitis and rosacea. *Exp Dermatol*. 2013;22(11):752–753. doi: 10.1111/exd.12251
- Voegeli R, Rawlings AV, Doppler S, Schreier T. Increased basal transepidermal water loss leads to elevation of some but not all stratum corneum serine proteases. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30(6):435–442. doi: 10.1111/j.1468-2494.2008.00472.x
- Bradford LG, Montes LF. Perioral dermatitis and *Candida albicans*. *Arch Dermatol*. 1972;105(6):892–895.
- Takiwaki H, Tsuda H, Arase S, Takeichi H. Differences between intrafollicular microorganism profiles in perioral and seborrheic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(5):531–534. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01349.x
- Dolenc-Voljc M, Pohar M, Lunder T. Density of *Demodex folliculorum* in perioral dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(3):211–225. doi: 10.1080/00015550510030069
- Spirov G, Berova N, Vassilev D. Effect of oral inhibitors of ovulation in treatment of rosacea and dermatitis perioralis in women. *Australas J Dermatol*. 1971;12:145–154.
- Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
- Адаскевич В.П. Перiorальный дерматит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Дерматология*. 2008;1:17–20 [Adaskevich VP. Perioral dermatitis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Dermatologija*. 2008;(1):17–20 (In Russ.)]
- Oppel T, Pavicic T, Kamann S, Bräutigam M, Wollenberg A. Pimecrolimus cream (1 %) efficacy in perioral dermatitis — results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(9):1175–1180. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02191.x
- Schwarz T, Kreiselmaier I, Bieber T, Thaci D, Simon JC, Meurer M, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of 1% pimecrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(1):34–40. doi: 10.1016/j.jaad.2008.03.043
- Rodríguez-Martín M, Sáez-Rodríguez M, Carnerero-Rodríguez A, Rodríguez-García F, Cabrera de Paz R, Sidro-Sarto M, et al. Treatment of perioral dermatitis with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):529–530. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.011
- Jansen T. Azelaic acid as a new treatment for perioral dermatitis: results from an open study. *Br J Dermatol*. 2004;151(4):933–934. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06202.x
- Jansen T, Grabbe S. Perioral dermatitis in childhood — Clinical features, etiopathogenesis and treatment with special reference to own experiences with the use of 20% azelaic acid cream. *Aktuelle Dermatologie*. 2007;33:180–183.
- Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2009;85(5):35–42 [Kubanov AA, Petrovsky FI. Activated zinc pyrithione (Skin cap). Mechanisms of action. Clinical application. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2009;85(5):35–42 (In Russ.)]
- Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С., Сукманская Е.О., Смирнова М.О., Решетникова И.Д., и др. Пиритион цинк (скин-кап) в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Российский аллергологический*

журнал. 2007;4(2):75–81 [Fassakhov RS, Pampura AN, Korostovtsev DS, Sukmanskaja EO, Smirnova MO, Reshetnikova ID, et al. Zinc pyrithione (SkinCap) in the treatment of atopic dermatitis in children (according to the results of the Russian multicenter study CADET). Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal. 2007;4(2):75–81 (In Russ.)]

24. Park M, Cho YJ, Lee YW, Jung WH. Understanding the Mechanism of Action of the Anti-Dandruff Agent Zinc Pyrithione against *Malassezia restricta*. Sci Rep. 2018;8(1):12086. doi: 10.1038/s41598-018-30588-2

25. Мокроносова М.А., Глушакова А.М., Голышева Е.В. Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата Скин-кап: антимикотическая активность цинка пиритиона. Клиническая дерматология и венерология. 2008;6(5):69–72 [Mokronosova MA, Glushakova AM, Golysheva EV. Evidence of lack of withdrawal syndrom of pyrithione zinc: antimycotic activity of pyrithione zinc. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2008;6(5):69–72 (In Russ.)]

Участие авторов: авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — А.Л. Бакулев, М.В. Бакулева.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study, collection and processing of material, text writing, editing — Andrey L. Bakulev; Maria V. Bakuleva.

