

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 99, 2023, № 2
Vol. 99, 2023, No. 2

www.vestnikdv.ru/jour





ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

План научно-практических мероприятий РОДВК на 2023 год

Утвержден решением 23-й Конференции РОДВК 20 сентября 2022 года.
Протокол Конференции РОДВК № 23 от 20.09.2022 г.



ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ
ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА
РОССИИ



17 февраля / г. Тула

Конференция дерматовенерологов и косметологов Тульской области.

Организуется Тульским региональным отделением РОДВК



10 марта / г. Самара

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.

Организуется Самарским региональным отделением РОДВК



7 апреля / г. Владикавказ

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа.

Организуется Северо-Осетинским региональным отделением РОДВК



21 апреля / г. Воронеж

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.

Организуется Воронежским региональным отделением РОДВК



12 мая / г. Москва

XXXX Научно-практическая конференция «Рахмановские чтения» с международным участием.

Организуется Московским региональным отделением РОДВК



25–26 мая / г. Саратов

X Научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».

Организуется Саратовским региональным отделением РОДВК



15–16 июня / г. Волгоград

X Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа.

Организуется Волгоградским региональным отделением РОДВК



8 сентября / г. Пенза

Конференция дерматовенерологов и косметологов Пензенской области.

Организуется Пензенским региональным отделением РОДВК



19–22 сентября / г. Москва

XXIII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов



29 сентября / г. Севастополь

IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.

Организуется региональными отделениями РОДВК г. Севастополь и Республики Крым



12–13 октября / г. Новосибирск

XIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.

Организуется Новосибирским региональным отделением РОДВК



26–28 октября / г. Санкт-Петербург

XVII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».

Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением РОДВК



23–24 ноября / г. Казань

XIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа.

Организуется региональным отделением РОДВК Республики Татарстан

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 99, № 2, 2023

УЧРЕДИТЕЛИ



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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году

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

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

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, 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, Москва, ул. Восьмого Марта 4-я, д. 6а
Тел.: +7 (495) 787-52-26

Тираж 4600 экз

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»
Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, 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. 99, No. 2, 2023

FOUNDERS



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

3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia
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: 6a 4th street 8 March, 125167 Moscow, Russia
Tel: +7 (495) 787-52-2

Run: 4600 copies

Printed by "RIMMINI"
Address: 7a Krasnozvezdnaya street, 603104 Nizhny Novgorod, Russia

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 (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint 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 (Saint Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint 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 (Saint 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.) (Saint 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

АНДРЕЕВ Д.А., ЗАВЬЯЛОВ А.А.
Итоги значимых клинических разработок в области нео / адьювантной медикаментозной терапии резектабельной меланомы: ежегодный конгресс ASCO — июнь 2022

АЛЬБАНОВА В.И., ПЕТРОВА С.Ю.
Возможности применения ретинола пальмитата в системном лечении генерализованных наследственных нарушений кератинизации

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

САМЦОВ А.В., ПАТРУШЕВ А.В., ЧЕПУШТАНОВА К.О., БОГДАНОВА Т.В., АЛЕКСЕЕВ А.Ю., БОГОМОЛОВА Т.С., ВАСИЛЬЕВА Н.В.
Проспективное открытое исследование антифунгальной активности наружных форм активированного цинка пиритиона при лечении *Malassezia*-ассоциированных кожных заболеваний

БАЗАЕВ В.Т., ЦАРУЕВА М.С., ДЖАВАЕВА Д.Г.
Случай сочетания тяжелого течения атопического дерматита, дерматогенной катаракты и глаукомы

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ГАЙДИНА Т.А., ДВОРНИКОВ А.С., ПАЦАП О.И., ТАИРОВА Р.Т., ЛАНГЕ Д.А.
Первично множественные злокачественные опухоли кожи: меланома и базальноклеточный рак

ПРОЖЕРИН С.В., ПОДЫМОВА А.С.
Отсроченная позитивация серологических реакций при вторичном сифилисе на фоне тяжелой ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ОЛИСОВА О.Ю., ТЕПЛЮК Н.П., ГРАБОВСКАЯ О.В., КУСРАЕВА Д.Т., КАЮМОВА Л.Н., БОБКОВА А.Е., ВАРШАВСКИЙ В.А., КОМЛЕВА Л.Ф., ПЕТРЕНКО Е.В., БОБРОВА К.Ю.
Гангренозная пиодермия, имитирующая гранулематоз с полиангиитом: клинический случай и обзор литературы

СЕДОВА Т.Г., ЕЛЬКИН В.Д.
Гигантский нодулярный базальноклеточный рак кожи

НЕКРОЛОГ

НИНА ПЕТРОВНА ТОРОПОВА

REVIEW

10 DMITRY A. ANDREEV, ALEKSANDR A. ZAVYALOV
Highlighted advances in neo/adjuvant drug therapy for resectable melanoma: ASCO Annual Meeting — June 2022

18 VERA I. ALBANOVA, STANISLAVA YU. PETROVA
The possibilities of using retinol palmitate in the systemic treatment of generalized hereditary keratinization disorders

ORIGINAL STUDIES

29 ALEXEY V. SAMTSOV, ALEXANDR V. PATRUSHEV, KSENIYA O. CHEPUSHTANOVA, TATIYANA V. BOGDANOVA, ANDREY YU. ALEKSEEV, TATIYANA S. BOGOMOLOVA, NATALIYA V. VASILYEVA
A prospective open-label study of the antifungal activity of external forms of activated zinc pyrithione in the treatment of *Malassezia*-associated skin diseases

42 VITALY T. BAZAEV, MADINA S. TSARUEVA, DIANA G. DZHAVAЕVA
A case of combination of severe atopic dermatitis, dermatogenic cataract and glaucoma

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

48 TATIANA A. GAYDINA, ANTON S. DVORNIKOV, OLGA I. PATSAP, RAISA T. TAIROVA, DMITRIY A. LANGE
Primary multiple malignant skin tumors: melanoma and basal cell carcinoma

63 SERGEY V. PROZHERIN, ANZHELIKA S. PODYMOVA
Delayed positivity of serological reactions in secondary syphilis against the background of severe HIV-induced immunosuppression

CLINICAL CASE REPORTS

70 OLGA YU. OLISOVA, NATALIA P. TEPLYUK, OLGA V. GRABOVSKAYA, DIANA T. KUSRAEVA, LYAILYA N. KAYUMOVA, ANNA E. BOBKOVA, VLADIMIR A. VARSHAVSKY, LYUDMILA F. KOMLEVA, EKATERINA V. PETRENKO, KSENIYA YU. BOBROVA
Pyoderma gangrenosum mimicking granulomatosis with polyangiitis: case report and review of the literature

80 TATIANA G. SEDOVA, VLADIMIR D. ELKIN
Giant nodular basal cell skin cancer

OBITUARY

87 NINA PETROVNA TOROPOVA



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

II полугодие 2023 года

Подписку на журнал
можно оформить через агентства:

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

<https://doi.org/10.25208/vdv1382>

Итоги значимых клинических разработок в области нео / адьювантной медикаментозной терапии резектабельной меланомы: ежегодный конгресс ASCO — июнь 2022

© Андреев Д.А.¹, Завьялов А.А.^{1,2*}

¹ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

В структуре заболеваемости опухолями кожи на меланому приходится сравнительно меньшая процентная доля, но при этом заболевании очень высок риск наступления неблагоприятного исхода. Изучение инновационных клинических разработок по лекарственной терапии резектабельной меланомы, представленных на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии — июнь 2022, является актуальным.

Для анализа отобраны лучшие клинические разработки по лекарственному лечению пациентов с резектабельной меланомой: 1) исследование 3-й фазы KEYNOTE-716; 2) PRADO; 3) NeoTrio; 4) SWOG 1512. Представленные разработки выявляют перспективные алгоритмы медикаментозной терапии меланомы.

Применение новой иммунотерапии с различными мишенями воздействия существенно улучшает патоморфологический ответ, а также уменьшает риск развития тяжелых нежелательных явлений (НЯ), ассоциированных с этапами лекарственного лечения.

Ключевые слова: меланома; иммунотерапия; таргетная терапия

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: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Итоги значимых клинических разработок в области нео / адьювантной медикаментозной терапии резектабельной меланомы: ежегодный конгресс ASCO — июнь 2022. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):10–17. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1382>



Highlighted advances in neo/adjuvant drug therapy for resectable melanoma: ASCO Annual Meeting — June 2022

© Dmitry A. Andreev¹, Aleksandr A. Zavyalov^{1,2*}

¹ The Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russia

² The State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

In the structure of the incidence of skin tumors, melanoma accounts for a relatively smaller percentage, but that disease is associated with higher risk of an adverse outcome compared with many other malignancies.

The study of innovative clinical developments in drug therapy for resectable melanoma, presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting — June 2022.

The best clinical developments in drug treatment of patients with resectable melanoma were selected for analysis: 1) phase 3 study KEYNOTE-716; 2) PRADO; 3) Neo Trio; 4) SWOG 1512. The presented developments bring extremely promising results for melanoma therapy workflows.

The use of cutting-edge anti-cancer therapeutics acting on various molecular targets drastically improves the tumor response as well as straitens the appearance of treatment-related adverse events.

Keywords: melanoma; immunotherapy; targeted therapy

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

Source of funding: the manuscript was prepared and published at the expense of funding at the place of work of the authors.

For citation: Andreev DA, Zavyalov AA. Highlighted advances in neo/adjuvant drug therapy for resectable melanoma: ASCO Annual Meeting — June 2022. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(2):10–17.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1382>



Введение

В России в рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» поставлены государственные задачи, предусматривающие значительное снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных [1, 2]. Популяризация и внедрение в клиническую практику инновационных технологий лечения резектабельной меланомы полностью отвечают целям федерального проекта.

В Российской Федерации в период с 2008 по 2018 г. заболеваемость меланомой кожи выросла на 28,72% [3]. Одногодичная смертность больных меланомой, по данным за 2019 г., составляла 9,5% [4]. Инициированы интенсивные клинические разработки эффективных способов лечения меланомы, в том числе путем поиска оптимальных режимов применения (включая комбинирование) уже зарегистрированных фармакологических средств.

Опухоли кожных покровов являются наиболее распространенными видами онкологических заболеваний и чаще выявляются у людей со светлым типом кожи по классификации Фитцпатрика (1-й и 2-й фототипы). Наиболее частыми злокачественными опухолями кожи являются базальноклеточная и плоскоклеточная карциномы [5, 6]. Заболеваемость меланомой почти в 7 раз ниже, чем остальными опухолями кожи немеланомной группы в сумме. Однако исходы лечения и прогноз при меланоме по сравнению, например, с базальноклеточной и плоскоклеточной карциномами кожи оказываются гораздо менее благоприятными [6].

В июне 2022 г. состоялся ежегодный конгресс Американского научного общества клинической онкологии (ASCO), на котором были представлены результаты инновационных клинических разработок, в том числе по лекарственному лечению резектабельной меланомы [7, 8].

Целью данного научного исследования стало изучение инновационных клинических разработок по лекарственной терапии меланомы, обсуждавшихся на цифровой платформе MEDTalks.nl (Хильверсум, Нидерланды, 2022 [8]) в связи с докладом о них на ежегодном конгрессе ASCO — июнь 2022 [8].

Материалы и методы

Данное научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой медицинской плат-

формы MEDtalks.nl (Хильверсум, Нидерланды), PubMed / Medline и Google. В поисковых строках использовались словарные формы: melanoma, clinical trials, ASCO, 2022 и другие. Авторы изучали информационные ресурсы на нидерландском и английском языках по вопросам достижения лучших общих и эстетических/косметических результатов лечения меланомы [9].

Результаты

Ранняя диагностика меланомы является залогом успешного лечения. При диагностике меланомы кожи врачи часто используют правило ABCDE (рис. 1).

В практике ведения пациентов с кожной формой меланомы все более широкое применение находит системная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, которые представляют собой специфические антитела (пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб) (рис. 2). Назначение этих антител позволяет усилить иммунный ответ человека в отношении опухолевых клеток. Ингибиторные лекарственные антитела в рассматриваемом случае опосредуют свое действие через рецептор запрограммированной клеточной гибели -1 (PD-1) — пембролизумаб, ниволумаб или цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) — ипилимумаб (рис. 2) [10, 11].

На цифровой информационно-образовательной площадке MEDTalks.nl (Хильверсум, Нидерланды, 2022 [8]), предназначенной для врачей и других медицинских работников, в разделе «Онкология» активно обсуждались итоги ежегодного конгресса ASCO — июнь 2022, включавшие результаты клинических исследований наиболее инновационных схем иммунотерапии больных с резектабельной меланомой [8]: 1) исследование 3-й фазы KEYNOTE-716 [12]; 2) PRADO [13]; 3) NeoTrio [14]; 4) SWOG 1512 [15].

Клиническое исследование SWOG 1512: эффективность неoadьювантной анти-PD-1-терапии у пациентов с резектабельной десмопластической меланомой

Десмопластическая меланома — редкая злокачественная опухоль с наличием плотного фиброзного коллагенового матрикса. Развитие заболевания ассоциировано с обширным воздействием ультрафиолета, приводящего к повышению мутационной нагрузки. Назначение терапии блокаторами PD-1

ABCDE of melanoma

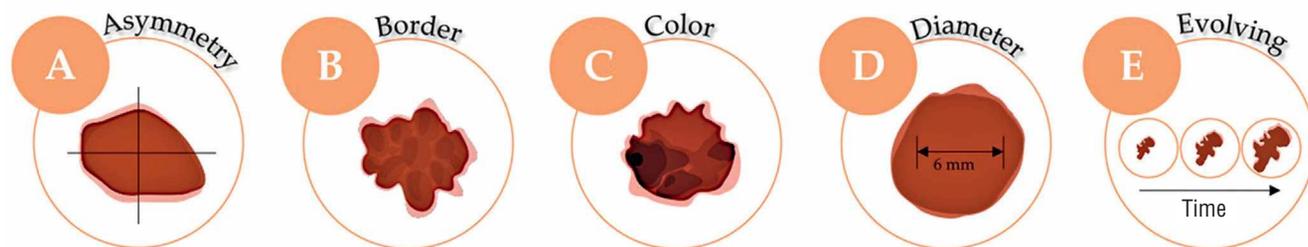


Рис. 1. Правило ABCDE, применяемое при диагностике меланомы кожи (адаптировано из: Lopes et al 2022 [9]; лицензия на распространение: the Creative Commons Attribution [CC BY] license [https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/])

Fig. 1. ABCDE rule used for diagnosis of skin melanoma (adapted from: Lopes et al 2022 [9]; distributed under the Creative Commons Attribution [CC BY] license [https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/])

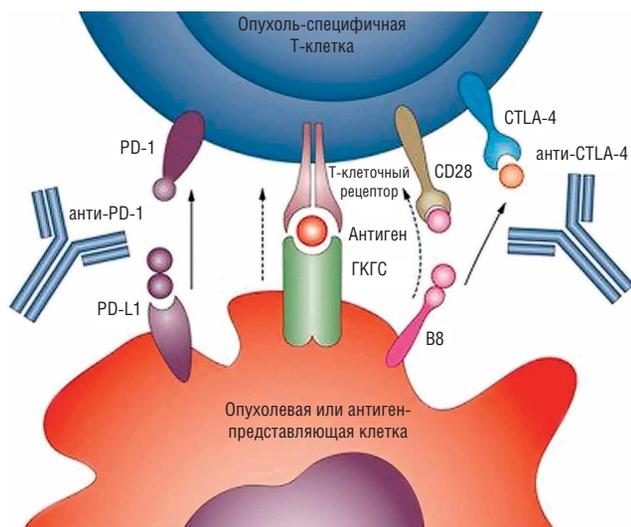


Рис. 2. Механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа; ГКГС — главный комплекс гистосовместимости (адаптировано из: McKean et al 2018 [10]; оригинал изображения заимствован из: Drake et al 2014 [11]; лицензия на распространение: attribution-noncommercial-noderivatives 4.0 international [CC BY-NC-ND 4.0]: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Значение сигнальных путей PD-1 (мишень для антител: пембролизумаб, ниволумаб) и CTLA-4 (антиген для антител — ипилимумаб) заключается в предотвращении развития избыточно сильного иммунного ответа [23]. Блокирующие лекарственные антитела действуют конкурентно и предотвращают связывание естественных лигандов с PD-1 (антитела: пембролизумаб, ниволумаб) или CTLA-4 (антитела: ипилимумаб) рецепторами. Сокращения: PD-1 — рецептор запрограммированной клеточной гибели — 1; PD-L1 — лиганд к PD-1; CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4

Fig. 2. Mechanism of action of immune checkpoint inhibitors (adapted from McKean et al 2018 [10]; original image adapted from Drake et al 2014 [11]; distributed under license: attribution-noncommercial-noderivatives 4.0 international [CC BY-NC-ND 4.0]: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). The significance of the signaling pathways PD-1 (target for antibodies: pembrolizumab, nivolumab) and CTLA-4 (antigen for antibodies — ipilimumab) is to prevent the development of an excessively strong immune response [23]. Blocking drug antibodies act competitively and prevent natural ligands from binding to PD-1 (antibodies: pembrolizumab, nivolumab) or CTLA-4 (antibodies: ipilimumab) receptors, which leads to increased antitumor immunity. Abbreviations: PD-1, programmed cell death receptor, 1; PD-L1 — ligand to PD-1; CTLA-4 — cytotoxic T-lymphocyte antigen-4

при десмопластической меланоме часто приводит к хорошим результатам (см. рис. 2) [16].

На конгрессе ASCO — июнь 2022 обсуждались результаты изучения эффективности неoadъювантной анти-PD-1-монотерапии в отношении патоморфологической регрессии, что позволяет сократить объем местного стандартного лечения (хирургическая экцизия и лучевая терапия) десмопластической меланомы [17]. Исследование подтвердило необходимость рассмотрения возможности применения анти-PD-1-терапии до операции, что может способствовать достижению лучших общих и косметологических результатов лечения (рис. 3) [15, 17].

Выживаемость без отдаленных метастазов у пациентов с меланомой IIВ и IIC стадий, получавших терапию пембролизумабом, по сравнению с плацебо в адъювантном режиме: исследование 3-й фазы KEYNOTE-716

Анализ ранних результатов двойного слепого исследования 3-й фазы KEYNOTE-716 показал, что включение пембролизумаба (по сравнению с плацебо) в адъювантную схему приводит к статистически значимому улучшению безрецидивной выживаемости у пациентов с резецированной меланомой IIВ и IIC стадий по AJCC-8. На конгрессе ASCO — июнь 2022 были представлены новые данные по выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) и безрецидивной выживаемости при более длительном периоде наблюдения [18].

В исследование включили 976 пациентов после выполнения радикальной резекции меланомы кожи и при условии отрицательных результатов биопсии сторожевых лимфатических узлов. Рандомизация проводилась 1:1 в группы: пембролизумаб 200 мг (2 мг/кг для детей) или плацебо, каждые 3 недели в течение 17 циклов (около 1 года) в первой части исследования. Терапию продолжали до развития рецидива или неприемлемой токсичности.

Пациенты, получавшие плацебо в первой части исследования, или пациенты без прогрессирования в течение 6 месяцев после завершения первой части

ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ПОЛНОГО ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ ДО ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ SWOG 1512

ЦЕЛЬ: изучение возможности достижения полной патоморфологической регрессии путем применения анти-PD-1-терапии до операции, что может способствовать уменьшению потребности в проведении объемного/травмирующего местного лечения с тяжелым косметическим дефектом

Среднее значение временного периода с 1-го дня 1-го цикла терапии до операции — 84,2 дня (интервал: 52–135) с оценкой проявления заболевания исходно и каждые 9 недель, а НЯ — каждые 3 недели

- Набрано 29 пациентов старше 18 лет
- Медиана возраста — 75 лет
- Мужчины — 79%
- Локализация очага: голова и шея — 72%
- Гистологически подтвержденная резектабельная десмопластическая меланوما (первичная, рецидив или с наличием метастазов в лимфатических узлах)
- Отсутствие предшествующей системной терапии

Единичное плечо ПЕМБРОЛИЗУМАБ 200 мг каждые 3 недели Среднее число циклов — 3,3 (интервал: 2–4)

ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА

- Полный патоморфологический ответ (с допущением, что 25% является успешным итогом исследования): — 56% (15 из 27 пациентов; 95% ДИ: 35–75%)

ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

- Частота клинического ответа: 52% (95% ДИ: 32–75%)
- Медиана общей выживаемости — не достигнута
- Оценка лекарственной безопасности: 2 смертельных исхода без ассоциации с исследуемой терапией (острая респираторная недостаточность; неизвестно); отсутствие нежелательных явлений выше 2-й степени тяжести

Рис. 3. Дизайн и результаты клинического исследования SWOG 1512 [17]

Fig. 3. Design and results of the SWOG 1512 clinical trial [17]

исследования при рецидиве имели право на получение дополнительных циклов терапии пембролизумабом 1 раз каждые три недели (вторая часть исследования). В промежуточном анализе отсечение данных проводили на 4 января 2022 г.

При медиане наблюдения 26,9 месяца (интервал 4,6–39,2) адъювантная терапия пембролизумабом приводила к значительному улучшению ВБОМ (ОР 0,64, 95% ДИ, 0,47–0,88; $P = 0,0029$; медиана не достигнута для обеих групп пациентов). ВБОМ в 24 месяца составила 88,1% по сравнению с 82,2%. По мере дальнейшего наблюдения регистрировалось постепенное снижение риска рецидива в группе пациентов, получавших лечение пембролизумабом, по сравнению с плацебо (ОР 0,64, 95% ДИ, 0,50–0,84); 24-месячный показатель безрецидивной выживаемости составил 81,2% по сравнению с 72,8%. Нежелательные явления ≥ 3 -й степени тяжести, ассоциированные с любыми причинами, регистрировались у 137 (28,4%) по сравнению с 97 (20,0%) пациентами в группах, получавших пембролизумаб и плацебо соответственно. Нежелательные явления ≥ 3 -й степени тяжести, ассоциированные с применением препаратов, наблюдались у 83 (17,2%) по сравнению с 24 (4,9%) пациентами.

Применение лекарственной терапии (исследуемой) не ассоциировалось со смертельными исходами. Имунные реакции отмечались у 182 (37,7%) по сравнению с 45 (9,3%) пациентами: чаще всего наблюдался гипотиреоз (17,2% по сравнению с 3,7%).

Таким образом, применение пембролизумаба в адъювантной схеме у пациентов после резекции меланомы на IIB и IIC стадиях (высокий риск) значительно улучшает ВБОМ, снижает риск развития рецидива, обеспечивает приемлемый профиль лекарственной безопасности [12, 18].

Данные о выживаемости в исследовании PRADO: изучение подходов к персонализированному, на основе оценки ответа, хирургическому лечению и адъювантной терапии после неoadъювантной терапии ипилимумабом и ниволумабом при резектабельной меланоме III стадии

Сокращение В раннем исследовании OpACIN-нео было показано, что комбинированная схема, включающая 2 цикла лечения ипилимумабом (1 мг/кг) + ниволумабом (3 мг/кг) [I1N3] в неoadъювантном режиме, является достаточно благоприятной в отношении частоты патоморфологического ответа (77%) и частоты развития НЯ 3–4-й степени тяжести (20%) [13, 19].

В исследовании PRADO изучалась возможность безопасного отказа от диссекции лимфатических узлов у пациентов с большим патоморфологическим ответом ($\leq 10\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) по оценкам маркерного ЛУ (ILN; то есть ЛУ с наиболее выраженным метастатическим процессом исходно) и может ли назначение дополнительной адъювантной терапии привести к улучшению исходов у пациентов, среди которых не отмечался патоморфологический ответ в неoadъювантном режиме (терапевтическая схема выше, критерий отсутствия патоморфологического ответа: $> 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) [19].

В дизайне клинического исследования PRADO пациенты с меланомой III стадии после маркировки индексного ЛУ получали 2 цикла режима I1N3. Резекция ведущего маркерного ЛУ (с наиболее выражен-

ным очагом поражения) была запланирована на 6-й неделе. В подгруппе пациентов с выраженным патоморфологическим ответом ($\leq 10\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) на 2 цикла режима I1N3 терапевтическая диссекция ЛУ не проводилась; пациентам с частичным патоморфологическим ответом ($> 10 - \leq 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) выполнялась терапевтическая диссекция ЛУ; пациентам подгруппы без патоморфологического ответа ($> 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) выполнялась диссекция ЛУ и адъювантная терапия ниволумабом или дабрафенибом плюс траметиниб (D + T) в течение 52 недель \pm лучевая терапия.