Информация об авторах

***Бакулев Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Бакулева Мария Валерьевна — врач-косметолог, дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4505-4945>; eLibrary SPIN: 4834-5800; e-mail: mahutata@mail.ru

Information about the authors

Andrey L. Bakulev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 19 bldg 1A Marshala Timoshenko street, 121359, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Maria V. Bakuleva — Cosmetologist, Dermatovenereologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4505-4945>; eLibrary SPIN: 4834-5800; e-mail: mahutata@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 04.10.2022

Принята к публикации: 25.11.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 04.10.2022

Accepted: 25.11.2022

Published: 15.12.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1355>

Пациент с дисплазией соединительной ткани на приеме у косметолога: особенности диагностики и тактики ведения

© Борзых О.Б.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

На прием к врачу-косметологу и дерматологу достаточно часто обращаются пациенты с различными проявлениями инволюционных изменений кожи. Среди таких пациентов можно выделить группу, у которых имеется преждевременное старение, точнее, более выраженные признаки старения лица, в сравнении со сверстниками. Именно в этой группе часто встречаются пациенты с дисплазией соединительной ткани.

В данном клиническом случае представлен пример пациентки, имеющей дисплазию соединительной ткани с полиорганными нарушениями и кожными проявлениями дисплазии. Обсуждается тактика ведения таких пациентов, особенности диагностики и возможные ошибки при ведении пациентов с дисплазией соединительной ткани. Особое внимание необходимо уделить совместному ведению таких пациентов с врачами других специальностей соответственно вовлеченным системам органов и рекомендациям пациентам с дисплазией соединительной ткани относительно образа жизни.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; коррекция инволюционных изменений кожи; биоревитализация

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

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

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

Для цитирования: Борзых О.Б. Пациент с дисплазией соединительной ткани на приеме у косметолога: особенности диагностики и тактики ведения. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):107–112. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1355>



A patient with connective tissue dysplasia at a cosmetologist's appointment: features of diagnosis and management

© Olga B. Borzykh

Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
Partizan Zheleznyak str., 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia

Patients with various manifestations of involutinal skin changes often come to an appointment with a cosmetologist and a dermatologist. Among such patients, a group can be distinguished who have premature aging, or rather more pronounced signs of facial aging, in comparison with their peers. Connective tissue dysplasia are often found in this group of patients.

An example of a patient with connective tissue dysplasia, with multiple organ disorders, with skin manifestations of dysplasia is presented. Tactics of managing such patients, diagnostic features and possible errors in the management of patients with connective tissue dysplasia are analyzed. Particular attention should be paid to the joint management of such patients with doctors of other specialties, respectively, the organ systems involved and recommendations for patients with connective tissue dysplasia regarding lifestyle.

Keywords: connective tissue dysplasia; correction of involutinal skin changes; skin rejuvenation

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

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

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

For citation: Borzykh OB. A patient with connective tissue dysplasia at a cosmetologist's appointment: features of diagnosis and management. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(6):107–112. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1355>



Актуальность

Тема дисплазий соединительной ткани (ДСТ) в настоящее время достаточно широко освещается на различных конференциях и в научной литературе [1, 2]. И если еще 5–10 лет назад ДСТ в большей степени обсуждалась врачами-ортопедами, хирургами, терапевтами, кардиологами и акушерами-гинекологами, то в настоящее время данным вопросом заинтересовались врачи-дерматологи и косметологи [3]. Интерес врачей-дерматологов и косметологов связан с кожными проявлениями у данных пациентов. Кожные проявления характеризуются склонностью пациентов к гипертрофическим или атрофическим рубцам, ранним появлением морщин, складок, снижением тонуса кожи, образованием кровоподтеков даже при незначительных и незаметных травмах [4]. Кроме того, у пациентов с ДСТ отмечается неоднозначность ответа кожи на обычные эстетические методы коррекции, а также для них могут быть характерны тревожно-депрессивные расстройства [5]. Все это ухудшает результаты эстетической коррекции лица.

В настоящее время наиболее изученными являются наследственные ДСТ, являющиеся моногенными заболеваниями, на развитие которых практически не оказывают влияние внешние факторы. Но распространенность наследственных ДСТ сравнительно низкая (1:10000–1:15000), а патология других органов (кроме кожи) инвалидизирующая, поэтому врачи-дерматологи и косметологи крайне редко могут встретиться с данными пациентами [6]. Более высокую распространенность (1:5) имеют ДСТ, обусловленные мультифакториальной этиологией, то есть в развитии которых участвуют разные внешние и внутренние факторы [7]. В этом случае для развития патологии соединительной ткани, кроме генетических факторов, необходимо влияние внешних факторов. Такие ДСТ имеют, как правило, более легкое течение. Манифестация клинических проявлений различных синдромов может быть как в раннем, так и в более позднем возрасте. Поэтому в некоторых случаях диагностировать впервые ДСТ могут именно врачи-косметологи и дерматологи у пациентов, пришедших на эстетическую коррекцию. Все это говорит о чрезвычайной важности умения выявить признаки патологии соединительной ткани, диагностировать ДСТ, определить дальнейшую персонализированную тактику эстетической коррекции и, что не менее важно, вовремя направить на консультацию к другим специалистам [8].

Описание случая

На прием обратилась пациентка 40 лет с жалобами на усталый вид лица, углубление носогубных складок, появление морщин в области межбровья и лба (рис. 1).

Из анамнеза: посещает косметолога нерегулярно, с 36 лет, была проведена биоревитализация (без клинического результата, по мнению пациентки), контурная пластика области носогубных складок и слезной борозды препаратами на основе гиалуроновой кислоты. После коррекции носогубных складок, по мнению пациентки, у нее усилилось нависание валика тканей над носогубной складкой; после коррекции слезной борозды появились валики в подглазничной области с синеватым оттенком («эффект Тиндаля»). В аллергологическом анамнезе: аллергическая реакция по типу крапивницы на антибиотики пенициллинового ряда.



Рис. 1. Пациентка 40 лет с жалобами на усталый вид лица, углубление носогубных складок, появление морщин в области межбровья и лба
Fig. 1. Patient, 40 years old, complaining of a tired appearance of the face, nasolabial folds, eyebrows and forehead wrinkles

В соматическом анамнезе: у пациентки имеется пролапс митрального клапана, грыжи межпозвоночных дисков, сколиоз 2-й степени. В семейном анамнезе: без особенностей, кожной патологии, патологии соединительной ткани не зарегистрировано.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Пациентка астенического телосложения, имеется дефицит объема в области подбородка, а также невыраженный дефицит мягких тканей в области средней трети лица.

Кожа бледно-розового цвета, с синюшным оттенком в подглазничной области, с небольшими очагами гиперпигментации в средней трети лица и области лба. При пальпации отмечен резко сниженный тургор кожи (атония кожи), при ротационно-компрессионном тесте — смещение тканей при слабом давлении с множеством мелких морщин, тест на эластичность кожи нижнего века (щипковый тест) — расправление складки с задержкой в 2–3 секунды, большое количество расширенных пор. При оценке выраженности морщин по фотографическим шкалам (Merz, scale) [9]: морщины лба — 1-й степени, морщины межбровья — 2-й степени, положение бровей — 3-й степени, слезная борозда — 3-й степени, средне-щечная борозда — 2-й степени, носогубные складки — 2-й степени, морщины марионетки — 1-й степени. Также имеется умеренное нависание верхнего века, умеренная слезная борозда (с валиком из предыдущего препарата), умеренные изменения области шеи (дряблость кожи и горизонтальные морщины).

Обращает на себя внимание несоответствие ее возраста и степени выраженности возрастных изменений кожи лица. Дополнительно пациентка была исследована на признаки дисплазии соединительной ткани. Подробно о диагностике и ведении пациентов с дисплазией соединительной ткани мы уже писали в предыдущей статье «Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога».

Особенности диагностики и ведения пациентов», на примере этого клинического случая разберем практические аспекты, касающиеся конкретной пациентки.

При оценке признаков дисплазии соединительной ткани в клинической практике мы используем анкетирование пациентов, данные осмотра и опроса. Для постановки диагноза используются признаки по M.J. Glesby и Л.Н. Аббакумовой (диагноз дисплазии соединительной ткани устанавливается при наличии 3 и более критериев) [13].