В период с ноября 2018 г. по январь 2020 г. 99 пациентов были включены в исследование. Этим пациентам было проведено не менее 1 цикла терапии I1N3 в неoadъювантном режиме. На первичном этапе обнаруживалась 72% (95% ДИ 62–80) частота патоморфологического ответа: 60 (61%) пациентов с выраженным патоморфологическим ответом и 11 (11%) пациентов с частичным патоморфологическим ответом ($> 10 - \leq 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани).

Отказ от диссекции ЛУ у пациентов с выраженным патоморфологическим ответом приводил к значительному снижению количества хирургических осложнений и улучшению качества жизни пациентов. Показатель 2-летней выживаемости без рецидива в группе пациентов с выраженным патоморфологическим ответом, которым не выполняли диссекцию ЛУ, составил 93,3%, а частота выживаемости без отдаленных метастазов — 100%. Результаты свидетельствуют в пользу безопасности применения тактики оценки индексного ЛУ и отказа от адъювантной терапии пациентов этой подгруппы [19].

Назначение адъювантной системной терапии пациентам без патоморфологического ответа на неoadъювантную терапию ($> 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) приводило к улучшению безрецидивной выживаемости по сравнению с результатами, полученными в контрольной когорте из исследования OpACIN-нео, что обосновывает необходимость применения системного адъювантного лечения в этой подгруппе пациентов [13, 19].

Выживаемость без отдаленных метастазов в подгруппе пациентов с частичным патоморфологическим ответом составила 63,6%. Это свидетельствует в пользу целесообразности изучения клинической эффективности вариантов адъювантного лечения также и у пациентов с неполным ответом [13, 19].

Рандомизированное клиническое исследование NeoTrio: эффективность неoadъювантной терапии пембролизумабом в монорежиме, в последовательной или синхронной схеме на основе комбинации дабрафениб плюс траметиниб (D + T) у пациентов с резектабельной BRAF-мутированной меланомой III стадии

У 60% российских пациентов с метастатической меланомой выявляются мутации в гене BRAF. В этой популяции пациентов отмечается особенно агрессивное течение опухолевого процесса [20]. Известно, что комбинированная анти-PD(L)-1- и BRAF/MEK-таргетная терапия улучшает выживаемость без прогрессирования при меланоме IV стадии по сравнению с только таргетной терапией и позволяет добиться 5-летней выживаемости у 34% пациентов [21].

Предпочтительнее назначение иммунотерапии в первой линии до прогрессирования, а не BRAF-таргетной терапии в первой линии, так как именно такой режим улучшает общую выживаемость у пациентов с меланомой IV стадии [22]. Также индукционная таргетная терапия (в неоадьюванте до радикального лечения) приносит относительно мало пользы [14, 21].

В исследовании NeoTrio изучалась оптимальная комбинированная схема на основе анти-BRAF-таргетной и анти-PD-1-терапии в неоадьювантных режимах лечения пациентов с меланомой III стадии [14, 21].

В исследовании NeoTrio было рандомизировано 60 пациентов с резектабельной, измеряемой по шкале RECIST BRAFV-600 — мутированной меланомой III стадии (пациенты без переходной стадии). Были сформированы три группы пациентов в соотношении 1:1:1 с целью назначения неоадьювантных схем терапии продолжительностью 6 недель с последующей полной диссекцией ЛУ: А) пембролизумаб в монорежиме (200 мг 1 раз каждые 3 недели x 2 цикла); В) режим последовательного назначения — дабрафениб + траметиниб (150 мг 2 раза в день + 2 мг 1 раз в сутки, ежедневно) в течение 1 недели, после чего назначали пембролизумаб (200 мг x 2 цикла); С) конкурентная (одновременная) схема — дабрафениб + траметиниб + пембролизумаб (дозы такие же, как при последовательной схеме). После выполнения полной лимфодиссекции пациенты получали пембролизумаб на протяжении 46 недель.

Первичной конечной точкой была частота патоморфологических ответов на 6-й неделе. Подробное описание критериев оценки патоморфологических ответов представлено в открытом цифровом регистре клинических исследований под номером NCT02858921, доступном по ссылке [14]. Вторичными конечными точками яв-

лялись: частота ответа по шкале RECIST на неделе — 6, бессобытийная выживаемость, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, развитие нежелательных явлений и трансляционные конечные точки.

На момент сбора и обобщения данных (2 января 2022 г.) по 20 пациентов в когортах имели аналогичные базовые характеристики; по общим показателям — 42% были женщины, медиана возраста составляла 53 года, у 82% определялась мутация BRAFV600E. Медиана периода наблюдения составила 20 месяцев (95% ДИ 17–31).

Показатели полного патоморфологического ответа (pCR) и частоты патоморфологического ответа (pRR) (подробнее в таблице 1) были самыми высокими в группе С (синхронная/конкурентная терапия: дабрафениб плюс траметиниб плюс пембролизумаб) и равнозначными при сравнении между пациентами в группе А и В (см. табл. 1).

События (прогрессирование до операции, рецидив после операции или смерть) чаще регистрировались среди пациентов, включенных в группу А (монотерапия пембролизумабом) в данном первичном анализе (см. табл.). Продолжается оценка характеристик патоморфологического ответа в каждом плече. Наиболее распространенными НЯ, ассоциированными с лекарственной терапией, были усталость (65%, 70%, 70%, А, В, С плечи соответственно), пирексия (0%, 25%, 85%) и сыпь (50%, 35%, 35%). НЯ 3-й или 4-й степени тяжести наблюдались в 30%, 25% и 55% соответственно; пирексия и гепатит были наиболее частыми явлениями в плече синхронной комбинированной неоадьювантной терапии. Статус операбельности опухоли сохранялся или улучшался после неоадьювантной терапии у 81% пациентов.

Таким образом, синхронное назначение препаратов дабрафениб плюс траметиниб плюс пембролизумаб

Таблица 1. Результаты клинического исследования (NeoTrio) эффективности неоадьювантной терапии резектабельной меланомы (адаптировано из: Long GV et al 2022 [21])
Table 1. Results of clinical trial (NeoTrio) investigating the neoadjuvant therapy regimens for resectable melanoma (adapted from Long GV et al 2022 [21])

Показатель ответа опухоли на терапию	Монотерапия пембролизумабом (n = 20)	Последовательное назначение BRAF-таргетной терапии и пембролизумаба (n = 20)	Синхронное назначение BRAF-таргетной терапии и пембролизумаба (n = 20)
pRR	11 (55%)	10 (50%)	16 (80%)
pCR	6	4	10
Близко к pCR	2	2	1
pPR	3	4	5
pNR	7	10	3
RECIST ORR/CR	60% / 10%	45% / 0%	70% / 30%
Число событий	7*	6	4^
Число рецидивов при: pCR / близко к pCR/pPR/pNR	0/0/2/3	0/1/0/5	1/0/2/0
Число смертельных исходов	3	1	2
1-годичная БСВ (95% ДИ)	80% (64–100)	80% (64–100)	79% (62–100)

* 2 пациента и ^1 пациент с прогрессированием до операции; полная диссекция ЛУ не проводилась.

Сокращения: pRR — частота патоморфологического ответа; pCR — полный патоморфологический ответ; pPR — частичный патоморфологический ответ; pNR — нет патоморфологического ответа.

* 2 patients and ^1 patient with progression to surgery; complete LN dissection was not performed. Abbreviations: pRR, pathological response rate; pCR, complete pathological response; pPR, partial pathological response; pNR — no pathological response.

приводило к наиболее высоким значениям pRR, pCR, хотя вызывало более выраженную токсичность. Рецидивы наблюдались у пациентов с pCR / или ответом, близким к pCR в плечах, получавших BRAF-таргетную терапию, но не среди пациентов, получавших пембролизумаб в монорежиме, что согласуется с предыдущими результатами сравнения эффективности неоадьювантной терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета и BRAF-таргетной терапии. Кроме того, можно сделать вывод о том, что применение короткого курса комбинированной терапии дабрафенибом плюс траметиниб до назначения PD1-терапии не приводит к улучшению параметров результирующего клинического ответа, представленных в таблице [14].

Обсуждение

В наши дни меланома по-прежнему представляется серьезную проблему для систем общественного здравоохранения во многих странах. Меланома является сложным и непредсказуемым заболеванием, уносящим жизни многих тысяч людей по всему миру. Для врача-дерматолога, врача-косметолога критически важно своевременно заподозрить раннюю меланому при обращении пациента с целью раннего, точного и правильного установления стадии, а также других характеристик онкологического процесса. Своевременная диагностика гарантирует достижение лучших результатов лечения.

Результаты обсуждения клинических разработок, представленных на ежегодном конгрессе ASCO — июнь 2022, еще раз демонстрируют, что применение современных лекарственных препаратов с различными мишенями воздействия существенно улучшает результаты лечения пациентов с резектабельной ме-

ланомой [8]. Применение новых опций противоопухолевой иммунотерапии в схемах лечения пациентов с меланомой часто приводит к развитию выраженного клинического ответа опухоли. Хотя появление иммунотерапии и таргетной терапии в арсенале лекарственных средств в руках врача привело к росту продолжительности жизни пациентов с меланомой, у некоторых больных, однако, возникают рецидивы или отмечается рефрактерность опухоли к проводимому лечению. Разработка инновационных методов лекарственной терапии остается приоритетной задачей исследовательских программ, что подтверждается большим числом текущих доклинических и клинических испытаний, посвященных поиску методов лечения меланомы.

В современных условиях выбор подходов к лекарственному лечению резектабельной меланомы все чаще обосновывается результатами клинических исследований эффективности и безопасности комбинированных режимов: оптимальные схемы сочетаний «прорывной» иммунной, таргетной и химиотерапии.

Представленные клинические результаты выявляют перспективные алгоритмы лечения резектабельной меланомы. Одновременная имплементация сочетанных режимов и монотерапии в дизайне клинических исследований позволяет проводить инновационную оценку профиля клинической эффективности и безопасности.

Заключение

За последние годы наблюдается серьезный прорыв в разработке новых алгоритмов иммунотерапии меланомы, повсеместное внедрение которых в клиническую практику приведет к дальнейшему снижению смертности от этого частого онкологического заболевания. ■

Литература/References

1. Стилиди И.С., Геворкян Т.Г., Шпак А.Г. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Вестник Росздравнадзора. 2021;(1):46–53 [Stilidi IS, Gevorgyan TG, Shpak AG. Improvement of indicators of federal project "Fight against oncological diseases". Vestnik Roszdravnadzora. 2021;(1):46–53. (In Russ.)]
2. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кашурников А.Ю., Добродеев А.Ю. Ключевые критерии оценки качества онкологической помощи: зарубежный опыт. Российский медицинский журнал. 2020;26(6):421–430 [Andreev DA, Zav'jalov AA, Kashurnikov AJu, Dobrodeev AJu. Essential criteria for assessing the quality of cancer care: international experience. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2020;26(6):421–430 (In Russ.)]
3. Потехаев Н.Н., Титов К.С., Маркин А.А., Кашурников А.Ю. Эпидемиология меланомы кожи в Российской Федерации и в городе Москве за 10 лет (2008–2018 гг.). Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(6):810–816 [Potekhaev NN, Titov KS, Markin AA, Kashurnikov AJu. Epidemiology of skin melanoma in the Russian Federation and in the city of Moscow for 10 years (2008–2018). Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2020;19(6):810–816. (In Russ.)]
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Научно-исследовательский

- онкологический институт им. П.А. Герцена. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: б. и.; 2020. 239 с. [Sostojanie onkologicheskoi pomoshhi naseleniju Rossii v 2019 godu. (The state of oncological care to the population of Russia in 2019.) Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in the Field of Oncology, P. A. Herzen Cancer Research Institute. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, A.O. Shahzadova. Moscow: s. n.; 2020. 239 p. (In Russ.)]
5. 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
6. Perez M, Abisaad JA, Rojas KD, Marchetti MA, Jaimes N. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. J Am Acad Dermatol. 2022;87(2):255–268. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.066
7. American Society of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting 2022. <https://meetings.asco.org/meetings/2022-asco-annual-meeting/288/program-guide/scheduled-sessions> (20 September 2022)
8. Blank C, Suijkerbuijk K. When two experts meet Chicago 2022 I Melanoom. 2022. <https://www.medtalks.nl/asco2022-melanoom> (15 August 2022)
9. Lopes J, Rodrigues CMP, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. Cancers (Basel). 2022;14(19):4652. doi: 10.3390/cancers14194652

10. McKean MA, Amaria RN. Multidisciplinary treatment strategies in high-risk resectable melanoma: Role of adjuvant and neoadjuvant therapy. *Cancer Treat Rev.* 2018;70:144–153.

11. Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(1):24–37. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.08.011

12. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553836> (14 September 2022)

13. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02977052> (14 September 2022)

14. Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma (Neo Trio). 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858921> (14 September 2022)

15. Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775851> (15 September 2022)

16. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, Kim DW, Algazi A, Johnson DB, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature.* 2018;553(7688):347–350. doi: 10.1038/nature25187

17. Kendra KL, Moon J, Eroglu Z, Hu-Lieskovan S, Carson WE, Wada DA, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in patients with resectable desmoplastic melanoma (SWOG 1512). *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):9502. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9502

18. Long GV, Luke JJ, Khattak M, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Distant metastasis-free survival with pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC

melanoma: The phase 3 KEYNOTE-716 study. *J Clin Oncol.* 2022;40(17_suppl):LBA9500–LBA9500. doi: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9500

19. Blank CU, Reijers ILM, Saw RPM, Versluis JM, Pennington T, Kapiteijn E, et al. Survival data of PRADO: A phase 2 study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):9501. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9501

20. Проценко С. Тройной удар по BRAF+ меланоме. *Медицинский вестник.* 2020;(4):8–9 [Procenko S. Triple blow to BRAF+ melanoma. *Medicinskij vestnik.* 2020;(4):8–9 (In Russ.)]

21. Long GV, Carlino MS, Au-Yeung G, Spillane AJ, Shannon KF, Gyorki DE, et al. NeoTrio: Randomized trial of neoadjuvant (NAT) pembrolizumab (Pembro) alone, in sequence (SEQ) with, or concurrent (CON) with dabrafenib plus trametinib (D+T) in resectable BRAF-mutant stage III melanoma to determine optimal combination of therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):9503. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9503

22. Haist M, Stege H, Ebner R, Fleischer MI, Loquai C, Grabbe S. The Role of Treatment Sequencing with Immune-Checkpoint Inhibitors and BRAF/MEK Inhibitors for Response and Survival of Patients with BRAFV600-Mutant Metastatic Melanoma-A Retrospective, Real-World Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2082. doi: 10.3390/cancers14092082

23. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):9–22 [Shubnikova EV, Bukatina TM, Vel's NJu, Kaperko DA, Kutehova GV. Immune response checkpoint inhibitors: ew risks of a new class of antitumor Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2020;8(1):9–22. (In Russ.)] doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала, написание текста — Д.А. Андреев; концепция и дизайн исследования, редактирование — А.А. Завьялов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Collection and processing of material, text writing — Dmitry A. Andreev; concept and design of the study, editing — Aleksandr A. Zavyalov.

Информация об авторах

*Завьялов Александр Александрович — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>; eLibrary SPIN: 5087-2394; e-mail: AZAV06@mail.ru

Андреев Дмитрий Анатольевич — ученая степень "doctor", присужденная в Erasmus University Medical Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>; eLibrary SPIN: 7989-0581; e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Information about the authors

*Aleksandr A. Zavyalov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 23 Marshala Novikova street, 123098 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>; eLibrary SPIN: 5087-2394; e-mail: AZAV06@mail.ru

Dmitry A. Andreev — MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>; eLibrary SPIN: 7989-0581; e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Статья поступила в редакцию: 07.10.2022

Принята к публикации: 22.02.2023

Дата публикации онлайн: 05.04.2023

Submitted: 07.10.2022

Accepted: 22.02.2023

Published online: 05.04.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1396>

Возможности применения ретинола пальмитата в системном лечении генерализованных наследственных нарушений кератинизации

© Альбанова В.И.¹, Петрова С.Ю.^{2,3*}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ АО «Ретиноиды», Балашиха, Россия

Наследственные ихтиозы представляют собой группу генерализованных наследственных нарушений кератинизации, характеризующихся общей сухостью кожи, шелушением, гиперкератозом и часто эритродермией. Эти проявления обусловлены мутациями в генах, в основном участвующих в формировании кожного барьера. Наследственные ихтиозы делят на синдромальные и несиндромальные. Несиндромальные ихтиозы включают: вульгарный ихтиоз, рецессивный X-сцепленный ихтиоз, аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз, кератинопатический ихтиоз и другие формы. На современном этапе наилучший результат для достижения клинической ремиссии установлен у пероральных ретиноидов: ретинола пальмитата, изотретиноина (1-е поколение ретиноидов) и ацитретина (2-е поколение ретиноидов). Способность ретинола пальмитата регулировать процессы ороговения, укреплять эпидермальный барьер и оказывать антиоксидантное действие используется в лечении генерализованных наследственных нарушений кератинизации. В лечении используют средние и высокие терапевтические дозы (2000–10 000 МЕ/кг/сут). Назначаемая доза ретинола пальмитата отличается при различных нозологических формах ихтиоза, а также зависит от степени тяжести патологического процесса, возраста и веса пациента, что необходимо учитывать при назначении терапии для получения наилучшего результата. Следует отметить, что клинические проявления преимущественно регрессируют в дозах, не приводящих к появлению признаков токсичности препарата. Приведены методики лечения ретинола пальмитатом ихтиозов и ихтиозиформных эритродермий.

Ключевые слова: ретинола пальмитат; ретиноиды; наследственные нарушения кератинизации; ихтиозы; ихтиозиформные эритродермии

Конфликт интересов: С. Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды». В. И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды».

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования АО «Ретиноиды».

Для цитирования: Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Возможности применения ретинола пальмитата в системном лечении генерализованных наследственных нарушений кератинизации. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):18–28. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1396>



The possibilities of using retinol palmitate in the systemic treatment of generalized hereditary keratinization disorders

© Vera I. Albanova¹, Stanislava Yu. Petrova^{2,3*}

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

³ Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids", Balashikha, Russia

Hereditary ichthyosis is a group of generalized hereditary keratinization disorders characterized by general dryness of the skin, peeling, hyperkeratosis and often erythroderma. These manifestations are caused by mutations in genes mainly involved in the formation of the skin barrier. Hereditary ichthyosis is divided into syndromic and non-syndromic. Nonsyndromic ichthyoses include: vulgar ichthyosis, recessive X-linked ichthyosis, autosomal recessive congenital ichthyosis, keratinopathic ichthyosis and other forms. At present, the best result for achieving clinical remission has been established with oral retinoids: retinol palmitate, isotretinoin (1st generation of retinoids) and acitretin (2nd generation of retinoids). The ability of retinol palmitate to regulate keratinization processes, strengthen the epidermal barrier and have an antioxidant effect is used in the treatment of generalized hereditary keratinization disorders. Medium and high therapeutic doses (2000–10 000 IU/kg/day) are used in the treatment. The prescribed dose of retinol palmitate differs in various nosological forms of ichthyosis, and depends on the severity of the pathological process, the age and weight of the patient, which must be taken into account when prescribing therapy to obtain the best result. It should be noted that clinical manifestations mainly regress at doses that do not lead to the appearance of signs of toxicity of the drug. The methods of retinol palmitate treatment of ichthyosis and ichthyosiform erythroderma are described.

Keywords: retinol palmitate; hereditary keratinization disorders; retinoids; ichthyosis; ichthyosiform erythroderma

Conflict of interest: Stanislava Yu. Petrova officially works at "Retinoids" JSC and is as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC.

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

Source of funding: prospecting and analytical work supported by the Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids".

For citation: Albanova VI, Petrova SYu. The possibilities of using retinol palmitate in the systemic treatment of generalized hereditary keratinization disorders. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(2):18–28.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1396>



Введение

Ихтиозы (от греч. *Ichthys* — рыба) — группа наследственных заболеваний кожи, характеризующихся генерализованным нарушением кератинизации. В клинической картине ихтиозов наиболее часто наблюдаются шелушение и сухость, которые поражают всю кожу и часто связаны с гиперкератозом и воспалением. Другие проявления заболеваний этой группы включают непереносимость тепла, зуд, боль, кондуктивную тугоухость, эктропион, экслабион, нарушения роста волос. Ихтиозы являются прежде всего моногенными заболеваниями, с идентифицированными (на сегодняшний день) более 40 мутациями генов, которые приводят к нарушению кожного барьера у пациентов. Классификация ихтиозов основана на клинической картине и в основном разделяется на несиндромальные (включая вульгарный ихтиоз, рецессивный X-сцепленный ихтиоз, аутомно-рецессивный врожденный ихтиоз, кератинопатический ихтиоз и другие формы) и синдромальные ихтиозы. Ихтиозы обычно оказывают сильное влияние на качество жизни пациента и требуют пожизненного лечения [1–3].

Все проявления на коже у пациентов с ихтиозами — это результат ее компенсаторной и единственно возможной при том или ином наследственном дефекте реакции. Это позволяет коже максимально сохранять свой гомеостаз и гомеостаз организма в целом [3].

Наружная терапия ихтиозов является неотъемлемой частью лечения. Местное лечение направлено на уменьшение гиперкератоза, сухости кожи и улучшение ее внешнего вида. Применяются смягчающие и кератолитические средства, содержащие глицерин, парафин, мочевины, альфа-гидроксикислоты, топические ретиноиды, ванны. При бактериальной колонизации применяют моющие средства с антибактериальными добавками, антисептики, антибиотики. Но топическая терапия малоэффективна при тяжелых формах ихтиозов. На современном этапе наилучший результат для достижения клинической ремиссии установлен у пероральных ретиноидов: ретинола пальмитата (РП), изотретиноина (1-е поколение ретиноидов) и ацитретина (2-е поколение ретиноидов) [1, 4–6].

Действуя на уровне генома, ретиноиды оказывают регулирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток кожи. Их высокие и средние терапевтические дозы, назначаемые при лечении ихтиозов, приводят к выраженной стабилизации внутриклеточных процессов в генетически уязвимой коже и, как следствие в части случаев, возможности достижения видимо здоровой кожи при их применении [7–11].

Ацитретин применяется при генерализованных наследственных нарушениях кератинизации (ГННК) в суточной дозе из расчета 0,5–1 мг/кг у детей и взрослых [6], выпускается в капсулах по 10 или 25 мг препарата, что делает затруднительным его прием в расчетной дозировке, особенно у детей. Ограничением применения ацитретина у женщин могут быть длительное выведение препарата из организма и необходимость воздержания от беременности в течение трех лет после окончания терапии, поэтому иногда его заменяют на изотретиноин, имеющий сходное действие и более короткий период выведения. ГННК — неизлечимые заболевания, продолжающиеся всю жизнь, поэтому системное лечение часто продолжительно. Прекращение лечения

ретиноидами сопряжено с постепенным ухудшением и возвращением клинической картины в прежнее состояние, поскольку генетический дефект не устранен. При выборе препарата необходимо учитывать возможные побочные эффекты. Оптимальная доза препарата должна быть минимальной, дающей желаемый эффект, и одновременно с приемлемыми минимальными побочными явлениями. На современном этапе разработаны методики лечения ГННК РП. Отечественный препарат ретинола пальмитат, раствор для приема внутрь масляный 100 000 МЕ/мл по 10 мл или 50 мл во флаконах (производство АО «Ретиноиды», Россия) не дает такого быстрого эффекта, как ацитретин и изотретиноин, но обладает лучшей переносимостью. Препарат включен в перечень жизненно необходимых лекарственных средств [1, 6, 12, 13].

Системная терапия проводится курсами до достижения оптимального эффекта, а затем полученный эффект поддерживается наружными средствами [13].

Основы геномных эффектов ретинола пальмитата

При пероральном приеме ретинола пальмитата в клетку могут поступать непосредственно эфиры ретинола (прежде всего РП) вместе с остатками хиломикрона (25–33% всего поступающего витамина А); неэтерифицированный ретинол, который поступает в кровоток после гидролиза из печени в комплексе с ретинолсвязывающим белком и транстретином, а также образующаяся в малых концентрациях в печени ретиноевая кислота и другие активные метаболиты [7, 9, 10, 14].

В кератиноцитах и других клетках кожи эфиры ретинола могут сохраняться в неизменном виде, а могут преобразовываться вначале в ретинол (реакция обратима), затем в ретиналь (реакция обратима) и наконец в ретиноевую кислоту (реакция необратима) [7, 14, 15].

Витамин А обладает плейотропными эффектами в организме благодаря нескольким биологически активным формам. Хотя ретинол, который также отвечает за некоторые процессы, является наиболее распространенной формой ретиноидов в организме, полностью транс-ретиноевая кислота — основная активная форма витамина А. В меньшей степени другие метаболиты этого витамина, 9-цис-ретиноевая кислота и 13-цис-ретинол, также являются биологически активными [11, 14]. Каждая форма витамина проявляет определенную специфичность для различных тканей и процессов, в которых они участвуют. Тем не менее они имеют схожие общие свойства. Ретинол действует как кофактор в нескольких ферментативных процессах, 11-цис-ретиноль участвует в зрении, а ретиноевая кислота выполняет различные функции, связываясь с ядерными рецепторами с последующей регуляцией экспрессии генов [14, 16, 17]. Известно, что ретиноиды взаимодействуют с несколькими семействами ядерных рецепторов. Основными семействами ретиноидных рецепторов являются RAR и ретиноидный X-рецептор (RXR). Внегеномные функции менее известны и включают регуляцию фосфорилирования белков-мишеней [4, 14, 17, 18].

В дополнение к данным рецепторам существует еще одно семейство рецепторов, обнаруженных в коже, это рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), которые взаимодействуют с полностью транс-ретиноевой кислотой. Как и в случае

с другими ретиноидными рецепторами, это семейство рецепторов также представлено тремя изоформами α , β/δ и γ . Для проявления своей регуляторной активности такие рецепторы также гетеродимеризуются после связывания лиганда с RXR с образованием транскрипционного комплекса. Высокоспецифичными лигандами для этих рецепторов являются жирные кислоты, они участвуют в энергетическом гомеостазе, метаболизме жирных кислот и воспалении. Только изоформа β/δ PPAR обладает высоким сродством к полностью транс-ретиноевой кислоте. Эта изоформа в избытке экспрессируется в коже, мозге и жировой ткани. Открытие взаимодействия между полностью транс-ретиноевой кислотой и PPAR β/δ объясняет многие эффекты, происходящие в кератиноцитах (прежде всего регенераторные эффекты) и участие витамина А в обмене инсулина и энергетическом гомеостазе [14, 17].

Сумма эффектов ретиноидов на клетки кожи состоит из стимуляции пролиферации базальных кератиноцитов и эндотелиоцитов, активации дермальных фибробластов к синтезу белков внеклеточного матрикса, антиоксидантных и фотопротекторных эффектов, регуляции процессов ороговения, стабилизации местного звена иммунитета [7, 19–22]. Под действием ретинола пальмитата происходит улучшение состояния рогового слоя эпидермиса, снижается трансэпидермальная потеря воды. Высокие дозы способствуют усилению отшелушивания верхней части рогового слоя эпидермиса, что используется для лечения генерализованных кератозов [9, 17, 19]. Непосредственное влияние на процессы ороговения связывают с задержкой терминальной дифференцировки кератиноцитов на уровне зернистого слоя, а также с модификацией процессов терминальной дифференцировки ретиноевой кислотой [8–11, 23].

Особенности приема ретинола пальмитата

Поскольку РП — жирорастворимый витамин, он усваивается в кишечнике лучше в присутствии дополнительных жиров. Кроме того, в энтероцитах РП соединяется с триглицеридами и холестерином в хиломикроны, что также требует их присутствия в пище. В связи с этим РП следует принимать после еды, содержащей жиры и холестерин [5, 19].

Циркадная динамика в коже выражается в наивысшей клеточной пролиферации ночью, массивной репарации ДНК ранним утром, репликации ДНК и высокой антиоксидантной защите — днем. Данные несколько разнятся у авторов, что связано с невозможностью использования экспериментальных данных на животных (мыши, крысы) из-за высокой разницы в суточных биоритмах у данных животных и человека и трудностями с взятием биопсийного материала для данных исследований у человека [24–27]. Учитывая, что цикл деления кератиноцита составляет 24 ч [28] и состоит из: G1 фазы — время восстановления и роста клетки, синтеза белков и репарации ДНК; S-фазы — репликация ДНК, синтез гистонов и удвоение ДНК; G2 фазы — подготовка к митозу и M-фазы — непосредственно митоз [29], то действие витамина А необходимо клетке, скорее всего, на всех этапах ее цикла деления. Кроме того, циркадные ритмы очень разнятся по синтезу тех или иных белков, влияющим на местный иммунитет кожи и т. д. [24–27].

Вышеизложенное приводит к выводу, что четкого понимания, когда лучше принимать РП, пока не разработано. Возможно, при накоплении более обширной и конкретной базы данных появятся способы целенаправленно воздействовать на то или иное звено патогенеза, учитывая циркадные ритмы кожи.

Препарат можно принимать внутрь после еды рано утром или поздно вечером. Дозу, превышающую 50 000 МЕ/сут, следует делить на два приема, что уменьшит возможные токсические эффекты препарата на организм. Максимальная разрешенная доза — 300 000 МЕ, для лечения более высокими дозами требуется решение врачебной комиссии.

Дозирование РП проводят каплями или миллилитрами. В 1 мл масляного раствора РП содержится 100 000 МЕ, что составляет 30 капель. Для дозирования каплями во флакон вмонтирована капельница. Если доза 200 000–300 000 МЕ и больше, можно снять капельницу и использовать мерную емкость или одноразовый шприц емкостью 2 или 5 мл.

Хранить флакон с РП рекомендуется в холодильнике плотно закрытым и в коробке (при доступе света и воздуха препарат окисляется и теряет свои лечебные свойства), срок хранения открытого флакона не более 2 недель. Перед дозированием РП должен принять комнатную температуру, для чего флакон согревают в руке или заранее достают из холодильника. Необходимость согревания обусловлена увеличением вязкости масляного раствора при охлаждении [7, 16].

Во время лечения высокими дозами необходим контроль за общим и биохимическим анализами крови (показатели функции печени и почек) 1 раз в месяц [16].

Применение ретинола пальмитата и его метаболитов в лечении генерализованных наследственных нарушений кератинизации

Ретиноиды эффективны при всех формах генерализованных кератозов независимо от результата генетического анализа [6]. Рассматривая терапию ретиноидами, важно учитывать тяжесть заболевания, возраст пациента, сопутствующие заболевания, возможность необходимой контрацепции и ее желательность, стоимость препаратов и необходимость регулярных визитов к дерматологу. Применение ретиноидов может быть первым шагом к улучшению с дальнейшим поддержанием полученного эффекта наружными средствами. В случае недостаточной эффективности терапии только наружными средствами также назначают системное лечение, так же как и в периоды обострения. Признавая, что лечение ацитретином дает более быстрый и выраженный эффект, во многих случаях отдается предпочтение РП как препарату с менее выраженными побочными явлениями и более доступному.

Необходимо учитывать, что у лиц с почечной недостаточностью и нарушением функции печени и поджелудочной железы можно применять только наружные средства на небольшие по площади участки кожи. Им следует отдать предпочтение также при выраженном ожирении, сердечной недостаточности II–III ст., алкоголизме и у лиц пожилого возраста. При назначении препарата женщинам следует убедиться в использовании ими надежной контрацепции. Препарат в средних и высоких терапевтических дозах не назначают женщинам, планирующим беременность, беременным и кормящим грудью [16].

Вульгарный ихтиоз

Вульгарный ихтиоз — наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Это наиболее частое из ГННК, популяционная частота — 1:100 до 1:250. Заболевание никогда не начинается с рождения, его клинические проявления развиваются постепенно и становятся наиболее заметны примерно к 5-летнему возрасту [30]. Основной дефект связан с нарушением экспрессии белка кератоглиинового гранул профилагрина. Возможна вероятность генетических мутаций сразу как в гене белка профилагрина, так и в гене каспазы-14, обеспечивающей деградацию профилагрина [2, 13]. Уменьшение количества или выработка дефектного профилагрина приводят к нарушению эпидермального барьера. Основные клинические проявления этой формы ихтиоза — выраженное шелушение и сухость кожи, увеличение количества кожных линий и повышенная складчатость ладоней и подошв, фолликулярный гиперкератоз. Чешуйки в основном мелкие, тонкие, их цвет варьирует от белого и серого до коричневого (рис. 1). Крупные складки не поражены. Летом наблюдается улучшение вплоть до полного разрешения высыпаний. Экспрессивность вульгарного ихтиоза варьиабельна, встречаются abortивные формы заболевания, для которых характерна сухость кожи с незначительным шелушением и повышенная складчатость ладоней и подошв [2, 30]. С возрастом поражение кожи становится менее выраженным.

В лечении обычно бывает достаточно наружных средств, но в ряде случаев необходима системная терапия. Лечение РП эффективно, ожидаемый эффект — существенное уменьшение шелушения вплоть до полной ремиссии. Детям назначают от 1000 до 5000 МЕ/кг в сутки. Суточная доза для детей не должна превышать 200 000 МЕ в сутки. Доза для взрослых составляет

100 000 — 200 000 МЕ в сутки. При abortивных формах ихтиоза доза уменьшается до 50 000 МЕ в сутки. Продолжительность лечения до 12 недель, перерывы между курсами составляют 2—3 мес. [2, 16]. Уменьшение шелушения достигается через 7—10 дней лечения, более выразительное улучшение — к концу первого месяца лечения [13]. В летнее время лечение РП не проводится.

X-сцепленный рецессивный ихтиоз (X-РИ)

X-сцепленный рецессивный ихтиоз — наследственное заболевание, связанное с дефицитом стероидной сульфатазы (Хr22.3), фермента, принимающего участие в регуляции проницаемости эпидермального барьера и отшелушивании рогового слоя эпидермиса. X-РИ поражает исключительно мужчин. Заболеваемость X-РИ составляет от 1 из 2500 до 1 из 6000 мужчин. Женщины — носители гена, кодирующего синтез стероидной сульфатазы, не имеют проявлений заболевания, так как ген локализован на X-хромосоме и не подвержен дезактивации. Недостаточная активность стероидной сульфатазы приводит к скоплению сульфата холестерина в роговом слое, что ведет к слипанию корнеоцитов, гиперкератозу и нарушению проницаемости кожи, а также может сочетаться с помутнением роговицы и крипторхизмом [31, 32]. Гистологически выявляют гиперкератоз, слабо выраженный акантоз и хорошо — зернистый слой, что позволяет отличить X-сцепленный ихтиоз от вульгарного. Проявления заболевания заметны с первых месяцев жизни, иногда с рождения в виде мелкопластинчатого шелушения, более заметного на волосистой части головы и конечностях. На конечностях, животе, шее, в складках заметно шелушение буроватыми чешуйками. Ладони и подошвы, а также средняя часть лица обычно не поражены,



а



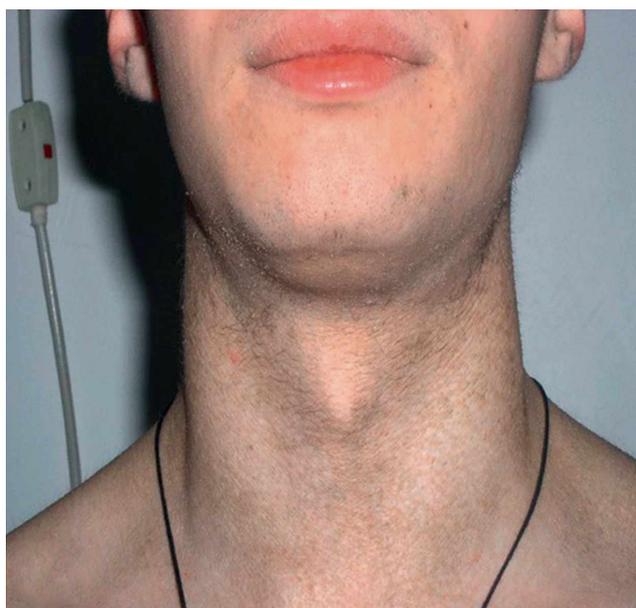
б

Рис. 1. Девочка 6 лет. Вульгарный ихтиоз: а — выраженное шелушение на голени; б — складчатость и углубление кожных линий на ладонях. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие родителей ребенка на публикацию его изображения

Fig. 1. 6 years old girl. Vulgar ichthyosis: a — marked desquamation of the legs; б — folding and deepening of the skin lines on the palms. Author's observation. The informed consent of the child's parents to the publication of his image has been obtained



а



б

Рис. 2. Мужчина 26 лет. X-сцепленный рецессивный икhtiоз: а — мелкопластинчатое шелушение кожи спины; б — темные чешуйки на шее, лицо свободно от высыпаний. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие пациента на публикацию его изображения

Fig. 2. 26 years old man. X-linked recessive ichthyosis: а — small-scale peeling of the back; б — dark scales on neck, face free from scaling. Author's observation. The patient's informed consent to the publication of his image was obtained

не страдают также волосы и ногти. Со временем чешуйки становятся темнее, вплоть до черных, и крупнее (рис. 2). Нередки помутнение роговицы, гипогонадизм и крипторхизм. Сезонная динамика выражена слабо. С возрастом площадь поражения кожи может стать меньше, но проявления заболевания не исчезают. Пациентам со скромными проявлениями назначают наружную терапию (увлажняющие кремы с мочевиной, молочной или салициловой кислотой). При более тяжелом течении эффективны ацитретин и РП. Последний назначают из расчета 2000–5000 МЕ/кг/сут, курс лечения — 2–3 мес. (до достижения максимального эффекта), перерывы между курсами 2–3 мес. Ожидаемый эффект — существенное уменьшение сухости, шелушения, посветление чешуек, хотя полной ремиссии достигнуть не удастся. Улучшение заметно на второй неделе лечения, полный эффект — через 1–1,5 мес. После отмены препарата ухудшение наступает быстро, примерно через 2 недели [13, 16].

Пластинчатый (ламеллярный) икhtiоз

Пластинчатый икhtiоз наследуется аутосомно-рецессивно. Чаще всего причиной служат мутации гена, кодирующего синтез фермента трансглутаминазы кератиноцитов TGM1 (14q11), что приводит к несостоятельности эпидермального барьера, но кроме этого гена известно еще по крайней мере 11 генов, ответственных за аутосомно-рецессивные формы икhtiоза, — ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, CASP14, CERS3, CYP4F22, LIPN, NIPAL4, PNPLA1, SDR9C7, SLC27A4 [33]. Пластинчатый икhtiоз всегда начинается с рождения, чаще с проявлений так называемого коллодийного плода, когда все тело новорожденного заключено в плотную полупрозрачную пленку, постепенно отшелушивающуюся в течение первого месяца жизни. После

отшелушивания заметны сухость кожи, шелушение и эритродермия. Явления эритродермии со временем разрешаются, но нарастает средне- и крупнопластинчатое шелушение, захватывающее весь кожный покров, включая волосистую часть головы. Чешуйки крупные, блюдцеобразные, светло-коричневого цвета, плотно прикрепленные в центре к коже. Заметны эктропион и экслабион (рис. 3), диффузный гиперкератоз ладоней и подошв. Потоотделение снижено. Летом и при высокой температуре в помещении наблюдается ухудшение. С возрастом облегчения не наблюдается, волосы становятся разреженными вплоть до облысения.

РП применяется в максимальной дозе из расчета 10 000 МЕ/кг/сут. При превышении дозы 300 000 МЕ/сут решение о лечении принимает врачебная комиссия. Максимальная возможная доза — 600 000 МЕ. Ожидаемый эффект (уменьшение шелушения, размера чешуек, кератоза ладоней и подошв, смягчение кожи, усиление потоотделения) достигается за 2–3 мес. лечения, полной ремиссии достигнуть не удастся. Через 10 дней лечения лучше отделяются чешуйки, через 3–4 недели существенно уменьшается шелушение [13, 16].

Небуллезная врожденная икhtiозоформная эритродермия (НВИЭ)

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, генетические изменения аналогичны пластинчатому икhtiозу. НВИЭ начинается с рождения в виде так называемого коллодийного плода (около 90% случаев) или эритродермии [34]. У детей преобладают эритродермия, сухость, мелкопластинчатое шелушение всей кожи, эктропион, экслабион, деформация ушных раковин, снижение потоотделения, ладонно-подошвенный гиперкератоз и дистрофия ногтей. Рост волос и ногтей ускорен, волосы тусклые и ломкие. На ногах могут



а



б



в



г

Рис. 3. Мужчина 26 лет. Пластинчатый ихтиоз: а — крупные блюдцеобразные чешуйки на спине; б — резко выраженная сухость кожи, средне- и крупнопластинчатое шелушение; в — деформация ушных раковин, шелушение лица и волосистой части головы, разреженность волос; г — шелушение лица, эктропион. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие пациента на публикацию его изображения

Fig. 3. 26 years old man. Lamellar ichthyosis: а — large saucer-shaped scales on the back; б — pronounced dryness of the skin, medium and large-scale peeling; в — deformation of the auricles, peeling of the face and scalp, sparse hair; г — peeling of the face, ectropion. Author's observation. The patient's informed consent to the publication of his image was obtained



а



б

Рис. 4. Мальчик 1 года. Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия: а — эритродермия, мелкопластинчатое шелушение, более крупные чешуйки на кистях; б — эритродермия, мелкопластинчатое шелушение на ногах. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие родителей ребенка на публикацию его изображения

Fig. 4. 1 year old boy. Non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma: а — erythroderma, finely scaled peeling, larger scales on the hands; б — erythroderma, finely scaled peeling on foot. Author's observation. The informed consent of the child's parents to the publication of his image has been obtained

быть более крупные коричневатые толстые чешуйки. У взрослых пациентов эритема и шелушение более выражены на открытых участках кожи, усиливаясь при воздействии жары, холода и ветра (рис. 4). Пациентов нередко беспокоят озноб, чувство стягивания кожи, незначительный зуд.

Лечение РП проводится в суточной дозе 5000–10 000 МЕ/кг. При превышении дозы 300 000 МЕ/сут решение о лечении принимает врачебная комиссия. Максимальная возможная доза — 600 000 МЕ, курс лечения — 2–3 мес. Ожидаемый эффект — уменьшение шелушения, ладонно-подошвенного гиперкератоза, эритемы, субъективных ощущений, эктропиона, экслабиона, усиление потоотделения, но полной ремиссии и разрешения эритемы достигнуть не удастся. После отмены препарата ухудшение развивается быстро, становится заметным уже через 10 дней [13, 16].

Эпидермолитический гиперкератоз (врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия) (ВБИЭ)

Причины заболевания — мутации генов, кодирующих кератины 1 или 10, причем мутации, связанные с кератином 1, сопровождаются ладонно-подошвенной кератодермией [32, 35, 36]. Наследование аутосомно-доминантное, но семейные случаи редки. Мутации кератинов приводят к дефектному формированию тонофиламентов в шиповатых кератиноцитах, их агрегации, цитолизу, образованию внутриэпидермальных пузырей, нарушению эпидермального барьера и бактериальной колонизации. Гиперкератоз связан с усилением пролиферации базальных кератиноцитов и снижением десквамации [36, 37].

С рождения заметны шелушение кожи и эритродермия. Разного размера пузыри с вялой покрывкой появляются несколько позже, быстро вскрываются,



а



б



в



г

Рис. 5. Девочка 6 лет. Буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия: а — роговые наслоения серого цвета на туловище; б — роговые наслоения на кистях, участки видимо здоровой кожи на местах, где прежде были пузыри; в — роговые наслоения в виде концентрических скоплений на локтях; г — массивные роговые наслоения на стопах. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие родителей ребенка на публикацию его изображения

Fig. 5. 6 year old girl. Bullous congenital ichthyosiform erythroderma: а — horny layers of gray color on the body; б — horny layers on the hands, areas of apparently healthy skin in places where there were blisters before; в — horny layers in the form of concentric clusters on the elbows; г — massive horny layers on the feet. Author's observation. The informed consent of the child's parents to the publication of his image has been obtained

на месте эрозий после их заживления остаются участки, напоминающие здоровую кожу. С годами шелушение усиливается, образуются буровато-серые роговые наслоения, на локтях и коленях в виде концентрических бляшек, а на локтевых сгибах, под коленями и в других кожных складках в виде роговых гребней (рис. 5). Рост волос и ногтей ускорен. При попытке снять корки обнажаются мокнущие эрозии. С возрастом пузыри появляются все реже и в клинической картине преобладает гиперкератоз, сопровождаемый резким неприятным запахом вследствие бактериальной колонизации. Возможно вовлечение волосистой части головы с формированием алопеции. Из-за поражения кожи над суставами нередки ограничения движений. У взрослых возможно ограничение площади поражения, однако существенного улучшения или излечения не наблюдается.

При лечении буллезной ихтиозиформной эритродермии предпочтение отдается ацитретину [24], однако при наличии противопоказаний, побочных эффектов или личных предпочтений терапию возможно проводить ретинола пальмитатом. Доза РП подбирается осторожно и индивидуально, так как повышение дозы выше оптимальной провоцирует появление пузырей. Следует

начинать с небольшой дозы, которая у детей составляет 1000 МЕ/кг в сут, у взрослых — 50 000 МЕ в сут. При неэффективности доза повышается постепенно до минимально эффективной. Курс лечения до 3 мес. [13, 16]. Ожидаемый эффект — уменьшение корковых наслоений, запаха, увеличение подвижности суставов. Улучшение наступает только через 3–4 недели лечения. Полного разрешения высыпаний достигнуть не удастся, лечение прекращают после отсутствия дальнейшего улучшения в течение 2 недель.