По данным осмотра: растяжимость кожи над латеральным краем ключицы 2 см, атоничная, морщинистая кожа. Из признаков-фенов по фенотипической карте M.J. Glesby (1989) — астенический тип конституции (индекс Варге 1,536), сколиоз, повышенная растяжимость кожи, множественные пигментные пятна на коже, арахнодактилия (положительный симптом «большого пальца») — всего 5 признаков. Из признаков ДСТ и малых аномалий развития по оценочной таблице Л.Н. Аббакумовой (2008) — астенический тип конституции, сколиоз, повышенная растяжимость кожи, множественные пигментные пятна на коже — всего 4 признака. Кроме того, из соматического анамнеза известно, что пациентка имеет пролапс митрального клапана и грыжи межпозвоночных дисков, что также является клиническими проявлениями ДСТ.

При ДСТ может быть также нарушение нервной системы и расстройства психики и поведения [5]. Пациентка была анкетирована по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), которая показала уровень тревоги 15 баллов (клинически выраженная тревога), уровень депрессии 10 баллов (субклинически выраженная депрессия).

Диагноз: старческая атрофия кожи (L 57.4). Дисплазия соединительной ткани с кожными, сердечно-сосудистыми, костно-суставными проявлениями.

Тактика ведения: диагноз ДСТ предполагает минимизацию агрессивного воздействия на кожу пациента. По нашему клиническому опыту пациенты с ДСТ, имеющие кожные проявления дисплазии, имеют низкий ответ на инъекционное введение нативной ГК в качестве биоревитализанта. Это подтверждается косметологическим анамнезом пациентки (отсутствие клинического результата после проведенной биоревитализации). Учитывая особенности косметологического анамнеза, наличие нежелательного явления от контурной пластики носогубных складок (усиление нависания валика над носогубной складкой) и слезной борозды (образование валика и «эффекта Тиндаля» в месте введения препарата), было решено провести следующие этапы коррекции:

- 1. Удаление ранее введенного филлера на основе гиалуроновой кислоты из области слезной борозды (Лонгидаза 1000 ЕД).
- 2. Биоревитализация комплексным препаратом на основе гиалуроновой кислоты, аминокислот, витаминов и антиоксидантов. Было проведено 3 процедуры (папульной техникой) с интервалом 2 недели.
- 3. Восполнение потерянного объема в области средне-щечной борозды филлером на основе гиалуроновой кислоты со средними показателями вязкости и эластичности.

Выбор препарата для контурной пластики со средними показателями вязкости и эластичности был сде-

лан, исходя из нашего клинического опыта, который показывает, что препараты с высокой вязкостью и эластичностью могут давать эффект неестественности при резко сниженном тургоре кожи в сочетании с небольшой толщиной мягких тканей лица.

Результаты: по результатам проведенного лечения пациентка получила частично удовлетворительный результат. По шкале глобального эстетического улучшения Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) результат оценен в 2 балла — «очень хорошее улучшение» (отмечено улучшение внешности, но не полностью удовлетворительное). Пациентка отметила улучшение цвета лица, увлажнения кожи, мягкость текстуры кожи, повышение тонуса кожи и уменьшение выраженности мелких морщин. В области носогубной складки уменьшилось нависание тканей. Неудовлетворительный результат в области слезной борозды, где на месте валиков появился дефицит тканей.

При осмотре пациентки можно отметить улучшение текстуры кожи (повышение гладкости), улучшение цвета и сияния кожи, уменьшение количества мелких морщин и пор, повышение тургора кожи, гармонизацию области средней трети лица (средне-щечная борозда и носогубная складка) (рис. 2).

По данным ультразвуковой визуализации толщина кожи (эпидермис и дерма) в области средней и нижней трети лица увеличилась на 33–67% (таблица).

В целом получен удовлетворительный результат лечения, в настоящее время решается вопрос о тактике коррекции подглазничной области. Планируется проведение инъекционного коллагена с целью уплотнения кожи в подглазничной области, с возможным дополнительным введением коллагенового наполнителя в область слезной борозды (по нашему клиническому опыту такие наполнители имеют иные от гиалуроновых наполнителей физические характеристики и не преломляют свет при очень тонкой коже).

Пациентке даны рекомендации по образу жизни для пациентов с дисплазией соединительной ткани, также рекомендовано наблюдение кардиолога, невролога.