Заключение

Лечение ретиноидами генерализованных наследственных нарушений кератинизации — практика, принятая во всем мире. В этой группе заболеваний наиболее эффективны ацитретин и ретинола пальмитат. Учитывая пожизненные проявления заболеваний, предпочтение отдается препаратам и методикам, обладающим наименее выраженными побочными эффектами. Назначаемая доза РП отличается при различных нозологических формах ихтиоза, а также зависит от степени тяжести патологического процесса, возраста и веса пациента, что следует непременно учитывать при терапии для получения наилучшего результата. ■

Литература/References

1. Onnis G, Chiaverini C, Hickman G, Dreyfus I, Fischer J, Bourrat E, et al. Alitretinoin reduces erythema in inherited ichthyosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):46. doi: 10.1186/s13023-018-0783-9
2. Ихтиоз. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020 [Ihtioz. Klinicheskie rekomendacii. (Ichthyosis. Clinical recommendations.) Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov. 2020. (In Russ.)] https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/Ihtioz%2008.10.2020.docx (Accessed 16 October 2022).
3. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: non-syndromic forms. *J Dermatol.* 2016;43(3):242–251. doi: 10.1111/1346-8138.13243
4. Ноздрин В.И., Конь И.Я., Гузев К.С., Волков Ю.Т. Фармакологическая активность ретинола пальмитата. Ретиноиды. 2014;(33):12–18 [Nozdrin VI, Kon' IJa, Guzev KS, Volkov JuT. Pharmacological activity of retinol palmitate. *Retinoidy.* 2014;(33):12–18. (In Russ.)]
5. Матушевская Е.В., Свищевская Е.В. Современные возможности применения системных ретиноидов в дерматологической практике (обзор зарубежной литературы). Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):18–23 [Matushevskaja EV, Svirshchevskaja EV. Modern possibilities of using systemic retinoids in dermatological practice (review of international literature). *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2018;17(5):18–23. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181705118
6. Zaenglein AL, Levy ML, Stefanko NS, Benjamin LT, Bruckner AL, Choate K, et al. Use of retinoids in ichthyosis work group. Consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):164–80. doi: 10.1111/pde.14408
7. Conaway HH, Henning P, Lerner UH. Vitamin A metabolism, action, and role in skeletal homeostasis. *Endocr Rev.* 2013;34(6):766–797. doi: 10.1210/er.2012-1071
8. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи. М.: Ретиноиды; 2006. С. 55–298 [Nozdrin VI, Belousova TA, Al'banova VI, Lavrik OI. Gistoformakologicheskie issledovanija kozhi. (Histopharmacological studies of the skin.) Moscow: Retinoidy; 2006. P. 55–298. (In Russ.)]
9. Törmä H, Bergström A, Ghiasifarahani G, Berne B. The effect of two endogenous retinoids on the mRNA expression profile in human primary keratinocytes, focusing on genes causing autosomal recessive congenital ichthyosis. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(8):739–747. doi: 10.1007/s00403-014-1476-4
10. Lee DD, Stojadinovic O, Krzyzanowska A, Vouthounis C, Blumenberg M, Tomic-Canic M. Retinoid-responsive transcriptional changes in epidermal keratinocytes. *J Cell Physiol.* 2009;220(2):427–439. doi: 10.1002/jcp.21784
11. Yaar M, Stanley JR, Katz SI. Retinoic acid delays the terminal differentiation of keratinocytes in suspension culture. *J Invest Dermatol.* 1981;76(5):363–366. doi: 10.1111/1523-1747.ep12520026
12. Opinion of the scientific committee on consumer safety (SCCS) — final version of the opinion on vitamin A (retinol, retinyl acetate and retinyl palmitate) in cosmetic products. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;84:102–104. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.017
13. Мордовцев В.Н., Альбанова В.И., Иванова И.А., Прохоров А.Ю., Сонин Д.Б., Васильчиков В.Г., и др. Ретинола пальмитат в лечении больных с нарушениями кератинизации. Ретиноиды. 2014;(33):19–26 [Mordovtsev VN, Al'banova VI, Ivanova IA, Prohorov AJu, Sonin DB, Vasil'chikov VG, et al. Retinol palmitate in the treatment of patients with keratinization disorders. *Retinoidy.* 2014;(33):19–26. (In Russ.)]
14. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A update: forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients.* 2021;13(5):1703. doi: 10.3390/nu13051703
15. Griffiths CE, Rosenthal DS, Reddy AP, Elder JT, Astrom A, Leach K, et al. Short-term retinoic acid treatment increases in vivo, but decreases in vitro, epidermal transglutaminase-K enzyme activity and immunoreactivity. *J Invest Dermatol.* 1992;99(3):283–238. doi: 10.1111/1523-1747.ep12616626

16. Ноздрин К.В., Коколина В.Ф., Картелищев А.В., Альбанова В.И., Родионова Г.М. Технологии системной ретинолтерапии в педиатрической практике. Методические рекомендации. М.: Ретиноиды; 2016. С. 20–39 [Nozdrin KV, Kokolina VF, Kartelishchev AV, Al'banova VI, Rodionova GM. Tehnologii sistemnoj retinoterapii v pediatricheskoj praktike. Metodicheskie rekomendacii. (Technologies of systemic retinotherapy in pediatric practice. Methodological recommendations.) Moscow: Retinoidy; 2016. P. 20–39 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1220
17. Альбанова В.И. Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):60–70 [Al'banova VI. The role of local retinoids in eliminating signs of skin aging. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(4):60–70. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1220
18. Еникеев А.Д., Комельков А.В., Аксельрод М.Е., Чевкина Е.М. Неканоническая активность ретиноевой кислоты как возможный механизм формирования резистентности злокачественных клеток к ретиноидной терапии. Российский биотерапевтический журнал. 2019;18(4):43–50 [Enikeev AD, Komel'kov AV, Aksel'rod ME, Chevkina EM. Non-canonical activity of retinoic acid as a possible mechanism of retinoid resistance in cancer therapy. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2019;18(4):43–50. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-43-50
19. Polcz ME, Barbul A. The role of vitamin A in wound healing. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(5):695–700. doi: 10.1002/ncp.10376
20. Shao Y, He T, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci.* 2017;39(1):56–65. doi: 10.1111/ics.12348
21. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15(1):49–57. doi: 10.1111/jocd.12193
22. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, Molnar JA. Vitamin A and wound healing. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(6):839–849. doi: 10.1002/ncp.10420
23. Дмитренко С.В., Вернигородский С.В. Морфологическая оценка эффективности лечения ихтиоза с применением ретиноидов. Наука молодых. 2015;(2):12–32 [Dmitrenko SV, Vernygorodskij SV. Morphological evaluation of the effectiveness treatment of ichthyosis with the use of retinoids. Nauka molodyh. 2015;(2):12–32. (In Russ.)]
24. Plikus MV, Van Spyk EN, Pham K, Geyfman M, Kumar V, Takahashi JS, et al. The circadian clock in skin: implications for adult stem cells, tissue regeneration, cancer, aging, and immunity. *J Biol Rhythms.* 2015;30(3):163–182. doi: 10.1177/0748730414563537
25. Tamaru T, Hattori M, Ninomiya Y, Kawamura G, Varès G, Honda K, et al. ROS stress resets circadian clocks to coordinate pro-survival signals. *PLoS One.* 2013;8(12):e82006. doi: 10.1371/journal.pone.0082006
26. Matsui MS, Pelle E, Dong K, Pernodet N. Biological rhythms in the skin. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):801. doi: 10.3390/ijms17060801
27. Соболевская И.С., Зыкова О.С., Мяделец О.Д. Роль мелатонина в физиологии и патологии кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(6):116–123 [Sobolevskaja IS, Zyкова OS, Mjadel'ec OD. The role of melatonin in the physiology and pathology of the skin. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2018;17(6):116–123. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201817061116
28. Albers KM, Taichman LB. Kinetics of withdrawal from the cell cycle in cultured human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1984;82(2):161–164. doi: 10.1111/1523-1747.ep12259726
29. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю., Чурносов М.И., Юров Ю.Б. Цитогенетические, молекулярные и клинические основы генетически обусловленных болезней. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2019. С. 63–67 [Jurov IJu, Vorsanova SG, Voinova VJu, Churnosov MI, Jurov JuB. Citogeneticheskie, molekulyarnye i klinicheskie osnovy geneticheski obuslovlennyh boleznej. (Cytogenetic, molecular and clinical bases of genetically determined diseases.) Moscow: Izdatel'skij dom Akademii Estestvoznaniya; 2019. P. 63–67 (In Russ.)] doi: 10.17513/np.351
30. Majmundar VD, Baxi K. Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562318> (Accessed 16 October 2022).
31. Crane JS, Paller AS. X-Linked Ichthyosis. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448149> (Accessed 16 October 2022).
32. Elias PM, Williams ML, Choi EH, Feingold KR. Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(3):353–361. doi: 10.1016/j.bbali.2013.11.009
33. Richard G. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. Seattle: University of Washington; 2017. P. 1993–2022.
34. Patro N, Panda M, Mohanty PK. Congenital ichthyosiform erythroderma: a rare neonatal dermatoses responding to acitretin. *Indian J Pharmacol.* 2019;51(5):343–345. doi: 10.4103/ijp.IJP_124_17
35. DiGiovanna JJ, Bale SJ. Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol.* 1994;130(8):1026–1035.
36. Rice AS, Crane JS. Epidermolytic hyperkeratosis. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544323> (Accessed 16 October 2022).
37. Peter Rout D, Nair A, Gupta A, Kumar P. Epidermolytic hyperkeratosis: clinical update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:333–344. doi: 10.2147/CCID.S166849

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова; сбор и обработка материала — В.И. Альбанова, С.Ю. Петрова; написание текста — В.И. Альбанова, С.Ю. Петрова; редактирование — С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова.

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 — Stanislava Yu. Petrova, Vera I. Albanova; collection and processing of material — Vera I. Albanova, Stanislava Yu. Petrova; text writing — Vera I. Albanova, Stanislava Yu. Petrova; editing — Stanislava Yu. Petrova, Vera I. Albanova.

Информация об авторах

***Петрова Станислава Юрьевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Вера Игоревна Альбанова — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Information about the authors

***Stanislava Yu. Petrova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 2/46 bldg 5 Plekhanova street, 111123 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

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

Статья поступила в редакцию: 22.10.2022

Принята к публикации: 21.02.2023

Дата публикации онлайн: 23.03.2023

Submitted: 22.10.2022

Accepted: 21.02.2023

Published online: 23.03.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1395>

Проспективное открытое исследование антифунгальной активности наружных форм активированного цинка пиритиона при лечении *Malassezia*-ассоциированных кожных заболеваний

© Самцов А.В.¹, Патрушев А.В.¹, Чепуштанова К.О.^{1*}, Богданова Т.В.², Алексеев А.Ю.², Богомолова Т.С.^{2,3}, Васильева Н.В.^{2,3}

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. В настоящее время недостаточно данных о противогрибковой активности широко применяющегося в клинической практике активированного цинка пиритиона. С учетом сообщений о значимой роли грибов рода *Malassezia* в патогенезе целого ряда воспалительных дерматозов изучение данного вопроса представляет научный и практический интерес.

Цель исследования. Оценить антифунгальную активность наружных форм активированного цинка пиритиона при лечении псориаза, себорейного дерматита и отрубевидного лишая.

Методы. Проведено открытое проспективное клинико-лабораторное исследование в период с марта по июль 2022 г. Больные псориазом, себорейным дерматитом и отрубевидным лишаем получали лечение наружными формами активированного цинка пиритиона в течение 21 дня. Изучались кожные чешуйки и круговые отпечатки из очагов поражения, а также с участков кожи без клинических проявлений до и после проведенной терапии. Проводилась количественная оценка колонизации кожи микромицетами рода *Malassezia* с использованием микроскопического и культурального методов исследования. Дополнительно оценивались клиническая эффективность проведенной терапии с применением дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), а также безопасность препарата путем регистрации нежелательных явлений на неделях 0, 1, 2 и 3.

Результаты. В исследование были включены 64 пациента в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозами ограниченный псориаз (16 мужчин, 8 женщин), себорейный дерматит (20 мужчин) и отрубевидный лишай (19 мужчин, 3 женщины). У больных себорейным дерматитом и отрубевидным лишаем в очагах поражения после проведенной наружной терапии отмечено значимое уменьшение уровня колонизации по результатам микроскопического и культурального исследований. У больных псориазом значимое снижение уровня колонизации получено только по результатам микроскопического исследования.

Во всех группах при оценке ДИШС значимые различия в сравнении с исходным уровнем (неделя 0) получены уже на 1-й неделе терапии ($p < 0,001$). Нежелательных явлений, связанных с применением препарата, зарегистрировано не было.

Заключение. Активированный цинк пиритион в форме крема и аэрозоля показал умеренную антифунгальную активность в отношении микромицетов рода *Malassezia*. Применение препарата подтвердило его высокую клиническую эффективность и безопасность при лечении псориаза и себорейного дерматита.

Ключевые слова: активированный цинк пиритион; *Malassezia*; псориаз; себорейный дерматит; отрубевидный лишай

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

Источник финансирования: исследование проведено при финансовом обеспечении ООО «ИНВАР».

Для цитирования: Самцов А.В., Патрушев А.В., Чепуштанова К.О., Богданова Т.В., Алексеев А.Ю., Богомолова Т.С., Васильева Н.В. Проспективное открытое исследование антифунгальной активности наружных форм активированного цинка пиритиона при лечении *Malassezia*-ассоциированных кожных заболеваний. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):29–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1395>



A prospective open-label study of the antifungal activity of external forms of activated zinc pyrithione in the treatment of *Malassezia*-associated skin diseases

© Alexey V. Samtsov¹, Alexandr V. Patrushev¹, Kseniya O. Chepushtanova^{1*}, Tatiyana V. Bogdanova², Andrey Yu. Alekseev², Tatiyana S. Bogomolova^{2,3}, Nataliya V. Vasilyeva^{2,3}

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Research Institute of Medical Mycology named after P.N. Kashkin, Saint Petersburg, Russia

Background. There is insufficient data on the antifungal activity of activated zinc pyrithione, which is widely used in practice. Taking into account the reports about a significant role of *Malassezia* in the pathogenesis of a number of dermatoses, the study of this issue is of scientific, practical interest.

Aims. To evaluate the antifungal activity of external forms of activated zinc pyrithione in the treatment of psoriasis, seborrheic dermatitis, pityriasis versicolor.

Materials and methods. An open prospective study was conducted between March and July 2022. Patients with psoriasis, seborrheic dermatitis, pityriasis were treated with external forms of activated zinc pyrithione for 21 days. Skin scales and circular prints from lesion foci, as well as from skin areas without clinical manifestations before and after therapy were studied. A quantitative assessment of skin colonization by micromycetes of *Malassezia* was performed using microscopic, cultural methods of examination. Clinical efficacy and drug safety of the therapy was assessed using the Dermatological Symptom Scale Index, by recording adverse events at weeks 0, 1, 2, 3.

Results. 64 patients aged 18 to 65 years with diagnoses of psoriasis, seborrheic dermatitis, and pityriasis versicolor were included. 60 patients completed the study, 4 were excluded due to failure to adhere to the schedule.

In patients with seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor in the lesion foci after therapy, a significant decrease colonization level according to the results of microscopic, cultural studies was observed. In psoriasis patients, a significant decrease in the colonization level was obtained only based on the results of microscopic examination. In all groups, significant differences in comparison to the initial level were registered already at the 1st week of treatment. No adverse events were registered.

Conclusion. Activated zinc pyrithione in the form of cream and aerosol showed moderate antifungal activity against micromycetes of the genus *Malassezia*.

Keywords: activated zinc pyrithione; *Malassezia*; psoriasis; seborrheic dermatitis; pityriasis versicolor

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

Source of funding: the study was conducted with the financial support of LLC "INVAR".

For citation: Samtsov AV, Patrushev AV, Chepushtanova KO, Bogdanova TV, Alekseev AYU, Bogomolova TS, Vasilyeva NV. A prospective open-label study of the antifungal activity of external forms of activated zinc pyrithione in the treatment of *Malassezia*-associated skin diseases. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(2):29–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1395>



Обоснование

Malassezia spp. — липофильные (за исключением *M. pachydermatis*) дрожжеподобные грибы, являющиеся частью нормального микробиома кожи, составляют более 90% популяций грибов на различных участках кожи [1]. *Malassezia spp.* в основном локализуется на себорейных областях, гораздо реже — на конечностях, гениталиях. Три вида *Pityrosporum* идентифицировали на протяжении длительного времени (*P. orbiculare*, *P. ovale* и *P. pachydermatis*), которые объединили в *Malassezia*. В 1995 г. 7 видов были включены в род *Malassezia* на основании молекулярного анализа (*M. furfur*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis*, *M. restricta*). В настоящее время выделено 14 видов [2].

Распространенность различных видов *Malassezia* зависит от возраста, локализации, географического положения. У здоровых лиц в Канаде и Корее *M. globosa* встречается у детей до 14 лет, а *M. sympodialis* — у пожилых [3, 4]. *M. globosa* определяются в основном на голове, *M. sympodialis* — на туловище [3]. По другим данным, *M. restricta* выявляются на голове, *M. globosa* — на груди [4]. *M. sympodialis* наиболее часто встречаются в Испании и Швеции [5, 6], *M. restricta* — в Японии [7]. *M. restricta* локализуется в основном в наружной части слухового канала, в заушных складках и в области переносицы, в то время как *M. globosa* — преимущественно на спине, в затылочной области и паховых складках [8].

Malassezia spp. — оппортунистические микроорганизмы, вызывающие дерматологические и системные заболевания. Они становятся патогенами при нарушении иммунного баланса и взаимодействуют с кожей по двум механизмам — прямому и непрямому. При прямом воздействии специфические метаболиты малассезий являются причиной раздражающих реакций. Липазы расщепляют триглицериды на жирные кислоты, вызывающие шелушение, и высвобождают арахидоновую кислоту, которая участвует в развитии воспаления. При непрямом воздействии происходит активация иммунных и аллергических реакций, приводящих к развитию воспаления [1, 2].

Pedrosa и соавт. выделяют три группы дерматозов, ассоциированных с *Malassezia spp.*: 1) классические дерматозы (отрубевидный лишай и малассезиозный фолликулит); 2) дерматозы, при которых малассезии играют определенную роль (себорейный дерматит); 3) дерматозы, которые могут быть ассоциированы с малассезиями (псориаз, сливающийся ретикулярный дерматоз, атопический дерматит) [2].

При отрубевидном лишае *Malassezia spp.* являются причиной заболевания. Специфическая связь *M. globosa* с отрубевидным лишаем была установлена в различных исследованиях в Греции, Испании и Иране, однако в Канаде при этом дерматозе наиболее часто определяли *M. sympodialis* [2]. Тем не менее корреляции с количеством возбудителя не отмечено. Установлено, что кожное сало индуцирует формирование гифов, способствующих проникновению возбудителя в кожу. *Malassezia spp.* могут быть причиной гипо- или гиперпигментных пятен, влияя на меланоциты при отрубевидном лишае [2].

При себорейном дерматите в большинстве случаев выявляли *M. globosa* и *M. restricta* [2]. Себорейный дерматит в настоящее время рассматривается как хронический воспалительный дерматоз [9, 10]. Grice и Dawson, Theelen и соавт. считают, что малассезии являются при-

чиной развития себорейного дерматита [11, 12], однако следует отметить, что их элиминация не приводит к излечению заболевания. По-видимому, более правильно рассматривать метаболиты *Malassezia* в качестве триггеров себорейного дерматита. Karakadze и соавт. определили 11 мутаций генов, ассоциированных с себорейным дерматитом. Большинство кодируемых протеинов играют роль как в иммунном ответе, так и в нарушении эпидермальной дифференцировки. Эти дисфункции приводят к размножению малассезий, их распространению в дерму и ответу со стороны врожденного иммунитета, что вызывает воспаление [13].

В последние годы появляется все больше данных о роли *Malassezia spp.* при псориазе [14]. Было установлено, что микробиом может влиять на течение и обострения различных субтипов псориаза [15, 16]. Ряд авторов доказал, что *M. japonica* и *M. furfur* ассоциированы с вульгарным псориазом, а другие *Malassezia* — с каплевидным псориазом и псориазом волосистой части головы [17–19]. *M. globosa* встречаются преимущественно при псориазе волосистой части головы, реже обнаруживались *M. furfur* и *M. sympodialis*, однако, учитывая, что эти виды существуют в норме на указанных выше участках, объяснить их роль при псориазе довольно сложно. Вместе с тем следует отметить, что у больных псориазом выявляются антитела к *Malassezia spp.* и их антигенам [20].

Известно, что при псориазе IL-23 (IL-23/Th17) играет ключевую роль в патогенезе заболевания [21]. *Malassezia* могут индуцировать продукцию цитокинов, связанных с Th1-клетками в периферической крови [22], а также влиять на пролиферацию кератиноцитов и продукцию провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии воспаления [23]. Согласно различным данным, местные и системные противогрибковые препараты могут оказывать выраженный терапевтический эффект при лечении псориаза [24–27]. По мнению Hurabielle и соавт., в этих случаях *Malassezia spp.* играют роль фактора, обостряющего заболевание, но не являются его причиной, что объясняет положительные результаты антифунгальной терапии. Несомненно, требуются дополнительные исследования для понимания роли малассезий в патогенезе псориаза [16].

В основе лечения дерматозов, ассоциированных с *Malassezia*, лежит противогрибковая и противовоспалительная терапия (при участии в патогенезе воспаления). Оральный тербинафин неэффективен при отрубевидном лишае, однако эффективен при среднетяжелых формах себорейного дерматита. Оральный итраконазол при себорейном дерматите дает выраженный клинический эффект и уменьшает количество *Malassezia spp.*, однако эти данные немногочисленны [2]. При лечении себорейного дерматита рекомендуют топические препараты (противогрибковые средства, кортикостероиды, пимекролимус, такролимус, цинк пиритион, кератолитики) и системные (имидазолы, тербинафин, изотретиноин) [9].

В последние годы вновь появился интерес к препаратам цинка, которые обладают следующими фармакологическими свойствами: влияют на дифференцировку кератиноцитов, оказывают противовоспалительное, противогрибковое и антибактериальное действия [28]. Таким образом, препараты цинка могут действовать патогенетически на дерматозы, ассоциированные с малассезиями.

Активация молекулы цинка пиритиона приводит к укреплению внутримолекулярных связей, в результате активированный цинк пиритион становится стабильнее в 50 раз в сравнении со стандартным цинком пиритионом. Активированный цинк пиритион способен связываться с фосфолипидами и хелатировать катионы металлов, активировать апоптоз и угнетать воспаление. В основе противомикробного и противогрибкового действия лежит способность этого препарата нарушать целостность мембран клеток [29]. В сравнительном исследовании противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза было установлено, что противовоспалительное действие активированного цинка пиритиона незначительно уступало бетаметазону и превосходило цинк пиритион [30, 31].

На сегодняшний день очень мало исследований, посвященных изучению антимикотической активности активированного цинка пиритиона при лечении кожных заболеваний. Новые данные о препарате в данном аспекте позволят расширить спектр показаний к применению и лучше понять патогенез дерматозов.

Цель исследования: оценить антифунгальную активность наружных форм активированного цинка пиритиона при лечении псориаза, себорейного дерматита и отрубевидного лишая. Второстепенными целями были оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата.

Методы

Дизайн исследования

Проспективное открытое интервенционное исследование.

Критерии включения

- мужчины и женщины любой расовой принадлежности в возрасте от 18 до 65 лет;
- подписанное информированное согласие;
- амбулаторные и (или) стационарные пациенты;
- установленный клинический диагноз псориаза, себорейного дерматита или отрубевидного лишая.

Критерии невключения

- распространенные формы псориаза (площадь поражения кожи более 10%);
- необходимость системной антимикотической терапии (для отрубевидного лишая);
- повышенная чувствительность к любому компоненту наружных форм активированного цинка пиритиона;
- местное или системное применение противогрибковых препаратов в течение 3 месяцев до даты включения пациента в исследование;
- беременность или грудное вскармливание;
- ожидаемое нарушение пациентом режима применения препарата.

Критерии исключения

- отзыв информированного согласия;
- несоблюдение пациентом графика визитов;
- развитие серьезных нежелательных явлений или медицинских состояний/заболеваний, при которых, по мнению исследователя, продолжение изучаемого лечения невозможно, или опасно для пациента, или не отвечает интересам максимального благополучия и безопасности пациента.

Условия проведения

Исследование проведено на клинической базе кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, лабораторное сопровождение — НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов).

Продолжительность исследования

В статье представлены результаты исследования, полученные за период с марта по июль 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Все включенные пациенты получали лечение наружными формами активированного цинка пиритиона (псориаз и себорейный дерматит в форме крема, отрубевидный лишай в форме аэрозоля) в течение 21 дня. Препарат наносился на очаги поражения 2 раза в день. Контрольные обследования проводились на неделях 0 (визит 1), 1 (визит 2), 2 (визит 3) и 3 (визит 4). На визитах 1, 2, 3 и 4 фиксировались основные физикальные данные, определялся дерматологический индекс шкалы симптомов, регистрировались нежелательные явления. Лабораторное обследование (микроскопическое и культуральные исследования) выполнялось на визите 1 и 4.

Исходы исследования

Основной исход исследования: колонизация кожи микромицетами рода *Malassezia* в очагах поражения до и после применения исследуемого препарата.

Дополнительные исходы исследования: клиническая эффективность и безопасность исследуемого препарата.

Методы регистрации исходов

Микроскопическое исследование. Материалом служили кожные чешуйки с очагов поражения и с участков кожи без клинических проявлений (контрольных), взятые при помощи хирургической липкой ленты. Количество исследуемых образцов: 248 (128 — до начала лечения, 120 — после лечения).

Микроскопическое исследование препаратов проводили при помощи светлопольной и люминесцентной микроскопии. При изготовлении нативных временных микропрепаратов по типу «раздавленная капля» исследуемые образцы заключали в монтирующий раствор КОН (гидроксида калия) в концентрации 10% масс. доля в 40% об. доля ДМСО (диметилсульфоксиде) с добавлением метиленовой сини. Дополнительно перед исследованием в качестве флуоресцентной метки хитина и целлюлозы клеточной стенки грибов в препарат добавляли раствор калькофлюора белого с синим Эванса. Микроскопию препаратов из образцов Объекта № 1 с последующей фотофиксацией результатов проводили при помощи микроскопа Leica DM LB2 и фотокамеры Leica DFC320 при кратности увеличения $\times 200$ и $\times 400$.

Результаты микроскопического исследования оценивали с использованием разработанной нами субъективной 5-балльной шкалы: 0 — отсутствие клеток, 1 — единичные клетки, 2 — умеренное количество (до 20 клеток в поле зрения), 3 — значительное количество (от 20 до 100 клеток в поле зрения), 4 — обилие

клеток (более 100 клеток в поле зрения). Визуализация балльной оценки результатов микроскопии представлена на рис. 1.

Культуральное исследование. Взятие материала с очагов поражения и с участков кожи без клинических проявлений (контрольных) выполнялся в двух вариантах: при помощи липкой ленты (скотча) с размером рабочей площади 3,5 см × 1,5 см, количество исследуемых образцов — 248 (128 — до начала лечения, 120 — после лечения); круговые отпечатки, взятые методом контактных чашек (бакпечатки с селективной липид-содержащей питательной средой), количество исследуемых образцов 248 (128 — до начала лечения, 120 — после лечения).

Для выделения и культивирования липидозависимых микромицетов рода *Malassezia* использовали плотную (агаризованную) содержащую липиды селективную питательную среду — модифицированный агар Лиминга–Нотман (mLNA). Состав среды mLNA: вода дистиллированная — 1 л, пептон ферментативный — 10 г, глюкоза — 10 г, дрожжевой экстракт — 2 г, бычья желчь (сухая) — 8 г, глицерин — 10 мл, глицерол моностеарат — 0,5 г, Твин 60 — 5,0 мл, оливковое масло — 20 мл, агар-агар — 15 г. Для ингибирования бактериального роста в среду mLNA добавляли антибиотик — хлорамфеникол в концентрации 40 мг/л. Для выполнения всего объема работы использовали одну партию изготовленной в лаборатории среды mLNA.

Образцы с липких лент, закрепленные на предметных стеклах, перед засевом на питательные среды предварительно обрабатывали с наружной стороны предметного стекла, а также с его обратной стороны последовательными поступательными движениями с помощью ватного тампона, смоченного раствором 95% этилового спирта, во избежание контаминации посева на ЧП быстрорастущими мицелиальными (нитчатными) микромицетами. Образцы на липких лентах стерильным пинцетом снимали со стекол и засевали попарно (с очага и контрольные) на питательную среду в чашках Петри (ЧП).

Инкубацию ЧП и контактных чашек (бакпечаток) осуществляли в термостате при температуре (32 ± 2) °С в течение 10 суток. После окончания культивирования проводили подсчет выросших колоний микромицетов в каждой ЧП и БП с фотофиксацией

результатов. Результаты выражали в количестве колоний на 1 дм² (КОЕ/дм²).

Поскольку микромицеты рода *Malassezia* являются представителями нормобиоты кожи человека и степень колонизации этими грибами значительно варьирует в популяции людей, для лабораторной оценки эффективности лечения противогрибковым средством мы дополнительно учитывали исходную степень колонизации здоровой кожи без клинических проявлений индивидуально для каждого пациента.

Для оценки степени колонизации кожи в очагах поражения микромицетами рода *Malassezia* до и после лечения ранжировали пациентов на группы на основании результатов микроскопических и культуральных исследований. Для микроскопии ранжировали по группам (n = 5) в соответствии с результатами, а именно в зависимости от количества баллов (0–4). Для культуральных исследований ранжирование по группам (n = 8) осуществляли по величине показателя КОЕ/дм²: 0; 1...100; 101...200; 201...400; 401...800; 801...1600; 1601...3200 и более 3200.

Для определения клинической эффективности препарата использовали модифицированный дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС), а также общую оценку клинического состояния пациента врачом (шкала PGA, глобальная оценка врачом) (табл. 1). При расчете ДИШС учитывались такие показатели, как кожный зуд, эритема, шелушение, инфильтрация, пигментация, эскориации, трещины и корки. Выраженность симптомов имела следующую градацию: нет (0 баллов), легкая степень (1 балл), умеренная выраженность (2 балла) и значительная выраженность (3 балла). Итоговый результат ДИШС складывается из значений по каждому показателю и может иметь диапазон от 0 до 24.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, протокол № 2 от 16.02.2022.

Статистический анализ

Предварительный расчет объемов выборок не производился. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи лицензионного пакета программ STATISTICA v.10.0 (StatSoft, USA)

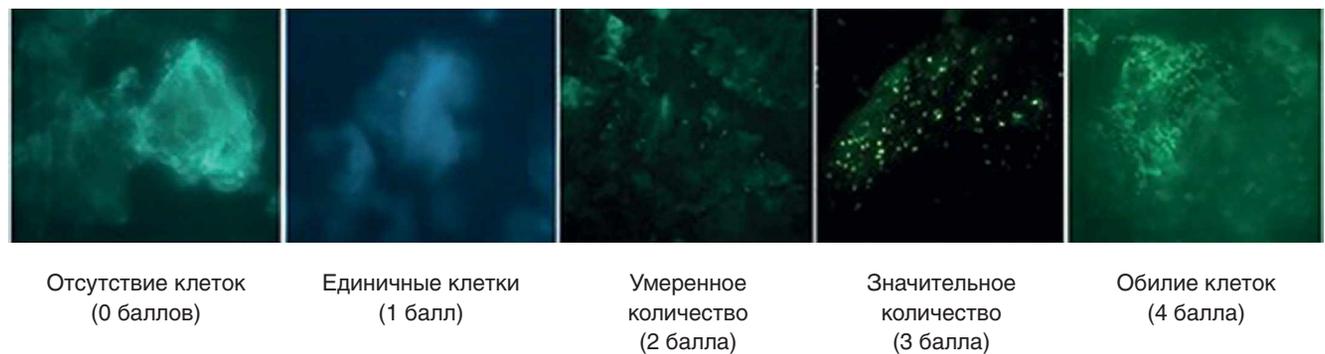


Рис. 1. Визуализация шкалы балльной оценки степени колонизации образцов при их микроскопии
 Fig. 1. Visualization of the scale of the degree of colonization of samples during their microscopy

Таблица 1. Общая оценка клинического состояния пациента врачом (глобальная оценка врачом, PGA)
Table 1. Overall physician assessment of the patient's clinical condition (Physician Global Assessment, PGA)

Балл	Степень тяжести	Описание	Ответ на терапию
0	Полное очищение	Признаки заболевания отсутствуют (улучшение на 100%)	Полный ответ
1	Почти полное очищение	Очень значительное улучшение ($\geq 90\%$ <100%), остаются только следы заболевания	Частичный ответ
2	Выраженное улучшение	Значительное улучшение ($\geq 75\%$ <90%), остаются только отдельные признаки заболевания	Частичный ответ
3	Умеренное улучшение	Состояние промежуточное между выраженным и незначительным улучшением ($\geq 50\%$ <75%)	Частичный ответ
4	Незначительное (слабое) улучшение	Некоторое улучшение ($\geq 25\%$ <50%), остаются выраженные признаки заболевания	Заболевание стабильное
5	Без изменений	Нет изменений по сравнению с исходным состоянием ($\pm 25\%$)	Заболевание стабильное
6	Ухудшение	Заболевание ухудшилось по сравнению с исходным состоянием на $\geq 25\%$ и более	Заболевание прогрессирует

и программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Результаты культурального исследования (КОЕ/дм²) оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные описывали при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3). Для сравнения количественных показателей колонизации кожи с очага поражения, а также контрольных участков кожи на визитах 1 и 4 использовали критерий Вилкоксона (Уилкоксона) (W). Сравнение двух независимых групп выполняли при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни (U-тест). Корреляционный анализ проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

На этапе скрининга обследовано 64 пациента в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозами ограниченный псориаз (16 мужчин, 8 женщин, средний возраст $32,6 \pm 16,8$), себорейный дерматит (20 мужчин, средний возраст $27,7 \pm 10,1$) и отрубевидный лишай (19 мужчин, 3 женщины, средний возраст $27,8 \pm 12,1$), соответствующие критериям включения/невключения. Завершило исследование 60 пациентов, четверо (2 — псориаз и 2 — отрубевидный лишай) были исключены в связи с несоблюдением графика визитов.

Основные результаты исследования у больных псориазом

Микроскопически и культурально микромицеты рода *Malassezia* были обнаружены у 95% пациентов (19/20). В исследуемом материале от одного пациента (№ П10 в базе данных), полученном на 1-м визите, грибы рода *Malassezia* обнаружены не были, в связи с этим он не был включен в анализ результатов данной группы по вышеуказанным показателям.

Микроскопически микромицеты рода *Malassezia* до начала антимикотической терапии были выявлены в образцах с очагов у 16 пациентов (84,2%), а по завершении — у 11 (57,9%). После лечения наблюдали

снижение степени колонизации: большая часть образцов — 8 (42,1%) вошла во 2-ю ранговую группу (1 балл), 2 (10,5%) — в 3-ю (2 балла) и еще 1 (5,3%) — в 4-ю ранговую группу. В 5-ю группу не вошел ни один из исследуемых образцов ни до, ни после терапии. Число пациентов, у которых микроскопически микромицеты рода *Malassezia* не были обнаружены в очагах, возросло с 3 (15,8%) до 8 (42,1%). Полная элиминация исследуемого возбудителя в образцах с очага после лечения произошла у 5 (26,3%) пациентов (табл. 2). Различия между связанными группами (до и после лечения) оказались статистически значимыми (табл. 3). На участках здоровой кожи (контроль) микромицеты рода *Malassezia* в начале исследования (визит 1) определялись у 13 пациентов (68,4%), а по окончании (визит 4) у 14 пациентов (73,7%), значимых различий между связанными группами в данном случае выявлено не было (см. табл. 3).

Культурально до начала антимикотической терапии микромицеты рода *Malassezia* были выделены с липких пленок у 17 (89,4%) и из образцов на БП у 10 (52,6%). После лечения микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов с липких пленок у 14 (73,7%) и из образцов на БП у 6 (31,6%) пациентов. Отмечалась тенденция к снижению степени колонизации кожи в очагах поражения *Malassezia spp.* у больных псориазом на фоне лечения по результатам посевов образцов как на липких пленках, так и на БП, при этом значимых различий между связанными группами выявлено не было (см. табл. 3).

После воздействия исследуемого лекарственного средства большая часть исследованных образцов на липких пленках вошла в ранговые группы с наименьшим уровнем колонизации: в 1-ю (0 КОЕ) — 5 (26,3%) и 2-ю (1...100 КОЕ/дм²) — 7 (36,9%). Число пациентов в 5-й (401...800 КОЕ/дм²) и 6-й (801...1600 КОЕ/дм²) группах сократилось с 3 (15,8%) до 0%, а в 3-й группе (101...200 КОЕ/дм²) увеличилось на 10,5%. Что касается результатов посевов на БП, то количество пациентов с наивысшим уровнем колонизации кожи из группы 8 (более 3200 КОЕ/дм²) уменьшилось с 3 (15,8%) до 1 (5,3%). Количество образцов в группе 2 (1...100 КОЕ/дм²) увеличилось на 10,5% —

Таблица 2. Результаты микроскопического исследования образцов от больных псориазом на визитах 1 и 4 (n = 19)
Table 2. Results of microscopic examination of samples from psoriasis patients at visits 1 and 4 (n = 19)

Группы рангов	Количество баллов	Исследованные образцы, абс. (%)			
		очаг		контроль	
		визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1	0	3 (15,8%)	8 (42,1%)	6 (31,6%)	5 (26,3%)
2	1	6 (31,6%)	8 (42,1%)	12 (63,1%)	14 (73,7%)
3	2	4 (21%)	2 (10,5%)	1 (5,3%)	0 (0%)
4	3	6 (31,6%)	1 (5,3%)	0 (0%)	0 (0%)
5	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 3. Анализ динамики колонизации кожи у больных псориазом (баллы для микроскопии, КОЕ/дм² для культуральных исследований) на визитах 1 и 4 (Me, Q1 – Q3)
Table 3. Analysis of skin colonization dynamics in psoriasis patients (scores for microscopy, CFU/dm² for culture studies) at visits 1 and 4 (Me, Q1 - Q3)

Очаг поражения						Здоровая кожа					
микроскопия		липкая лента		бакпечатка		микроскопия		липкая лента		бакпечатка	
визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1,0 (1,0–2,8)	0,5 (0–1,0)	228 (57–676)	38 (8–112)	20 (0–188)	0 (0–10)	1,0 (0–1,0)	1,0 (0–1,0)	61,5 (0–229)	30 (0–76)	0 (0–0)	0 (0–22)
p = 0,019*		p = 0,053		p = 0,06		p = 1,0		p = 0,198		p = 0,575	

Примечание: * значимые различия между связанными группами (p < 0,05).
Note: * significant differences between related groups (p < 0.05).

с 2 до 4. В то же время ни один из исследуемых образцов не вошел в группы 3 (101...200 КОЕ/дм²) и 7 (1601...3200 КОЕ/дм²). Полная элиминация возбудителя из очага после лечения по результатам культурального исследования образцов произошла у 4 (21%) пациентов.

Дополнительные результаты исследования у больных псориазом

Анализ динамики ДИШС в процессе лечения показал следующие результаты: Me_{нед0} = 7,5 (6,5; 11,0) балла, Me_{нед1} = 6,0 (5,0; 9,0) балла, Me_{нед2} = 5,0 (3,0; 7,0) балла, Me_{нед3} = 3,0 (2,0; 4,5) балла, значимые различия между связанными группами получены уже на 1-й неделе лечения (p < 0,001). Показателя полного или почти полного очищения по шкале PGA (глобальная оценка врачом) достигли 15% пациентов (3/20), выраженного улучшения — 45% (9/20) (рис. 2).

Основные результаты исследования у больных себорейным дерматитом

Микроскопически и культурально микромицеты рода *Malassezia* были обнаружены у 100% пациентов (20/20). Микроскопически микромицеты рода *Malassezia* до начала антимикотической терапии были выявлены в образцах с очагов у 19 пациентов (95,0%), а по завершении — у 17 (85,0%). После лечения наблюдали снижение степени колонизации: большая часть образцов — 12 (60,0%) вошла во 2-ю ранговую груп-

пу (1 балл) и еще 5 (25,0%) — в 3-ю группу (2 балла), а в 4-ю и 5-ю группы не вошел ни один из исследуемых образцов. Число пациентов, у которых микроскопически микромицеты рода *Malassezia* не были обнаружены в очагах, возросло с 1 (5,0%) до 3 (15,0%). Полная элиминация исследуемого возбудителя в образцах с очага после лечения произошла у 2 (10,0%) пациентов (табл. 4). Различия между связанными группами (до и после лечения) оказались статистически значимыми (см. табл. 4). На участках здоровой кожи микромицеты рода *Malassezia* в начале исследования (визит 1) определялись у 14 пациентов (70,0%), а по окончании (визит 4) у 11 пациентов (55,0%), значимых различий между связанными группами в данном случае выявлено не было (табл. 5).

Культурально до начала антимикотической терапии микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов с липких пленок у 18 пациентов (90,0%) и из образцов на БП — у 19 (95,0%). После лечения микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов с липких пленок у 14 пациентов (70,0%) и из образцов на БП у 9 (45,0%). Отмечалось статистически значимое снижение степени колонизации кожи *Malassezia spp.* у пациентов на фоне лечения по результатам посевов образцов как на липких пленках, так и на БП (см. табл. 5).

Большая часть исследованных образцов на липких пленках — 11 (55,0%) вошла во 2-ю ранговую группу (1...100 КОЕ/дм²), число пациентов в 6-й группе



а



б

Рис. 2. Оценка клинической эффективности исследуемого препарата (пациентка 19 лет, псориаз, номер ПО9 в базе данных): а — визит 1, ДИШС — 10 баллов; б — визит 4, ДИШС — 3 балла, общая оценка врачом — 2 балла (выраженное улучшение, частичный ответ)
 Fig. 2. Assessment of clinical effectiveness of the study drug (patient 19 years old, psoriasis, number P09 in the database): а — visit 1, DISS — 10 points; б — visit 4, DISS — 3 points, overall physician's evaluation — 2 points (marked improvement, partial response)

Таблица 4. Результаты микроскопического исследования образцов от больных себорейным дерматитом на визитах 1 и 4 (n = 20)
 Table 4. Results of microscopic examination of samples from patients with seborrheic dermatitis at visits 1 and 4 (n = 20)

Группы рангов	Количество баллов	Исследованные образцы, абс. (%)			
		очаг		контроль	
		визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1	0	1 (5%)	3 (15%)	6 (30%)	9 (45%)
2	1	9 (45%)	12 (60%)	10 (50%)	10 (50%)
3	2	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%)	0 (0%)
4	3	4 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
5	4	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 5. Анализ динамики колонизации кожи у больных себорейным дерматитом (баллы для микроскопии, КОЕ/дм² для культуральных исследований) на визитах 1 и 4 (Me, Q1 - Q3)
 Table 5. Analysis of skin colonization dynamics in patients with seborrheic dermatitis (points for microscopy, CFU/dm² for culture studies) at visits 1 and 4 (Me, Q1 - Q3)

Очаг поражения						Здоровая кожа					
микроскопия		липкая лента		бакпечатка		микроскопия		липкая лента		бакпечатка	
визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1,5 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–1,5)	828 (124–1796)	48 (0–181)	885 (44–2094)	0 (0–210)	1,0 (0–1,0)	1,0 (0–1,0)	112,5 (38–333)	9,5 (0–66,5)	0 (0–118)	0 (0–10)
p = 0,027*		p = 0,001*		p = 0,002*		p = 0,606		p = 0,023*		p = 0,228	

Примечание: * значимые различия между связанными группами (p < 0,05).
 Note: * significant differences between related groups (p < 0.05).

(801...1600 КОЕ/дм²) сократилось с 5 (25,0%) до 2 (10,0%), а в группы 5, 7 и 8 после воздействия исследуемого препарата не вошел ни один из образцов. По результатам посевов на БП на 15% снизилось количество образцов, относящихся к 6-й (801...1600 КОЕ/дм²) и ко 2-й (1...100 КОЕ/дм²) ранговым группам. В то же время ни один из исследуемых образцов не вошел в группу 7 (1601...3200 КОЕ/дм²). Количество пациентов с наивысшим уровнем колонизации кожи из группы 8 (более 3200 КОЕ/дм²) уменьшилось с 3 (15,0%) до 1 (5,0%). Полная элиминация возбудителя из очага после лечения по результатам культурального исследования образцов на липких лентах и на БП произошла у 4 (20,0%) и у 10 (50,0%) пациентов соответственно. Заметно снизилось (более чем на 50%) количество образцов, относящихся к высоким рангам по степени колонизации.

Дополнительные результаты исследования у больных себорейным дерматитом

Анализ динамики ДИШС в процессе лечения показал следующие результаты: Me_{нед0} = 5,5 (4,0; 7,0) балла, Me_{нед1} = 3,0 (3,0; 4,5) балла, Me_{нед2} = 2,0 (2,0; 3,0) балла, Me_{нед3} = 1,0 (0,0; 2,5) балла, значимые различия между связанными группами получены уже на 1-й неделе лечения ($p < 0,001$). Показателя полного или почти полного очищения по шкале PGA (глобальная оценка врачом) достигли 75% пациентов (15/20) (рис. 3).

Основные результаты исследования у больных отрубевидным лишаем

Лабораторно диагноз отрубевидный лишай был подтвержден практически у всех пациентов данной группы, за исключением субъекта О19, у которого, не

смотря на наличие клинической картины заболевания, получение положительных результатов культурального и микроскопического исследований, при микроскопии образцов биоматериала отсутствовала типичная тканевая форма микромицета рода *Malassezia*, характерная для диагноза отрубевидный лишай. Вследствие чего результаты для этого пациента при последующем анализе группы не учитывали.

Микроскопически микромицеты рода *Malassezia* были выявлены в образцах у всех 19 пациентов (100%), как до антимикотической терапии, так и после ее проведения. После лечения наблюдали снижение степени колонизации кожи пациентов: большая часть образцов — 9 (47,4%) вошла во 2-ю ранговую группу (1 балл), 5 образцов (26,3%) — в 3-ю и 4 образца (21%) — в 4-ю группу (2 балла). Наиболее существенное снижение численности наблюдалось в 5-й ранговой группе, в которую вошли образцы с обилием клеток *Malassezia spp.* — с 15 (78,9%) до 1 (5,3%). Полная элиминация исследуемого возбудителя в образцах с очагов поражения после лечения не наступила ни у одного из пациентов (табл. 6). Различия между связанными группами (до и после лечения) оказались статистически значимыми (табл. 7). На участках здоровой кожи микромицеты рода *Malassezia* в начале исследования (визит 1) определялись у 14 пациентов (70,0%), а по окончании (визит 4) у 11 пациентов (55,0%), значимых различий между связанными группами в данном случае выявлено не было (см. табл. 7).

Было отмечено, что при микроскопии образцов от пациентов после проведенной лекарственной терапии (визит 4) обнаруживались клетки *Malassezia spp.* преимущественно с деструктивной клеточной стенкой



а



б

Рис. 3. Оценка клинической эффективности исследуемого препарата (пациент 20 лет, себорейный дерматит, номер С05 в базе данных): а — визит 1, ДИШС — 7 баллов; б — визит 4, ДИШС — 1 балл, общая оценка врачом — 1 балл (почти полное очищение, частичный ответ)

Fig. 3. Assessment of clinical efficacy of study drug (patient 20 years old, seborrheic dermatitis, number C05 in the database): a — visit 1, DISS — 7 points; b — visit 4, DISS — 1 point, overall physician score — 1 point (almost complete clearance, partial response)

Таблица 6. Результаты микроскопического исследования образцов от больных отрубевидным лишаем на визитах 1 и 4 ($n = 19$)
Table 6. Results of microscopic examination of samples from patients with pityriasis versicolor at visits 1 and 4 ($n = 19$)

Группы рангов	Количество баллов	Исследованные образцы, абс. (%)			
		очаг		контроль	
		визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
1	0	0 (0%)	0 (0%)	2 (10,5%)	5 (26,4%)
2	1	0 (0%)	9 (47,4%)	13 (68,5%)	12 (63,1%)
3	2	1 (5,3%)	5 (26,3%)	4 (21%)	2 (10,5%)
4	3	3 (15,8%)	4 (21%)	0 (0%)	0 (0%)
5	4	15 (78,9%)	1 (5,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 7. Анализ динамики колонизации кожи у больных отрубевидным лишаем (баллы для микроскопии, КОЕ/дм² для культуральных исследований) на визитах 1 и 4 (Me, Q1 – Q3)
Table 7. Analysis of skin colonization dynamics in patients with pityriasis versicolor (points for microscopy, CFU/dm² for culture studies) at visits 1 and 4 (Me, Q1 - Q3)

Очаг поражения						Здоровая кожа					
микроскопия		липкая лента		бакпечатка		микроскопия		липкая лента		бакпечатка	
визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
4,0 (3,5–4,0)	2,0 (1,0–3,0)	648 (296–1188)	38 (19–104)	155 (0–510)	0 (0–44)	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)	38 (19–114)	19 (0–76)	0 (0–22)	0 (0–11)
$p < 0,001^*$		$p < 0,001^*$		$p = 0,033^*$		$p = 0,593$		$p = 0,17$		$p = 0,415$	

Примечание: * значимые различия между связанными группами ($p < 0,05$).
Note: * significant differences between related groups ($p < 0.05$).

(рис. 4). Так, несмотря на умеренное количество клеток этого микромицета в некоторых образцах, большинство из обнаруженных клеток были повреждены и, следовательно, неспособны к росту и размножению, то есть к поддержанию инфекционного процесса.

Культурально до начала антимикотической терапии микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов пациентов с липких пленок у 19 (100%) и из образцов на БП у 10 (52,7%). После лечения микромицеты рода *Malassezia* были выделены из образцов с липких пленок у 15 (78,9%) и из образцов на БП у 5 (26,3%) пациентов этой группы. Отмечалось статистически значимое снижение степени колонизации кожи *Malassezia spp.* у пациентов на фоне лечения по результатам посевов образцов как на липких пленках, так и на БП (см. табл. 7).

Большая часть исследованных образцов на липких пленках — 10 (52,7%) — вошла во 2-ю ранговую группу (1...100 КОЕ/дм²), число пациентов в 8-й группе (более 3200 КОЕ/дм²) сократилось с 3 (15,8%) до 1 (5,3%), в группы 3 и 4 вошло по 2 (10,5%) пациента, а в группы 5, 6 и 7 после воздействия исследуемого препарата не вошел ни один из образцов.

При оценке результатов, полученных на БП, количество образцов в 1-й группе возросло с 9 (47,4%) до 14 (73,7%). На 10,5% уменьшилось количество образцов в 3-й ранговой группе (101...200 КОЕ/дм²) — с 3 (15,8%) до 1 (5,3%). В 5-й и 7-й группах численность образцов осталась неизменной (5,3%). В то же время ни один из исследуемых образцов не вошел в группы

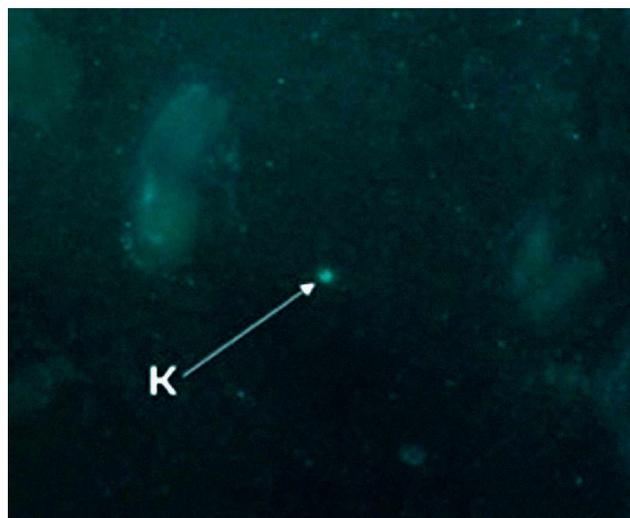


Рис. 4. Клетка *Malassezia sp.* (K) с деструктивной клеточной стенкой. Ув. $\times 400$
Fig. 4. *Malassezia sp.* cell (K) with a destructive cell wall. Spec. $\times 400$

4 (201...400 КОЕ/дм²), 6 (801...1600 КОЕ/дм²) и 8 (более 3200 КОЕ/дм²). Полная элиминация возбудителя из очага после лечения по результатам культурального исследования образцов на липких лентах и на БП произошла у 4 (21,0%) и у 5 (26,3%) пациентов соот-



а



б

Рис. 5. Оценка клинической эффективности исследуемого препарата (пациент 32 лет, отрубевидный лишай, номер 006 в базе данных): а — визит 1, ДИШС — 4 балла; б — визит 4, ДИШС — 1 балл, общая оценка врачом — 1 балл (почти полное очищение, частичный ответ)

Fig. 5. Assessment of clinical efficacy of study drug (patient 32 years old, pityriasis versicolor, number 006 in database): а — visit 1, DISS — 4 points; б — visit 4, DISS — 1 point, overall physician evaluation — 1 point (almost complete clearance, partial response)

ветственно. Заметно снизилось (более чем на 50%) количество образцов, относящихся к высоким рангам по степени колонизации.