Рис. 2. Пациентка 40 лет после курса эстетической коррекции
Fig. 2. Patient, 40 years old, after a course of aesthetic correction

Таблица. Динамика толщины кожи в области средней и нижней трети лица по данным ультразвукового сканирования
Table. Changes of skin thickness in the middle and lower third of the face according to ultrasound scanning

Толщина кожи (эпидермис и дерма)	Слева, до процедуры, мм	Слева, после процедуры, мм	Справа, до процедуры, мм	Справа, после процедуры, мм
В области средней трети лица	1,7	2,8	1,8	3,0
В области нижней трети лица	1,5	2,0	1,7	2,3

Обсуждение

В описанном клиническом случае представлена примерная тактика ведения пациента с дисплазией соединительной ткани. В настоящее время диагноз ДСТ устанавливается только на основании совокупности клинических проявлений различных синдромов [11, 12]. Из кожных проявлений особое внимание уделяется гиперрастяжимости кожи, выраженному снижению тургора кожи, склонности к кровоподтекам даже при незначительных травмах, наличию гипертрофических или широких атрофических рубцов.

По нашему клиническому опыту таким пациентам нужен индивидуальный подход, так как они, как правило, хуже (слабее) отвечают на биоревитализанты, склонны к фиброзу после проведения поверхностных инъекций филлеров на основе гиалуроновой кислоты, часто могут быть неестественные результаты коррекции после восполнения объема средней трети лица и подглазничных борозд [4]. Персонализированный подход к ведению пациентов необходим всегда, но в случае пациента с дисплазией соединительной ткани такой подход снижает риск побочных эффектов и осложнений после эстетических процедур [14]. Поэтому каждое назначение должно быть обдумано и оценено с точки зрения риска и пользы. К сожалению, в настоящее время практически отсутствуют источники литературы

с описанием комплексной тактики ведения пациентов, включающей различные аппаратные, инъекционные и неинвазивные методы коррекции. Официальные рекомендации по ведению пациентов с ДСТ, имеющих кожные проявления, включают лишь проведение массажа, микротокового воздействия, внутривенные инъекции гиалуроновой кислоты с аминокислотами, витамином С, глутатионом или янтарной кислотой, а также назначение витамина D перед оперативным вмешательством [8].

Заключение

Приведен пример ярко выраженных проявлений дисплазии соединительной ткани. Однако на приеме мы гораздо чаще встречаемся с менее выраженными клиническими проявлениями. Именно поэтому врачам косметологам и дерматологам важно знать и понимать хотя бы самые основные клинические проявления, которые могут расцениваться как ДСТ. Особое внимание необходимо уделять пациентам, у которых степень выраженности признаков старения кожи не соответствует календарному возрасту (при отсутствии других причин: внешних факторов, гормональных и т. д.) [10]. Пациентов с впервые выявленными признаками ДСТ необходимо также направлять к другим специалистам для консультации и наблюдения. ■

Литература/References

1. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф., Бочкарев Ю.М. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-дерматолога и косметолога: Учебно-методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Екатеринбург: УГМА, 2012 [Lyakhovetsky BI, Glazkova LK, Peretolchina TF, Bochkarov YuM. Displazii soedinitel'noy tkani v praktike vracha-dermatologa i kosmetologa: Uchebno-metodicheskoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachey (Connective tissue dysplasia in the practice of a dermatologist and cosmetologist: An educational and methodological guide for the system of postgraduate professional education of doctors). Yekaterinburg: "UGMA", 2012 (In Russ.)]
2. Arseni L, Lombardi A, Orioli D. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1407 doi: 10.3390/ijms19051407
3. Демидов Р.О., Лапшина С.А., Якупова С.П., Мухина Р.Г. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению. *Инновационные технологии в медицине*. 2015;2(89):37–40 [Demidov RO, Lapshina SA, Yakupova SP, Mukhina RG. Connective tissue dysplasia: current approaches to the

clinic, diagnosis and treatment. *Innovacionnye tehnologii v medicine*. 2015;2(89):37–40 (In Russ.)]