Дополнительные результаты исследования у больных отрубевидным лишаем

Анализ динамики ДИШС в процессе лечения показал следующие результаты: $Me_{нед0} = 4,0$ (3,5; 5,5) балла, $Me_{нед1} = 3,0$ (2,0; 4,0) балла, $Me_{нед2} = 2,0$ (2,0; 3,0) балла, $Me_{нед3} = 1,0$ (1,0; 2,0) балла, значимые различия между связанными группами получены уже на 1-й неделе лечения ($p < 0,001$). Показателя полного или почти полного очищения по шкале PGA (глобальная оценка врачом) достигли 50% пациентов (10/20), выраженного улучшения — 25% (5/20) (рис. 5).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений, в том числе связанных с применением активированного цинка пиритиона, зарегистрировано не было.

Обсуждение

Полученные результаты показали высокую обсемененность очагов поражения грибами рода *Malassezia* у больных псориазом и себорейным дерматитом. В случае псориаза по результатам трех вариантов исследований (микроскопия, посев с липкой ленты, посев с бакпечатки) *Malassezia spp.* были выделены у 95% больных (19/20), в случае себорейного дерматита у 100% (20/20). Количественные показатели колонизации по данным культурального исследования в очагах поражения псориазом и на контрольных участках (здоровая кожа) свидетельствуют о неоднозначных результатах. При посе-

вах с липких лент значимых различий получено не было ($Me_{очаг} = 228$ КОЕ/дм², $Me_{здор} = 66$ КОЕ/дм², $p = 0,103$), в то время как с бакпечаток различия оказались статистически значимыми ($Me_{очаг} = 20$ КОЕ/дм², $Me_{здор} = 0$ КОЕ/дм², $p = 0,031$). У больных себорейным дерматитом колонизация грибами рода *Malassezia* в очагах поражения по сравнению с контролем была значимо выше в обоих случаях (липкая лента: $Me_{очаг} = 828$ КОЕ/дм², $Me_{здор} = 113$ КОЕ/дм², $p = 0,032$; бакпечатка: $Me_{очаг} = 825$ КОЕ/дм², $Me_{здор} = 0$ КОЕ/дм², $p < 0,001$).

Проведенный корреляционный анализ между уровнем колонизации *Malassezia spp.* в очагах поражения и ДИШС в случае псориаза не выявил наличие взаимосвязи (липкая лента: $r = -0,34$, $p = 0,156$; бакпечатка: $r = -0,06$, $p = 0,816$). Противоположные результаты отмечены у больных себорейным дерматитом, где выявлено наличие прямой умеренной взаимосвязи между степенью тяжести дерматоза (ДИШС) и уровнем колонизации *Malassezia spp.* в очагах поражения (липкая лента: $r = 0,48$, $p = 0,03$; бакпечатка: $r = 0,53$, $p = 0,017$). Таким образом, можно сделать вывод об участии дрожжевых грибов в патогенезе себорейного дерматита, в то время как при псориазе данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Применение активированного цинка пиритиона приводило к снижению колонизации *Malassezia spp.* в очагах поражения при всех исследованных нозологических формах, что свидетельствует об антифунгальном эффекте умеренного характера, так как в большинстве случаев не удавалось добиться полной элиминации микроорганизма. При псориазе и себорейном дерматите уменьшение обсемененности можно связать с противовоспалительным действием препарата, однако в случае отрубевидного лишая такой механизм невозможен

по определению. Важным фактом, зарегистрированным в ходе исследования, следует считать обнаружение после проведенной лекарственной терапии в основном клетках *Malassezia spp.* с деструктивной клеточной стенкой, то есть неспособных к росту и размножению, а значит, поддержанию инфекционного процесса.

Ограничения исследования

Выборка больных псориазом оказалась недостаточной по объему, в связи с чем не удалось получить статистически значимого снижения степени колонизации

кожи. Для получения окончательных выводов по данному вопросу следует провести дополнительное исследование с включением большего количества наблюдений.

Заключение

Активированный цинк пиритион в форме крема и аэрозоля показал умеренную антифунгальную активность в отношении микромицетов рода *Malassezia*. Применение препарата подтвердило его высокую клиническую эффективность и безопасность при лечении псориаза и себорейного дерматита. ■

Литература/References

1. Горбунцов В.В. Малассезиоз кожи. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2010;(1-2):125–153 [Gorbuncov VV. Malasseziosis of the skin. Dermatovenerologija. Kosmetologija. Seksopatologija. 2010;(1-2):125–153. (In Russ.)]
2. Pedrosa AF, Lisboa C, Gonçalves Rodrigues A. Malassezia infections: A medical conundrum. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):170–176. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.022
3. Gupta AK, Kohli Y. Prevalence of Malassezia species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. Med Mycol. 2004;42(1):35–42. doi: 10.1080/13693780310001610056
4. Jang SJ, Lim SH, Ko JH, Oh BH, Kim SM, Song YC, et al. The investigation on the distribution of Malassezia yeasts on the normal Korean skin by 26S rDNA PCR-RFLP. Ann Dermatol. 2009;21(1):18–26. doi: 10.5021/ad.2009.21.1.18
5. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos AA, Vera Casaño A, Crespo Erchiga A, Sánchez Fajardo F. Isolation and identification of Malassezia spp in pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and healthy skin. Rev Iberoam Micol. 1999;16(S):S16–21.
6. Sandström Falk MH, Tengvall Linder M, Johansson C, Bartosik J, Bäck O, Särnhult T, et al. The prevalence of Malassezia yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls. Acta Derm Venereol. 2005;85(1):17–23. doi: 10.1080/00015550410022276
7. Sugita T, Suzuki M, Goto S, Nishikawa A, Hiruma M, Yamazaki T, et al. Quantitative analysis of the cutaneous Malassezia microbiota in 770 healthy Japanese by age and gender using a real-time PCR assay. Med Mycol. 2010;48(2):229–233. doi: 10.1080/13693780902977976
8. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. Nature. 2013;498(7454):367–370. doi: 10.1038/nature12171
9. An Q, Sun M, Qi RQ, Zhang L, Zhai JL, Hong YX, et al. High Staphylococcus epidermidis Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis. Chin Med J (Engl). 2017;130(14):1662–1669. doi: 10.4103/0366-6999.209895
10. Imamoglu B, Hayta SB, Guner R, Akyol M, Ozelik S. Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2016;1(1):e158–e161. doi: 10.5114/amsad.2016.65075
11. Grice EA, Dawson TL. Host-microbe interactions: Malassezia and human skin. Curr Opin Microbiol. 2017;40:81–87. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.024
12. Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment. Med Mycol. 2018;56(suppl_1):S10–S25. doi: 10.1093/mmy/myx134
13. Karakadze MA, Hirt PA, Wikramanayake TC. The genetic basis of seborrheic dermatitis: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(4):529–536. doi: 10.1111/jdv.14704
14. Vijaya-Chandra SH, Srinivas R, Dawson TJr, Common JE. Cutaneous Malassezia: Commensal, Pathogen, or Protector? Front Cell Infect Microbiol. 2021;10:614446. doi: 10.3389/fcimb.2020.614446
15. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, Jeanmougin M, Olah P, Skoog T, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. Nat Commun. 2019;10(1):4703. doi: 10.1038/s41467-019-12253-y
16. Hurabielle C, Link VM, Bouladoux N, Han SJ, Merrill ED, Lightfoot YL, et al. Immunity to commensal skin fungi promotes psoriasisiform skin inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(28):16465–16474. doi: 10.1073/pnas.2003022117
17. Aydogan K, Tore O, Akcaglar S, Oral B, Ener B, Tunalı S, et al. Effects of Malassezia yeasts on serum Th1 and Th2 cytokines in patients with guttate psoriasis. Int J Dermatol. 2013;52(1):46–52. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05280.x
18. Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga V, Martínez-Pilar L, Godoy Diaz D, Martínez-García S, Lova Navarro M, et al. Do Malassezia species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? J Mycol Med. 2014;24(2):87–92. doi: 10.1016/j.mycmed.2013.10.007
19. Honnavar P, Chakrabarti A, Dogra S, Handa S, Rudramurthy SM. Phenotypic and molecular characterization of Malassezia japonica isolated from psoriasis vulgaris patients. J Med Microbiol. 2015;64(Pt 3):232–236. doi: 10.1099/jmm.0.000011
20. Jagielski T, Rup E, Ziłkowska A, Roeske K, Macura AB, Bielecki J. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. BMC Dermatol. 2014;14:3. doi: 10.1186/1471-5945-14-3
21. Li B, Huang L, Lv P, Li X, Liu G, Chen Y, et al. The role of Th17 cells in psoriasis. Immunol Res. 2020;68(5):296–309. doi: 10.1007/s12026-020-09149-1
22. Valli JL, Williamson A, Sharif S, Rice J, Shewen PE. In vitro cytokine responses of peripheral blood mononuclear cells from healthy dogs to distemper virus, Malassezia and Toxocara. Vet Immunol Immunopathol. 2010;134(3-4):218–229. doi: 10.1016/j.vetimm.2009.09.023
23. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, Agozzino M, Tufano MA, Donnarumma G. Possible role of Malassezia furfur in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. J Cutan Pathol. 2004;31(1):35–42. doi: 10.1046/j.0303-6987.2004.0135.x
24. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. Arch Dermatol. 1982;118(6):370–361. doi: 10.1001/archderm.1982.01650180004002
25. Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. Lancet. 1985;2(8461):921–922. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90853-0

26. Armstrong AW, Bukhalo M, Blauvelt A. A Clinician's Guide to the Diagnosis and Treatment of Candidiasis in Patients with Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(4):329–336. doi: 10.1007/s40257-016-0206-4

27. Beck KM, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(4):509–525. doi: 10.1007/s13555-018-0257-y

28. Borda LJ, Perper M, Keri JE. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(2):158–169. doi: 10.1080/09546634.2018.1473554

29. Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С., Фассахов Р.С., и др. Активированный пиритион цинка («СКИН КАП»). Механизмы действия. Клиническое применение. *Российский Аллергологический Журнал*. 2007;(3):70–75 [Skripkin JuK, Petrovskij FI, Fedenko ES, Pampura AN, Korostovcev DS, Fassahov RS, et al. Activated zinc pyrithione ("SKIN CAP"). Mechanisms of action. Clinical application. *Rossiiskij Allergologicheskij Zhurnal*. 2007;(3):70–75. (In Russ.)]

30. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Сравнительное исследование противовоспалительной активности пиритиона цинка на лабораторной модели псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(2):64–67 [Zhukov AS, Hajrutdinov VR, Samcov AV. Comparative study of the anti-inflammatory activity of zinc pyrithione on a laboratory model of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2020;96(2):64–67. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1119

31. Самсонов В.А., Димант А.Е., Иванова Н.К., Волнухин В.А., Царегородцева Е.Е., Куликов М.В. Скин-кап (активированный цинка пиритионат) в терапии больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2000;(5):37–39 [Samsonov VA, Dimant AE, Ivanova NK, Volnuhin VA, Caregorodceva EE, Kulikov MV. Skin-cup (activated zinc pyrithionate) in the treatment of psoriasis patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2000;(5):37–39. (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.В. Патрушев, Т.С. Богомолова, Т.В. Богданова; сбор и обработка материала — А.В. Патрушев, А.Ю. Алексеев, Т.В. Богданова; написание текста — А.В. Патрушев, К.О. Чепуштанова, Т.В. Богданова, А.Ю. Алексеев; редактирование — А.В. Самцов, Н.В. Васильева.

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 — Alexandr V. Patrushev, Tatiana S. Bogomolova, Tatiyana V. Bogdanova; collection and processing of material — Alexandr V. Patrushev, Andrey Y. Alekseev, Tatiyana V. Bogdanova; text writing — Alexandr V. Patrushev, Kseniya O. Chepushtanova, Tatiyana V. Bogdanova, Andrey Y. Alekseev; editing — Alexey V. Samtsov, Natalya V. Vasilyeva.

Информация об авторах

*Чепуштанова Ксения Олеговна — адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-0762>; eLibrary SPIN: 5037-7208; e-mail: kseniya.chepushtanova@mail.ru

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Патрушев Александр Владимирович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Богданова Татьяна Владимировна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2536-855X>; eLibrary SPIN: 6388-9770; e-mail: bogdanova64@gmail.com

Алексеев Андрей Юрьевич — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1890-5329>; eLibrary SPIN: 8175-6531; e-mail: andrei.alekseev@szgmu.ru

Богомолова Татьяна Сергеевна — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2450-687>; eLibrary SPIN: 4003-9040; e-mail: bogomol52@list.ru

Васильева Наталья Всеволодовна — Заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.б.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3693-5468>; eLibrary SPIN: 3829-4370; e-mail: Natalya.Vasileva@szgmu.ru

Information about the authors

*Kseniya O. Chepushtanova — MD; address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-0762>; eLibrary SPIN: 5037-7208; e-mail: kseniya.chepushtanova@mail.ru

Alexey V. Samtsov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Alexander V. Patrushev — MD; Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Tatiyana V. Bogdanova — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2536-855X>; eLibrary SPIN: 6388-9770; e-mail: bogdanova64@gmail.com

Andrey Y. Alekseev — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1890-5329>; eLibrary SPIN: 8175-6531; e-mail: andrei.alekseev@szgmu.ru

Tatiana S. Bogomolova — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2450-687>; eLibrary SPIN: 4003-9040; e-mail: bogomol52@list.ru

Natalya V. Vasilyeva — Honored Scientist of Russia, Dr. Sci. (Biol.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3693-5468>; eLibrary SPIN: 3829-4370; e-mail: Natalya.Vasileva@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию: 21.10.2022

Принята к публикации: 21.02.2023

Дата публикации онлайн: 31.03.2023

Submitted: 21.10.2022

Accepted: 21.02.2023

Published online: 31.03.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1360>

Случай сочетания тяжелого течения атопического дерматита, дерматогенной катаракты и глаукомы

© Базаев В.Т.*, Царуева М.С., Джаваева Д.Г.

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

Больной А., 23 лет, поступил с диагнозом атопический дерматит с жалобами на распространенные высыпания, сопровождаемые интенсивным зудом. Проявления на коже: эритродермия, ксеродермия, эксфолиация, стойкий белый дермографизм. *Заключение офтальмолога:* регматогенная отслойка сетчатки, осложненная катаракта, офтальмогипертензия правого глаза; гемофтальм, осложненная перезревшая катаракта, терминальная неоваскулярная глаукома левого глаза. Установлен диагноз синдром Андогского. Получил лечение: преднизолон 60 мг в сутки парентерально в течение 14 дней, метотрексат в дозе 10 мг еженедельно, реамберин, фолиевую кислоту по 5 мг еженедельно, аспаркам, аевит, энтеросорбенты, мази и кремы с кортикостероидами и увлажняющие средства. В результате лечения гиперемия, инфильтрация, шелушение и зуд кожи уменьшились. Рекомендовано амбулаторно продолжить прием метотрексата, фолиевой кислоты, преднизолона (5 мг ежедневно) и аспаркама; наружно — увлажняющие и смягчающие кремы и мази. Пациент направлен на медико-социальную экспертизу, готовится к переводу на лечение генно-инженерными биологическими препаратами.

Ключевые слова: синдром Андогского; атопический дерматит; дерматогенная катаракта; глаукома

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

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

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

Для цитирования: Базаев В.Т., Царуева М.С., Джаваева Д.Г. Случай сочетания тяжелого течения атопического дерматита, дерматогенной катаракты и глаукомы. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):42–47. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1360>



A case of combination of severe atopic dermatitis, dermatogenic cataract and glaucoma

© Vitaly T. Bazaev*, Madina S. Tsarueva, Diana G. Dzhavaeva

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Patient A., aged 23, was admitted with a diagnosis of atopic dermatitis with complaints of widespread rashes accompanied by intense itching. Skin manifestations: erythroderma, xeroderma, excoriations, persistent white dermographism. *The conclusion of the ophthalmologist:* rhegmatogenous retinal detachment, complicated cataract, ophthalmohypertension of the right eye; hemophthalmos, complicated overmature cataract, terminal neovascular glaucoma of the left eye. A diagnosis of Andogsky's syndrome was made. He received treatment: prednisolone 60 mg per day parenterally for 14 days, methotrexate at a dose of 10 mg weekly, Reamberin, folic acid 5 mg weekly, asparcam, aevit, enterosorbents, ointments and creams with corticosteroids and moisturizers. As a result of treatment, hyperemia, infiltration, peeling and itching of the skin decreased. It is recommended to continue taking methotrexate, folic acid, prednisolone (5 mg daily) and asparkam on an outpatient basis; externally — moisturizing and softening creams and ointments. The patient has been referred for a medical and social examination and is preparing to be transferred to the treatment with genetically engineered biological drugs.

Keywords: andogsky's syndrome; atopic dermatitis; dermatogenic cataract; glaucoma

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

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

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

For citation: Bazaev VT, Tsarueva MS, Dzhavaeva DG. A case of combination of severe atopic dermatitis, dermatogenic cataract and glaucoma. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(2):42–47.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1360>



Актуальность

Синдром Андогского (син.: дерматогенная катаракта, атопическая катаракта) представляет собой комплекс врожденных аномалий, включающий сочетание прогрессирующей двусторонней ювенильной катаракты с тяжелым течением атопического дерматита (АД), ихтиозом с аутосомно-рецессивным типом наследования. Впервые был описан Rothmund и Werner (1868 и 1879 соответственно), а также отечественным офтальмологом Н. И. Андогским (1914) [1–4].

Катаракта (cataracta; греч. katarrhaktēs — водопад) — заболевание глаз, характеризующееся помутнением хрусталика. По данным различных авторов, катаракта поражает от 8 до 25% пациентов с атопическим дерматитом. При этом синдром Андогского диагностируется у больных АД в значительно меньшем количестве случаев. Одновременное поражение кожи и хрусталика, возможно, является следствием их происхождения из одного эмбрионального листка — эктодермального. Существуют различные теории развития данного симптомокомплекса. Некоторые авторы связывают его с нарушением синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты. Наиболее распространенным является мнение об аутосомно-рецессивном типе наследования синдрома.

Обычно катаракта встречается у пожилых людей. У пациентов с АД она может возникать как первично, так и в результате осложнения кортикостероидной терапии [3]. Дети более чувствительны к стероидам, поэтому катаракта у них развивается быстрее и при более низких концентрациях, чем у взрослых [6]. У людей пожилого возраста чаще встречается ядерная и кортикальная катаракта, тогда как в случаях, связанных с АД, у пациентов отмечается передняя или заднекапсулярная катаракта. Как правило, сначала в раннем возрасте появляются симптомы АД, затем формируется поражение офтальмологического аппарата. Обычно поражаются оба глаза.

Одним из осложнений катаракты является так называемая факолитическая глаукома. Она развивается при перезрелой катаракте, когда вследствие всасывания распадающегося вещества хрусталика при его набухании, а также увеличения его объема происходит нарушение оттока внутриглазной жидкости. При выпадении катарактальных масс в переднюю камеру глаза и задержке их рассасывания может возникнуть так называемый факогенный или факоанафилактический иридоциклит, что обусловлено повышенной чувствительностью к хрусталиковому белку. Диагноз устанавливают на основании жалоб больного на нарушение зрения, исследования зрительной функции, а также результатов специальных офтальмологических исследований методами бокового освещения, проходящего света и биомикроскопии. С целью исключения заболеваний сетчатки (отслойка сетчатки) и стекловидного тела (гемофтальм) показано определение поля зрения, в ряде случаев проводят ультразвуковое и электрофизиологическое исследования [7].

Поражение кожи при синдроме Андогского характеризуется типичными папулезными высыпаниями на сгибательных поверхностях локтевых, коленных суставов, запястьев, внутренней поверхности бедра, лице и шеи, сопровождающимися интенсивным зудом.

В литературе последних лет мало описаний случаев синдрома Андогского, а механизмы его развития недостаточно изучены. Поэтому каждое клиническое наблюдение сочетания тяжелой формы атопического дерматита, ксе-

родермии, ювенильной катаракты и глаукомы представляет определенный научный и практический интерес.

Описание случая

Больной А., 23 лет, поступил с жалобами на высыпания на коже лица, задней поверхности шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, интенсивный зуд и сухость кожного покрова.

Анамнез заболевания. Со слов больного, болеет с трехмесячного возраста. Начало заболевания связать ни с чем не может. Со слов матери, лечился вначале с диагнозом экссудативный диатез, а с 5-летнего возраста по поводу атопического дерматита. Обострения заболевания отмечает 3–4 раза в год, вне зависимости от времени года. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно с незначительным успехом. Принимал антигистаминные препараты, витамины А и Е, энтеросорбенты, кортикостероидные мази и кремы, ингибиторы кальциневрина, увлажняющие средства. Последнее обострение отмечает 2 недели назад. Диетических ограничений не придерживался. Обратился в поликлинику Северо-Осетинского республиканского КВД и был госпитализирован для проведения стационарного обследования и лечения.

Анамнез жизни: гепатиты, туберкулез, сахарный диабет, онкологические и венерические заболевания отрицает. Среди близких родственников больных с аллергическими заболеваниями назвать не может, при этом контакта с родственниками отца нет.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Объективный статус. Общее состояние средней тяжести. Телосложение правильное. Питание удовлетворительное. Вредные привычки отрицает. Пациент напряжен, на вопросы отвечает с задержкой. Когнитивные способности снижены. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечный аппарат без патологии. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Пульс 75 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 120/80 мм рт. ст. Язык не обложен, слизистая полости рта бледно-розовая, зубы не изменены. Патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы не выявлено.

Локальный статус: патологический процесс кожи носит тотальный подострый воспалительный характер (эритродермия), более выраженный на лице, шее, сгибательных поверхностях конечностей (рис. 1). Кожа по всей поверхности сухая (ксеродермия), имеются эксфолиации, серозные и геморрагические корки, мелкопластинчатое шелушение. В области складок на фоне выраженной лихенизации имеются линейные поверхностные трещины. На нижних веках отмечается складка Денни–Моргана (рис. 2). Определяется стойкий белый дермографизм. Субъективно: интенсивный зуд. Оценка степени тяжести по индексу SCORAD 94 балла.

Заключение офтальмолога. Наблюдался с 11 лет по месту жительства по поводу катаракты, в течение последних трех лет страдает также глаукомой. Консультировался у витреоретинального хирурга 19.04.2021. Был поставлен диагноз: регматогенная отслойка сетчатки, осложненная катаракта, офтальмогипертензия правого глаза; гемофтальм, осложненная перезрелая катаракта, терминальная неоваскулярная глаукома



а



б



в



г

Рис. 1. Эритродермия, шелушение, лихенификация: *а* — до лечения, *б* — после лечения; отечность кожи, эксориации: *в* — до лечения, *г* — после лечения
Fig. 1. Erythroderma, peeling, lichenification: *a* — before treatment, *б* — after treatment; skin edema, excoriations: *в* — before treatment, *г* — after treatment



а



б

Рис. 2. Складка Денни–Моргана на нижних веках: а — до лечения, б — после лечения
 Fig. 2. Denni–Morgan fold on the lower eyelids: а — before treatment, б — after treatment

левого глаза. Острота зрения: OD — 0,15; OS — 0. Внутриглазное давление: Pt (OD) — 22 мм рт. ст.; Pt (OS) — 30 мм рт. ст. Проведена операция: закрытая субтотальная витрэктомия (ЗСВ), мембранопилинг, факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) SN60WF 18,5Д, силиконовая тампонада на правый глаз. После выписки было рекомендовано капать в оперированный глаз Неванак и Дексатобропт. Наблюдение окулиста.

Офтальмологический статус на момент осмотра.

OD (правый глаз): положение в орбите правильное; двигательный аппарат в норме; глазная щель не сужена. Веки, конъюнктив, слезные органы в норме. Роговица гладкая, прозрачная, блестящая, склера без патологических проявлений. Передняя камера средняя. Радужная оболочка: рисунок и цвет не изменены. Зрачок круглый, диаметром 3 мм. Хрусталик: интраокулярная линза центрирована. Стекловидное тело — авитрия. Глазное дно: диск зрительного нерва бледный, сосуды сужены, склерозированы, сдвиг сосудистого пучка в носовую сторону. Сетчатка прилежит на всем протяжении.

OS (левый глаз): положение в орбите правильное. Двигательный аппарат в норме. Глазная щель сужена. Веки — птоз 1-й степени. Конъюнктив спокойная. Слезные органы в норме. Роговица мутная, отечная. Склера в норме. Передняя камера мелкая. Радужная оболочка — рубец. Зрачок деформирован, подтянут вверх. Хрусталик мутный. Стекловидное тело не офтальмоскопируется. Глазное дно не офтальмоскопируется. Острота зрения: OD — 0,15; OS — 0. Внутриглазное давление: Pt (OD) — 18 мм рт. ст.; Pt (OS) — 14 мм рт. ст.

Диагноз: терминальная неоваскулярная болящая глаукома левого глаза.

Артифакция справа. Состояние после оперированной отслойки сетчатки. Авитрия правого глаза. Осложненная катаракта левого глаза.

Данные лабораторных исследований. Общий анализ крови: эритроциты $4,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $14,6 \times 10^9/л$, гемоглобин 168 г/л, тромбоциты 215×10^9 , скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч; палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 57%, эозинофилы 4%, моноциты 8%, лимфоциты 28%, гранулоциты 72,4%. Общий анализ мочи: удельный вес — 1019, рН — 5,5, белок и глюкоза не обнаружены, лейкоциты 0-1-0 в поле зрения, эпителиальные клетки 1-0-1 в поле зрения, эритроциты не обнаружены.

Биохимическое исследование крови: глюкоза — 3,9 ммоль/л, общий билирубин — 13,5 ммоль/л,

аспартатаминотрансфераза — 21,0 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 41,7 Ед/л, щелочная фосфатаза — 59,7 Ед/л, холестерин — 7,5 ммоль/л, триглицериды — 2,73 ммоль/л, альбумин — 43,7 г/л, мочевины — 4,6 ммоль/л, С-реактивный белок — 0,14 мг/л. Иммуноглобулин Е общий — 9,0 МЕ/мл.

На основании анамнеза и клинической картины установлен диагноз — синдром Андогского.

Получал лечение: преднизолон 60 мг в сутки парентерально в течение 14 дней, однако в связи с неэффективностью терапии был назначен дополнительно метотрексат в дозе 10 мг еженедельно, после чего дозу преднизолона постепенно снизили до 5 мг в сутки. Принимал также реамберин, фолиевую кислоту по 5 мг еженедельно, аспаркам, аевит, энтеросорбенты, мази и кремы с кортикостероидами и декспантенолом.

Исход и результаты последующего наблюдения

В результате лечения достигнуто клиническое улучшение, выразившееся в уменьшении гиперемии и инфильтрации кожи, шелушения и интенсивности зуда. Степень тяжести по SCORAD 66,5 балла. После выписки из стационара рекомендовано продолжить прием метотрексата еженедельно в дозе 10 мг в комбинации с фолиевой кислотой (5 мг), преднизолоном (5 мг ежедневно) и аспаркамом. Наружная терапия — увлажняющие и смягчающие кремы и мази. Пациент направлен на медико-социальную экспертизу для установления стойкой потери трудоспособности, готовится к переводу на лечение генно-инженерными биологическими препаратами. Планируемое назначение терапии с целью приведения к минимальным показателям значения SCORAD (<25) способно улучшить показатели качества жизни пациента, но, к сожалению, нельзя ожидать восстановления офтальмологических нарушений.

Обсуждение и заключение

Данный клинический случай представляет интерес как в практическом плане — необходимости обязательной консультации офтальмологом больных с АД, в особенности с среднетяжелыми и тяжелыми формами, с целью ранней диагностики синдрома Андогского, так и в научном — изучении патогенетических особенностей развития офтальмологических нарушений при АД, которые со временем могут выйти на первый план. Учитывая особенности течения данного синдрома, пациентам необходимо получать лечение и наблюдаться как у дерматологов, так и у офтальмологов. ■

Литература/References

1. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1021 с. [Dermatovenerologija. Nacional'noe rukovodstvo. (Dermatovenerology. National guidelines.) Ed. by JuK Skripkin, JuS Butov, OL Ivanov. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 1021 p. (In Russ.)]
2. Sprafke H. Dermato-ophtalmological problems and relations. *Dermatol Wochenschr.* 1956;134(51):1350–1359.
3. Andogskiy N. Cataracta dermatogenes. Ein Beitrag zur Aetiologie der LinsentrÜbung. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 1914;52:824–831.
4. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Снарская Е.С., Макарова Е.В., Рябцева А.А., Белова Т.В., и др. Случай сочетания синдрома Андогского и псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;(6):10–13 [Suhova TE, Molochkov VA, Snarskaja ES, Makarova EV, Rjabceva AA, Belova TV, et al. A case with Andogsky's syndrome concomitant with psoriasis. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej.* 2012;(6):10–13 (In Russ.)]
5. Tatham A. Atopic dermatitis, cutaneous steroids and cataracts in children: two case reports. *J Med Case Rep.* 2008;2:124. doi: 10.1186/1752-1947-2-124
6. Hsu JI, Pflugfelder SC, Kim SJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Cutis.* 2019;104(3):189–193.
7. Копеева В.Г. Ювенильная дерматогенная катаракта. Клинический случай длительного наблюдения. *Офтальмохирургия.* 2013;(2):22–26 [Копеева ВГ. Juvenile dermatogenic cataract. Clinical case of long-term follow-up. *Oftal'mohirurgija.* 2013;(2):22–26 (In Russ.)]
8. Русак Ю.Э., Санторо Э.Ю., Коновалова Ю.О., Ефанова Е.Н. Клиническое наблюдение синдрома Андогского. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;16(2):13–15 [Rusak JuJe, Santoro JeJu, Konovalova JuO, Efanova EN. Clinical observation of Andogsky's syndrome. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2017;16(2):13–15 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201716213-15

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — В.Т. Базаев; сбор и обработка материала — В.Т. Базаев, М.С. Царуева, Д.Г. Джаваева; написание текста — В.Т. Базаев, М.С. Царуева, Д.Г. Джаваева; редактирование — В.Т. Базаев.

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 — Vitaly T. Bazaev; collection and processing of material — Vitaly T. Bazaev; Madina S. Tsarueva; Diana G. Dzhavaeva; text writing — Vitaly T. Bazaev; Madina S. Tsarueva; Diana G. Dzhavaeva; editing — Vitaly T. Bazaev.

Информация об авторах

***Базаев Виталий Тадиевич** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 362048, Владикавказ, пр-кт Доватора, д. 22; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0353-3147>, eLibrary SPIN: 9059-9500; e-mail: v.bazaev@list.ru
Царуева Мадина Сослановна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4390-0100>, eLibrary SPIN: 8397-7099; e-mail: madina5577@rambler.ru
Джаваева Диана Гавриловна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-6210>; eLibrary SPIN: 1642-7640; e-mail: diana835@mail.ru

Information about the authors

***Vitaly T. Bazaev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 22 Dovator Avenue, 362048 Vladikavkaz, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0353-3147>, eLibrary SPIN: 9059-9500; e-mail: v.bazaev@list.ru
Madina S. Tsarueva — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4390-0100>, eLibrary SPIN: 8397-7099; e-mail: madina5577@rambler.ru
Diana G. Dzhavaeva — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-6210>; eLibrary SPIN: 1642-7640; e-mail: diana835@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 29.08.2022
 Принята к публикации: 21.02.2023
 Дата публикации онлайн: 13.03.2023

Submitted: 29.08.2022
 Accepted: 21.02.2023
 Published online: 13.03.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1415>

Первично множественные злокачественные опухоли кожи: меланома и базальноклеточный рак

© Гайдина Т.А.^{1,2,*}, Дворников А.С.¹, Пацап О.И.², Таирова Р.Т.^{1,2}, Ланге Д.А.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Заболееваемость меланомой кожи в мире растет с каждым годом. Несмотря на достижения в области диагностики, выявление первичного очага меланомы в отдельных случаях по-прежнему затруднительно. Клиническая картина заболевания иногда манифестирует только с появлением метастазов меланомы, которые могут имитировать проявления других образований различных локализаций. Пациентка С., 52 года, поступила в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России с жалобами на периодическое системное головокружение, головные боли давящего характера, эпизоды нарушения речи в течение последних трех месяцев. По результатам проведения МРТ головного мозга выявлено объемное образование левой лобной доли. При осмотре обнаружены два беспигментных образования на коже волосистой части головы и лба. В связи с наличием очаговой неврологической симптоматики было принято решение об одномоментном удалении опухоли головного мозга с применением нейрофизиологического мониторинга и образования кожи волосистой части головы с последующей гистологической верификацией диагноза. Патоморфологическое заключение: удаленное образование головного мозга представляет собой метастаз беспигментной эпителиоидной меланомы. Образование кожи соответствует базальноклеточной карциноме. Таким образом, у пациентки выявлены первично множественные злокачественные опухоли: метастатическая меланома и базальноклеточный рак. Первичный очаг меланомы доступными неинвазивными методами исследования выявить не удалось. Пациентка была направлена к онкологу для решения вопроса о тактике дальнейшего обследования и лечения. К настоящему времени пациентке проведено лечение по схеме sh0876 1 линия 1 курс пембролизумаб 400 мг в/в, цикл 42 дня.

Ключевые слова: меланома; базальноклеточный рак; первично множественные злокачественные опухоли кожи; метастатическая меланома; *BRAF*-мутация; дерматоскопическое исследование; клинический случай

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

Источник финансирования: работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Для цитирования: Гайдина Т.А., Дворников А.С., Пацап О.И., Таирова Р.Т., Ланге Д.А. Первично множественные злокачественные опухоли кожи: меланома и базальноклеточный рак. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):48–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1415>



Primary multiple malignant skin tumors: melanoma and basal cell carcinoma

© Tatiana A. Gaydina^{1,2*}, Anton S. Dvornikov¹, Olga I. Patsap², Raisa T. Tairova^{1,2}, Dmitriy A. Lange¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia, Moscow, Russia

The incidence of skin melanoma in the world is growing every year. Despite advances in diagnostics, the identification of the primary focus of melanoma in some cases is still difficult. The natural course sometimes manifests only with the appearance of melanoma metastases, which can mimic other diseases. Patient S., 52 years old, was admitted to the FCBRN of FMBA of Russia with complaints on periodic systemic dizziness, headaches of a pressing nature, episodes of speech impairment over the past three months. According to the brain MRI-scan results, a volumetric formation of the left frontal lobe was revealed. Upon examination, two non-pigmented lesions were found on the skin of the scalp and forehead. Due to the presence of focal neurological symptoms, it was decided to remove the brain tumor using neurophysiological monitoring and the scalp skin lesion, with histological verification. Morphological diagnosis of the removed brain tumor was a metastasis of amelanotic epithelioid melanoma. The skin lesion was basal cell carcinoma. Thus, the patient had primarily multiple malignant tumors: metastatic melanoma and basal cell carcinoma. The primary focus of melanoma could not be identified by available noninvasive research methods. The patient was referred to an oncologist to decide on the tactics of further examination and treatment. To date, the patient has been treated according to the scheme sh0876 1 line 1 course of pembrolizumab 400 mg IV, cycle 42 days.

Keywords: case report; melanoma; basal cell carcinoma; dermatoscopy; primary multiple malignant skin tumors; metastatic melanoma; *BRAF*-mutation

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the work was carried out on the initiative of the authors without attracting funding.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Bulletin of Dermatology and Venereology".

For citation: Gaydina TA, Dvornikov AS, Patsap OI, Tairova RT, Lange DA. Primary multiple malignant skin tumors: melanoma and basal cell carcinoma. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(2):48–62.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1415>



Актуальность

Меланома (МК) является высокозлокачественной опухолью нейроэктодермального происхождения, исходящей из меланоцитов и склонной к раннему метастазированию в лимфатические узлы, легкие, головной мозг (ГМ) [1–3]. По данным 2021 г. в РФ в структуре общей онкологической заболеваемости кожа является ведущей локализацией у лиц обоих полов: без меланомы 11,79%, с меланомой 13,76% [4]. В 2021 г. средний показатель заболеваемости меланомой в РФ у мужчин составил 6,77 на 100 тыс. населения, у женщин — 8,74 на 100 тыс. населения [4]. Динамика показателя смертности от МК не введена в абсолютных числах смертей на 100 тыс. населения в различных возрастных группах у лиц обоих полов в период с 2017 по 2021 г. в РФ представлена на рис. 1.

По данным за 2021 г. в РФ средний возраст пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом МК у лиц обоих полов составил 62,2 г. [4]. В 2021 г. в РФ было зарегистрировано следующее распределение заболевших МК по стадиям: стадия I — 36,0%, стадия II — 43,5%, стадия III — 11,0%, стадия IV — 8,5%, стадия не установлена — у 0,9% [5]. Среди впервые заболевших активно заболевание выявлено у 27,8% пациентов [5]. Несмотря на то, что меланома является наименее распространенной злокачественной опухолью кожи, более 80% смертей от всех злокачественных образований кожи приходится на ее долю [6, 7]. Метастазы меланомы в ГМ встречаются с частотой от 15 до 40% от всех локализаций метастазов меланомы и являются причиной более 50% летальных исходов у пациентов [8, 9].

В мире в последние годы наблюдается рост заболеваемости МК среди лиц в возрасте старше 60 лет, особенно среди мужчин в отдельных частях Европы и, по прогнозам, ожидается сохранение этой тенден-

ции в течение следующих десятилетий [10, 11]. Выше представленные данные свидетельствуют о ежегодном увеличении заболеваемости МК, что подтверждает актуальность данной проблемы для мирового здравоохранения [12].

Вес пациентов, живущих пять и более лет после постановки диагноза МК, увеличивается в связи с улучшением выживаемости пациентов благодаря достижениям современной терапии. В связи с этим возрастает количество пациентов, у которых, кроме МК, могут развиваться другие злокачественные образования [13]. Учет первично множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) в государственной отчетности РФ ведется с 1991 г. [14]. В 2021 г. в РФ впервые выявлено 58 217 ПМЗО (39,9 на 100 тыс. населения), что составляет 10,0% от всех впервые выявленных злокачественных образований [4]. ПМЗО кожи, по данным ряда авторов, встречаются в 4,2–24% случаев от всех ПМЗО [13, 15]. В государственной отчетности все злокачественные немеланомные опухоли кожи, включая базальноклеточный рак (БКР), учитываются в совокупности, что делает невозможным анализ статистических данных по отдельной нозологии. По данным ряда авторов, при ПМЗО кожи сочетание БКР с меланомой встречается в 6,72–40,9% случаев [16, 17]. Представленная неутешительная статистика ПМЗО у пациентов требует пристального внимания не только врачей-дерматовенерологов, но и врачей, работающих в первичном звене здравоохранения, терапевтов, неврологов. В рамках Указа Президента РФ от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» реализуется национальный проект «Здравоохранение». Приоритетными задачами проекта являются снижение смертности населения от всех причин до 11,5 случая на 1000 человек населения к 2030 г. и повышение ожидаемой продолжи-

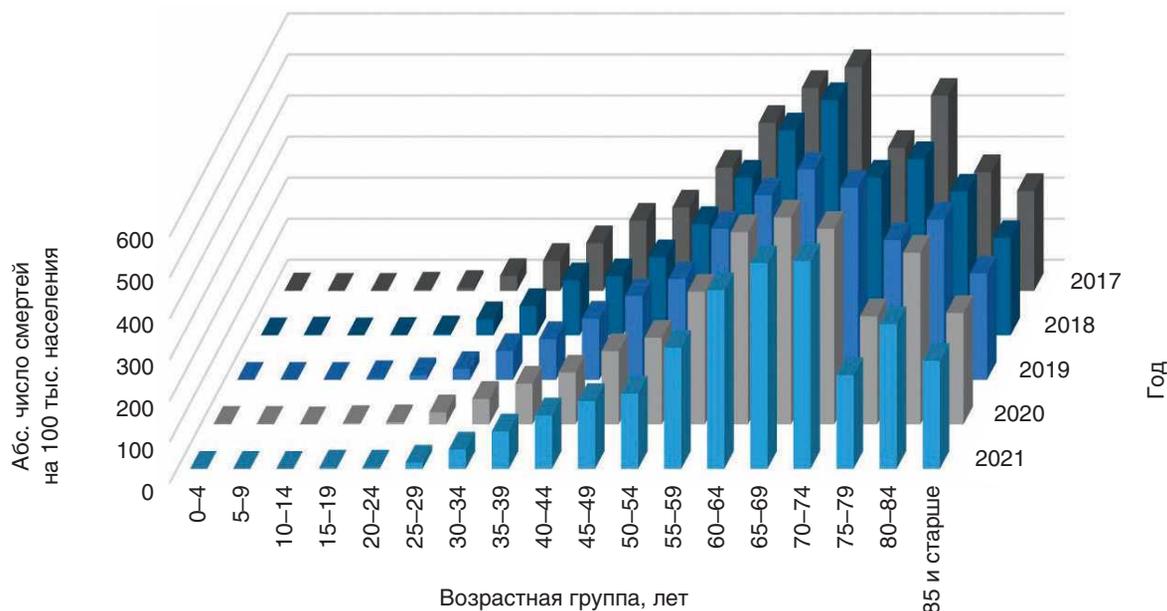


Рис. 1. Динамика показателя смертности от меланомы кожи в абсолютных числах смертей на 100 тыс. населения в различных возрастных группах у лиц обоих полов в период с 2017 по 2021 г. в РФ

Fig. 1. Dynamics of the mortality rate from skin melanoma in absolute numbers of deaths per 100,000 population in various age groups in both sexes in the period from 2017 to 2021 in the Russian Federation

тельности жизни до 78 лет. Реализовать поставленную задачу должен помочь в том числе федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». Однако в 2021 г. по сравнению с 2020 г. в РФ отмечен рост показателя общей смертности на 14,4% — до 16,7 случая на 1000 человек населения (в 2020 г. — 14,6 случая на 1000 человек населения), число умерших составило 2441,6 тысячи человек и увеличилось на 303 тысячи человек [18]. Для снижения смертности пациентов необходимо усилить меры по выявлению злокачественных опухолей кожи, в первую очередь МК, на I–II стадиях и своевременной маршрутизации пациентов в онкологические учреждения.

Описание случая

Пациентка С., 52 года, поступила 24.08.2022 в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России с жалобами на периодическое головокружение, головные боли диффузного давящего характера, общую слабость, эпизоды нарушения речи

в течение последних трех месяцев. На коже волосистой части головы беспокоит образование, которое периодически кровоточит при травматизации.

Anamnesis morbi: со слов пациентки, в мае 2019 г. заметила новообразование на коже лба, которое никак не беспокоило. В последние два года при расчесывании стала замечать образование на коже волосистой части головы, которое периодически кровоточило. В начале 2022 г. стала испытывать головную боль диффузного давящего характера, в августе 2022 г. по результатам проведения МРТ ГМ выявлено объемное образование левой лобной доли, интенсивно накапливающее контраст с наличием масс-эффекта на передние рога боковых желудочков, с зоной массивного перифокального отека (рис. 2).

Пациентка проконсультирована нейрохирургом, рекомендовано удаление предположительно доброкачественной опухоли с последующей гистологической верификацией диагноза.

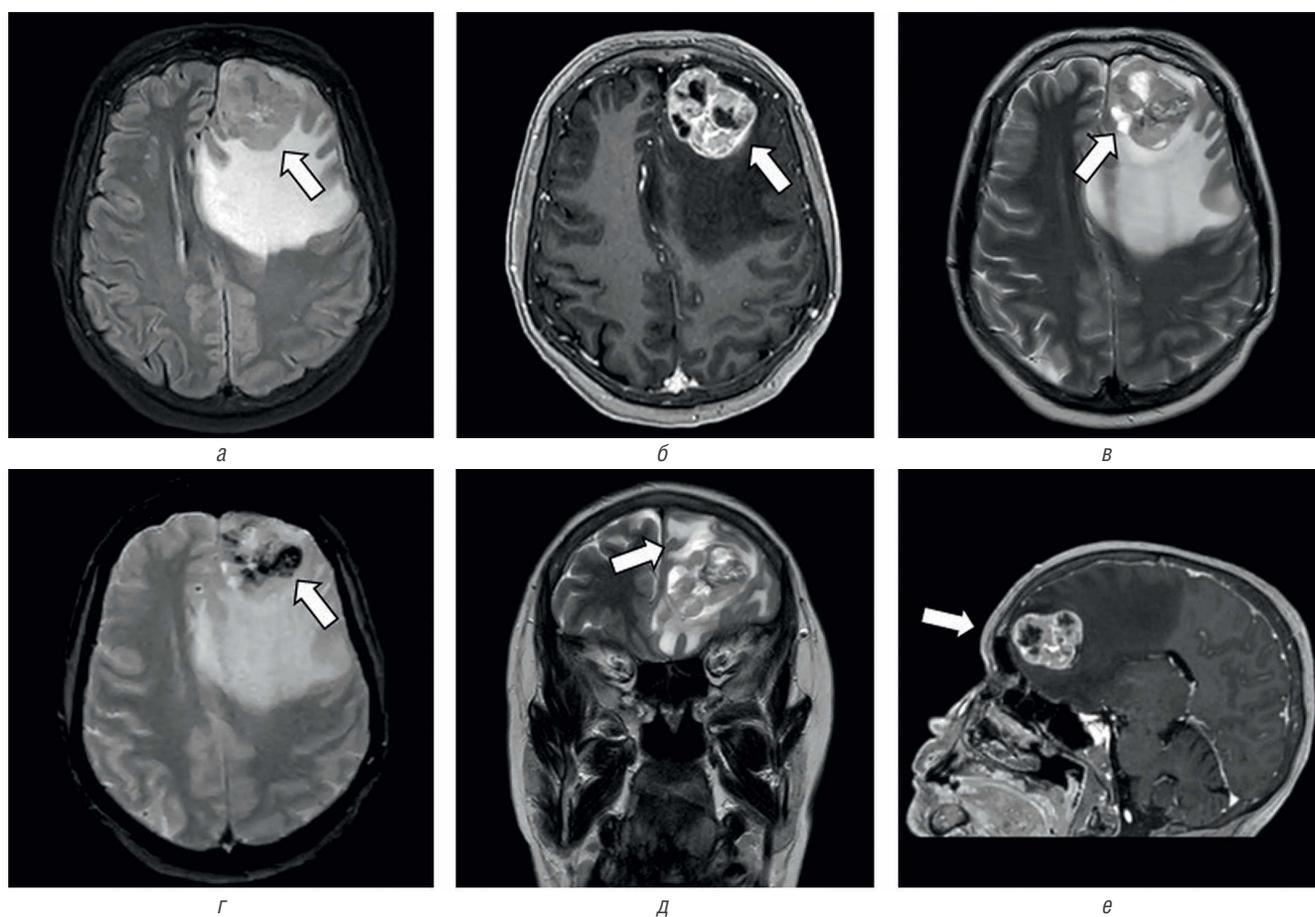


Рис. 2. МРТ головного мозга. Объемное образование левой лобной области: *а* — МРТ в режиме FLAIR в аксиальной проекции, определяется объемное образование гетерогенно-гиперинтенсивной структуры с неровными контурами (стрелка) и выраженным перифокальным отеком, срединные структуры и боковые желудочки деформированы, смещены; *б* — МРТ в режиме T1 ISO с контрастным усилением в аксиальной проекции, отмечается активное неоднородное накопление контрастного препарата в структуре опухоли (стрелка); *в* — МРТ в режиме T2 в аксиальной проекции, отмечаются жидкостные (некротические?) включения в структуре объемного образования (стрелка); *г* — МРТ в режиме T2GRE* в аксиальной проекции, определяются включения отложений продуктов биодegradации гемосидерина в структуре объемного образования (стрелка); *д* — МРТ в режиме T2 в корональной проекции, отмечается распространенная зона вазогенного отека вещества головного мозга (стрелка); *е* — МРТ в режиме T1 ISO с контрастным усилением в сагиттальной проекции (стрелка)

Fig. 2. MRI of the brain. Volumetric formation of the left frontal area; *a* — MRI in FLAIR mode in axial projection, the volumetric formation of a heterogeneous hyperintense structure with uneven contours (arrow) and pronounced perifocal edema is determined, the median structures and lateral ventricles are deformed, displaced; *b* — MRI in T1 ISO mode with contrast enhancement in axial projection, there is an active heterogeneous accumulation of contrast agent in the tumor structure (arrow); *v* — MRI in T2 mode in axial projection, liquid (necrotic?) inclusions in the structure of volumetric education (arrow); *г* — MRI in the T2GRE* mode in the axial projection, inclusions of deposits of hemosiderin biodegradation products in the structure of volumetric formation are determined (arrow); *д* — MRI in the T2 mode in the coronal projection, there is a common area of vasogenic edema of the brain substance (arrow); *е* — MRI in T1 ISO mode with contrast enhancement in sagittal projection (arrow)

Anamnesis vitae: росла и развивалась нормально. Наличие у родственников кожных заболеваний: у родной тети диагностирована меланома кожи десять лет назад с летальным исходом. Оперирована по поводу нарушения оттока мочи в детстве. Избыточную инсоляцию отрицает. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа. Аллергологический анамнез не отягощен. Хронический пиелонефрит вне обострения.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., контролируемая артериальная гипертензия, риск развития ССО 3. Целевой уровень АД менее 135/85 мм рт. ст. ХБП С2 СКФ (по формуле СКD-EPI): 81 мл/мин/1,73 м². Хронический пиелонефрит вне обострения. Полип цервикального канала.