4. Кононова Н.Ю., Чернышева Т.Е., Стяжкина С.Н. Является ли дисплазия соединительной ткани предиктором преждевременного старения? (результаты 5-летнего мониторинга). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2.2):326–330 [Kononova NYu, Chernysheva TE, Styazhkina SN. Is connective tissue dysplasia a predictor of premature aging? (results of 5-year monitoring). *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical News of North Caucasus. 2016;11(2.2):326–330 (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2016.11068

5. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Иванова И.Л. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Архив внутренней медицины*. 2015;5(3.23):23–26 [Kononova NYu, Chernysheva TE, Ivanova IL. Analiz pokazatelej kachestva zhizni u pacientov s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noy tkani (Analysis of quality of life indicators in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Archive of Internal Medicine*). *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. Archive of internal medicine. 2015;5(3.23):23–26 (In Russ.)]

6. Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Lavallee M, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn.* 2021;250(3):318–344. doi: 10.1002/dvdy.220

7. Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани. Клиническая и экспериментальная хирургия Журнал им. акад. Б.В. Петровского. 2015;2:5–17 [Rumyantseva VA, Zaklyazminskaya EV. Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasia *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2015;2:5–17 (In Russ.)]

8. Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1):137–209 [Martynov AI, Nechaeva GI. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical news of the North Caucasus.* 2018;13(1):137–209 (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2018.13037

9. Carruthers A, Carruthers J. A validated facial grading scale: the future of facial ageing measurement tools? *J Cosmet Laser Ther.* 2010;12(5):235–241. doi: 10.3109/14764172.2010.514920

10. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Загртдинова Р.М. Оценка биологического возраста и темпа старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2017;7(4):287–291 [Kononova NYu, Chernyshova TE, Zagrtidinova RM. Estimation biological age and rate aging at patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Arkhiv vnutrenney meditsiny. Archive of internal medicine.* 2017;7(4):287–291 (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291 65

11. Борзых О.Б., Петрова М.М., Карпова Е.И., Шнайдер Н.А. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерма-

толога. Особенности диагностики и ведения пациентов. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):19–32 [Borzykh OB, Petrova MM, Karpova EI, Schnayder NA. Connective tissue dysplasia in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2022;98(1):19–32 (In Russ.)] doi:10.25208/vdv1232

12. Чемоданов В.В., Сесорова И.С., Шниткова Е.В., Краснова Е.Е., Лазоренко Т.В., Лигова И.Н. Анкетирование индивидов в выявлении дисплазии соединительной ткани. Современные проблемы науки и образования. 2015;2–1 Доступно: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18829> (03.03.2021) [Chemodanov VV, Sesorova IS, Shnitkova EV, Krasnova EE, Lazorenko TV, Ligova IN. Anketirovanie individov v vyjavlenii displazii soedinitel'noj tkani (Questionnaire survey of individuals in the detection of connective tissue dysplasia). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;2–1 (In Russ.)] Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18829> (03.03.2021)

13. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум, 2016 [Yakovlev VM, Nechaeva GI, Martynov AI, Viktorova IA. *Displaziya soedinitel'noy tkani v praktike vrachey pervichnogo zvena zdravookhraneniya: Rukovodstvo dlya vrachey (Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians: a guide for physicians).* Moscow: KST Interforum, 2016 (In Russ.)]

14. Борзых О.Б., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Проблемы внедрения персонализированной медицины во врачебной косметологии в России. Сибирское медицинское обозрение. 2021;128(2):12–22 [Borzykh OB, Petrova MM, Shnayder NA, Nasyrova RF. Problems of introducing of personalized medicine in medical cosmetology in Russia. *Siberian Medical Review.* 2021;128(2):12–22 (In Russ.)] doi:10.20333/2500136-2021-2-12-22

Информация об авторе

Борзых Ольга Борисовна — к.м.н.; адрес: 660022, г. Красноярск, Россия, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; eLibrary SPIN: 3822-8576; e-mail: kurumchina@mail.ru

Information about the author

Olga B. Borzykh — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 1 Partizana Zheleznyaka street, 660022, Krasnoyarsk, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; eLibrary SPIN: 3822-8576; e-mail: kurumchina@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 04.08.2022

Принята к публикации: 13.09.2022

Дата публикации: 15.12.2022

Submitted: 04.08.2022

Accepted: 13.09.2022

Published: 15.12.2022