Status praesens: состояние удовлетворительное. Кожный покров и видимые слизистые нормальной окраски. Неврологический статус: сознание ясное, ШКГ — 15 баллов. Ориентирована во всех сферах адекватно. Менингеальной симптоматики нет. Зрение снижено вдаль, миопия.

Status localis: на коже волосистой части головы в лобной области образование размером 10 × 18 мм в диаметре, телесного цвета, края валикообразно приподняты, в центре изъязвление. На коже лба слева над бровью образование кожи размером 7,9 × 9 мм в диаметре, телесного цвета, края валикообразно приподняты. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Результаты лабораторных и инструментальных исследований, проведенных пациентке до операции, представлены в табл. 1.

Диагноз клинический предварительный: образование левой лобной доли ГМ. Множественные образования кожи волосистой части головы и лба.

План лечения: подготовка к микрохирургическому удалению опухоли ГМ.

Операция 25.08.2022: микрохирургическое удаление опухоли левой лобной доли с применением нейрофизиологического мониторинга. Удаление образования кожи волосистой части головы в лобной области. Весь удаленный материал отправлен на прижизненное патологоанатомическое исследование. Состояние пациентки после операции стабильное. По контролю МРТ ГМ состоянии после костно-пластической трепанации черепа в левой лобной области по поводу оперативного удаления опухоли левой лобной доли с признаками выраженного вазогенного отека в левых лобной и островковой долях с распространением на мозолистое тело и формированием участка гипоперфузии латерально от полости. Дислокация срединных структур вправо до 0,5 см. Вклинение левой поясной извилины под фалькс. Хроническая субдуральная гематома слева. Пневмоцефалия (рис. 3).

Прижизненное патологоанатомическое исследование

Операционный материал в виде удаленных фрагментов образования ГМ и кожи помещался в забуференный нейтральный 10% формалин для фиксации и после стандартной гистологической проводки был залит в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3–4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микротомов CUT4260 (Германия),

Таблица 1. Результаты лабораторных и инструментальных исследований до операции
Table 1. Results of laboratory and instrumental researches before surgery

Лабораторные и инструментальные исследования	Результаты
МРТ головного мозга 15.08.2022	В левой лобной доле определяется дополнительное образование неправильной бугристой формы размерами 4,1 × 3,7 × 2,9 см с наличием масс-эффекта на передние рога боковых желудочков; кистозной геморрагической структурой, зоной массивного перифокального отека; после внутривенного контрастирования отмечается неоднородное накопление парамагнетика
Рентген ОГК 20.08.2022	Без очаговых и инфильтративных изменений
ЭКГ 20.08.2022	Миграция водителя ритма от синусового узла к предсердиям с ЧСС 77 уд/мин; вертикальное положение ЭОС; диффузные изменения миокарда, более выраженные в нижне-боковой стенке
УЗИ вен нижних конечностей 20.08.2022	Без признаков тромбоза; проходимость глубоких и поверхностных вен нижних конечностей сохранена
Клинический (общий) анализ крови 20.08.2022	Гемоглобин — 156 г/л; лейкоциты — 9,84*10 ⁹ /л; эритроциты — 5,22*10 ¹² /л; тромбоциты — 338*10 ⁹ /л; СОЭ — 12 мм/ч
Биохимический анализ крови 20.08.2022	АЛТ — 17,2 Ед/л; АСТ — 12,5 Ед/л; креатинин — 74,0 мкмоль/л; мочевины — 5,0 ммоль/л; общий белок — 82,4 г/л
Клинический анализ мочи 20.08.2022	pH — 7; плотность — 1,010; белок — не обнаружен; глюкоза — не обнаружена; лейкоциты: 1–2 в п/зр.; эпителий плоский — 1–2 в п/зр.
Коагулограмма 20.08.2022	АЧТВ — 31,7 сек; протромбин по Квику — 97%; МНО — 1,04; фибриноген — 3,95 г/л
Анализ крови на HIV, HBSAg, RW 20.08.2022	Отрицательно
ПЦР SARS-CoV-2 24.08.2022	Отрицательно
Консультация офтальмолога 24.08.2022	Астигматизм сложный миопический OU, миопия высокой степени OD и средней степени OS, амблиопия вследствие анопсии OD

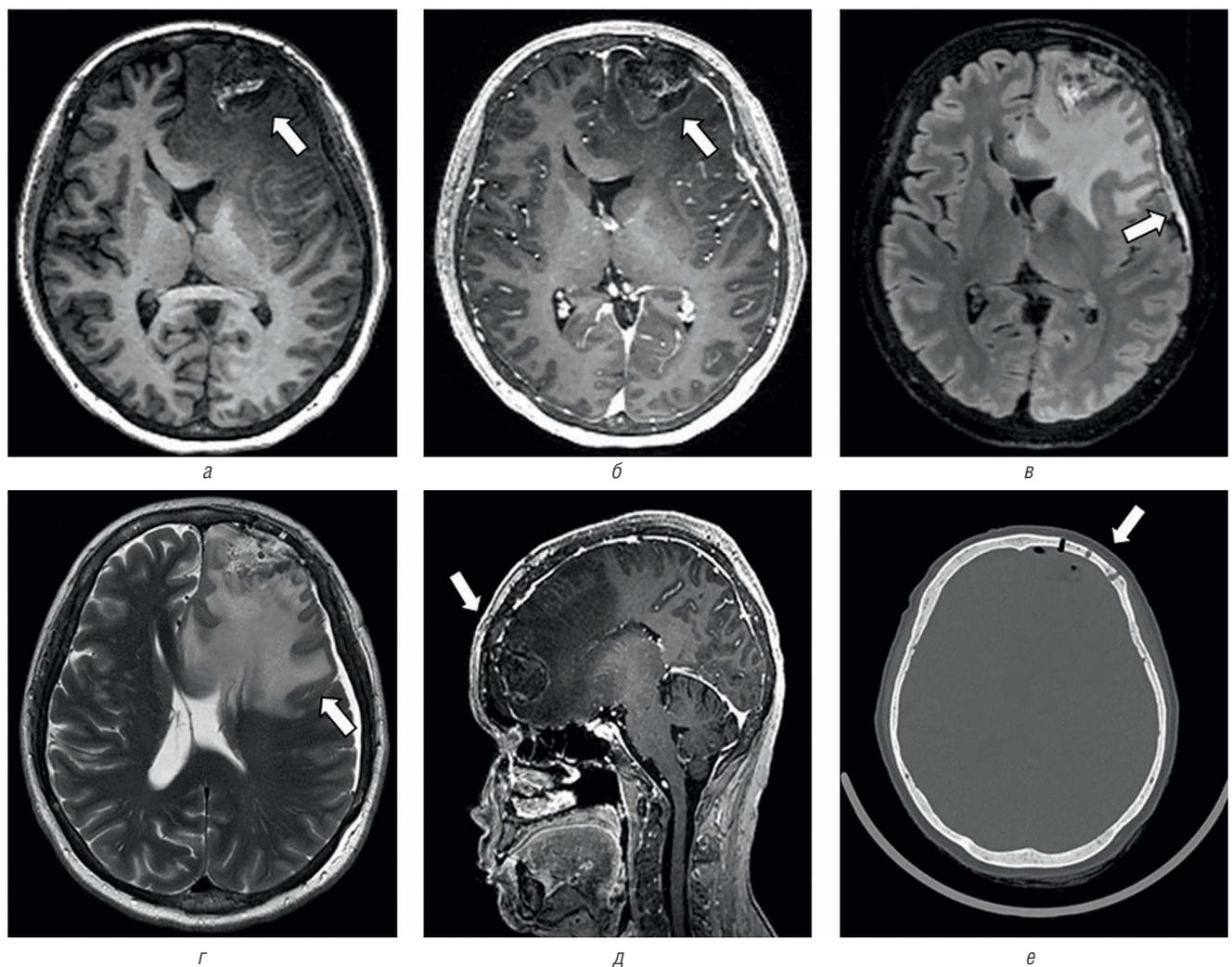


Рис. 3. МРТ и КТ головного мозга. Опухоль левой лобной доли, состояние после хирургического удаления опухоли: а — МРТ в режиме IR-FSPGR в аксиальной проекции, отмечается постоперационная полость (стрелка), выполненная ликворным и геморрагическим содержимым; б — МРТ в режиме IR-FSPGR с контрастным усилением в аксиальной проекции, отмечается умеренное, неравномерное накопление контрастного препарата по периферии послеоперационной полости (стрелка); в — МРТ в режиме T2-FLAIR в аксиальной проекции, субдурально определяется серповидный участок повышенного относительно ликвора МР-сигнала толщиной до 0,7 см; г — МРТ в режиме T2 в аксиальной проекции, отмечается распространенная зона вазогенного отека вещества головного мозга левого полушария с признаками дислокации срединных структур и боковых желудочков; д — МРТ в режиме IR-FSPGR с контрастным усилением в сагиттальной проекции; е — КТ головного мозга, костный режим, определяется зона оперативного доступа (стрелка), костный лоскут располагается ровно

Fig. 3. MRI and CT of the brain. Tumor of the left frontal lobe, a condition after surgical removal of the tumor: а — MRI in IR-FSPGR mode in axial projection, there is a postoperative cavity (arrow) made with cerebrospinal fluid and hemorrhagic contents; б — MRI in the IR-FSPGR mode with contrast enhancement in the axial projection, there is a moderate, uneven accumulation of contrast agent along the periphery of the postoperative cavity (arrow); в — MRI in T2-FLAIR mode in axial projection, subdurally determined sickle-shaped area of increased relative to the cerebrospinal fluid MR signal thickness up to 0.7 cm; г — MRI in T2 mode in axial projection, there is a common area of vasogenic edema of the brain substance of the left hemisphere with signs of dislocation of median structures and lateral ventricles; д — MRI in IR-FSPGR mode with contrast enhancement in sagittal projection; е — CT of the brain, bone mode, the zone of operative access is determined (arrow) the bone flap is located exactly

окрашены гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) антител к панцитокератину (PanCK), CK7, CK20, Ki67, p53, GFAP, S100, HMB45 проводилось с помощью иммуноштейнера Ventana UltraBenchmark (Германия), перечень использованных маркеров представлен в табл. 2.

Макроскопическое описание удаленного операционного биоматериала образования ГМ: фрагменты ткани белого цвета, дряблой консистенции, размерами по 25 × 10 мм. Микроскопическое описание: фрагменты ткани ГМ с инвазивным ростом образования, построенного из атипичных полиморфных клеток с эозинофильной цитоплазмой, четкой клеточной стенкой, формиру-

ющей солидные поля. Отмечаются участки некрозов, очаговая нейтрофильная и лимфоплазмочитарная инфильтрации (рис. 4). Материал направлен на ИГХ.

При проведении ИГХ отмечается диффузная цитоплазматическая экспрессия S100, Ki67 — до 15%, очаговая экспрессия HMB45, ядерная экспрессия p53 в единичных клетках, отсутствует экспрессия CK7, CK20, GFAP, PanCK в клетках опухоли (рис. 5).

Патоморфологическое заключение: гистоморфологическая картина метастаза беспигментной эпителиоидной меланомы в ГМ.

Макроскопическое описание удаленного операционного биоматериала образования кожи: кожный

Таблица 2. Иммуногистохимические маркеры, применявшиеся в исследовании
Table 2. Immunohistochemical markers used in the study

Рисунок 5	Наименование	Клон	Разведение	Фирма-производитель
а	CK7	OV-TL 12/30 моноклон.	Ready to use	Roche, Германия
б	CK20	CONFIRM anti-Cytokeratin 20 (SP33) моноклон.	Ready to use	Roche, Германия
в	Ki-67	CONFIRM anti-Ki-67 (30-9) моноклон.	Ready to use	Roche, Германия
г	Панцитокератин (PanCK)	anti-Pan Keratin (AE1/AE3/PCK26) моноклон.	Ready to use	Roche, Германия
д	GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) (EP672Y) моноклон.	Ready to use	Roche, Германия
е	S100	CONFIRM anti-S100 (Polyclonal)	Ready to use	Roche, Германия
ж	HMB45	CONFIRM anti-Melanosome (HMB45) моноклон.	Ready to use	Roche, Германия
з	p53	D0-7 моноклон.	Ready to use	Roche, Германия

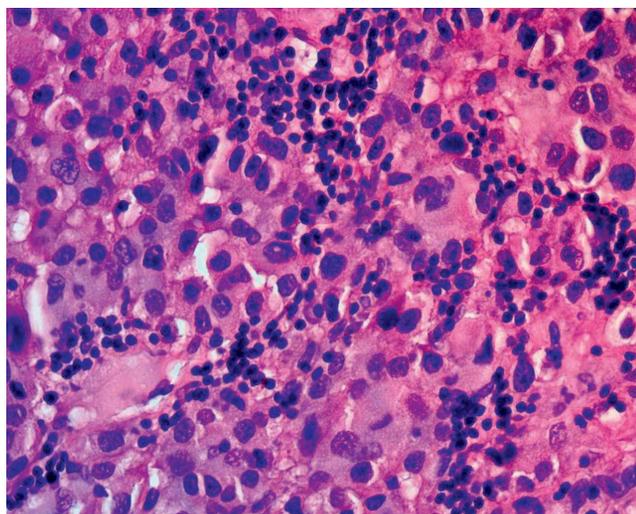


Рис. 4. Гистологический препарат метастаза меланомы с воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Histological preparation of melanoma metastasis with inflammatory infiltration. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$

лоскут размерами 37 × 30 мм, серо-розового цвета, с наличием в центре участка изъязвления неправильной формы, размерами 10 × 18 мм, частично покрытого белесоватым струпом. На разрезе в области изъязвления слои кожи нарушены, представлены плотной белесоватой тканью глубиной до 1,5 мм. Микроскопическое описание: фрагменты кожи с субэпителиальным ростом образования, построенного из атипичных базалоидных клеток, формирующих преимущественно солидные поля и нодулярные структуры, с участками «стекания» с реактивно измененного эпидермиса, с поверхностными изъязвлениями, скоплениями на поверхности фибрина и нейтрофильных лейкоцитов. Образование удалено в пределах здоровых тканей, края резекции интактные. Для исключения возможной смешанной опухоли материал направлен на ИГХ (рис. 6).

Гистологическое заключение образования кожи волосистой части головы: базальноклеточная карцинома ICD-O-3 8090/3 cT1(m).

Заключительный диагноз при выписке из нейрохирургического отделения:

Основное заболевание: С79.3 Метастаз меланомы в левую лобную долю. Шкала Карновского 90 баллов. Базальноклеточная карцинома волосистой части головы.

Сопутствующие заболевания: без изменений (см. выше).

Выписывается в удовлетворительном состоянии под наблюдение специалистов по месту жительства.

Консультация врача-дерматовенеролога, сотрудника кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина ЛФ 31.08.2022.

С целью выявления первичного очага меланомы пациентке было проведено картирование кожного покрова на программно-аппаратном комплексе FotoFinder body studio (Германия) с последующей оценкой злокачественности дерматоскопических изображений искусственным интеллектом (ИИ). Оценка проводилась по шкале в диапазоне значений от 0,0 до 1,0, где цифры в диапазоне от 0,0 до 0,2 означают неподозрительные образования кожи, от 0,21 до 0,49 — сомнительные, а от 0,5 до 1,0 — подозрительные. Всего на теле пациентки было обнаружено и исследовано 92 образования кожи. ИИ определил образование кожи № 1 на лице слева в области виска как подозрительное со значением 0,8 (рис. 7).

При прицельном дерматоскопическом исследовании образования № 1 обнаружены извитые древоподобные сосуды, в центре образования изъязвление, границы нечеткие, края приподняты. Дерматоскопическая картина образования № 1 соответствует БКР кожи. Образование на коже правой руки № 21 ИИ оценил как сомнительное (рис. 8). Пациентка сообщила, что в 2019 г. с данного образования брали материал для цитологического исследования, по результатам которого обнаружили клетки, подозрительные к меланоме. Врач-дерматовенеролог по месту жительства рекомендовал иссечение образования, однако по семейным обстоятельствам пациентка не явилась

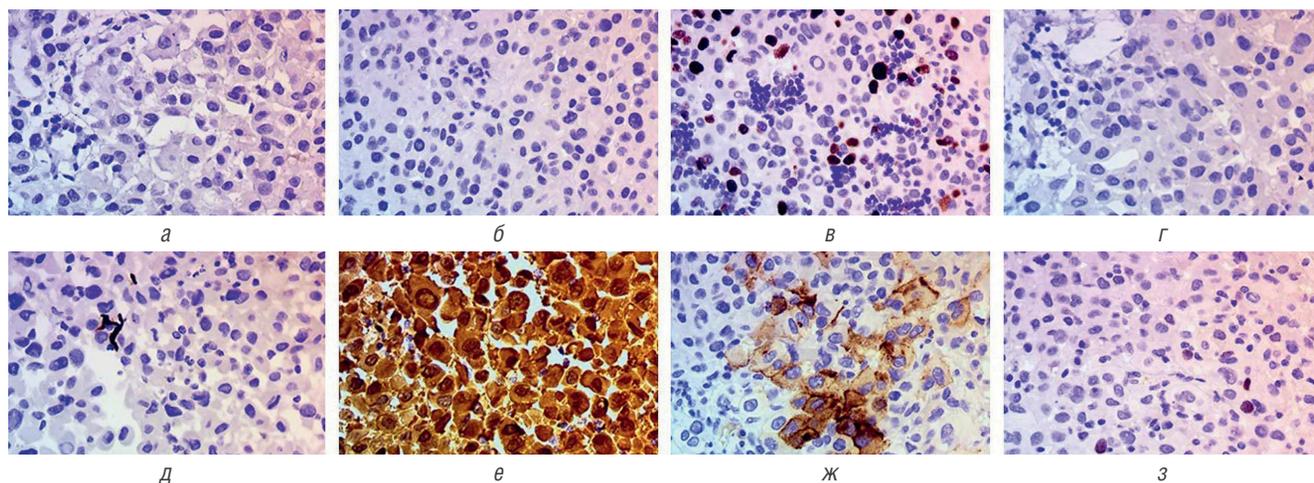
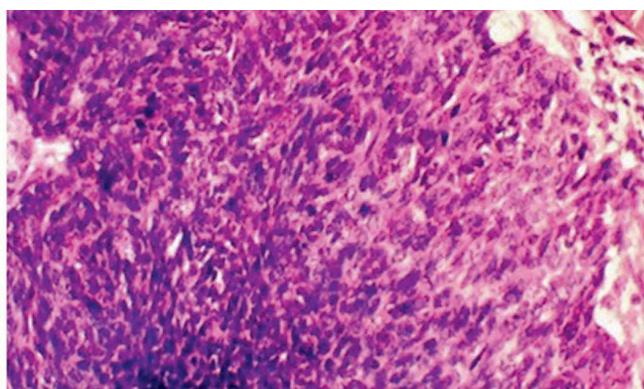


Рис. 5. ИГХ: а — ИГХ с антителом к SK7: экспрессии не обнаружено, $\times 400$; б — ИГХ с антителом к SK20: экспрессии не обнаружено, $\times 400$; в — ИГХ с антителом к Ki67: индекс мечения составил 15%, $\times 400$; г — ИГХ с антителом к панцитокератину (PanCK): экспрессии не обнаружено, $\times 400$; д — ИГХ с антителом к GFAP: экспрессии не обнаружено, $\times 400$; е — ИГХ с антителом к S100: отмечается диффузная цитоплазматическая экспрессия в клетках опухоли, $\times 400$; ж — ИГХ с антителом к HMB45: отмечается очаговая экспрессия HMB-45 опухолевыми клетками, $\times 400$; з — ИГХ с антителом к p53: слабо выраженная ядерная экспрессия в единичных опухолевых клетках, $\times 400$

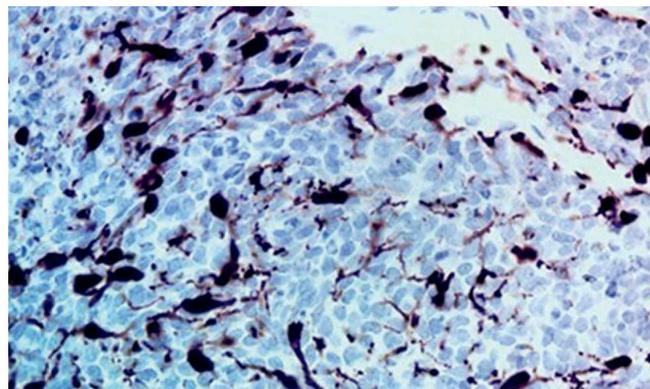
Fig. 5. Immunohistochemical study: а — Immunohistochemical study with an antibody to SK7: no expression i was detected, $\times 400$; б — Immunohistochemical study with an antibody to SK20: no expression was detected, $\times 400$; в — Immunohistochemical study with an antibody to Ki67: the tagging index was 15%, $\times 400$; г — Immunohistochemical study with an antibody to Pancytokeratin (PanCK): no expression was detected, $\times 400$; д — Immunohistochemical study with an antibody to GFAP: no expression was detected in tumor cells, $\times 400$; е — Immunohistochemical study with an antibody to S100: diffuse cytoplasmic expression was noted, $\times 400$; ж — Immunohistochemical study with an antibody to HMB45: focal expression of HMB-45 by tumor cells, $\times 400$; з — Immunohistochemical a study with an antibody to p53: weakly expressed nuclear expression in single tumor cells, $\times 400$



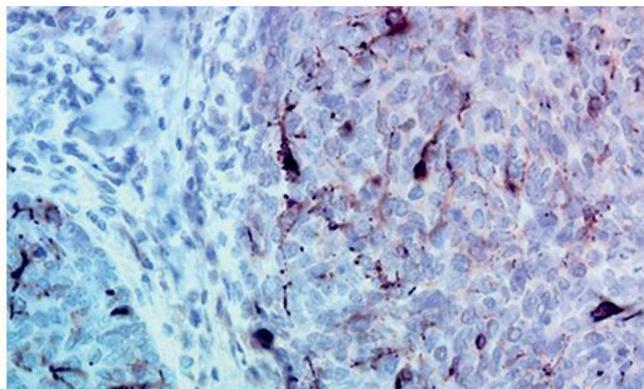
а



б



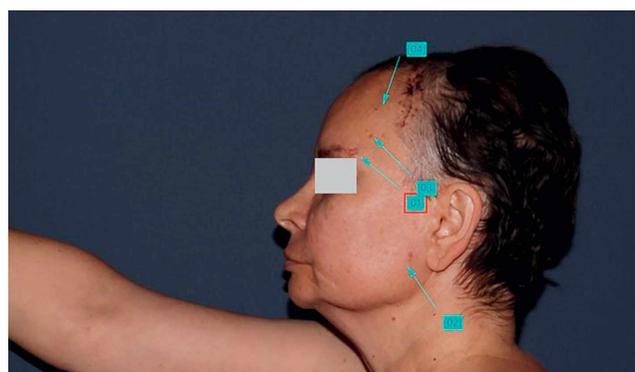
в



г

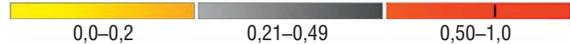
Рис. 6. а — Макроскопическое изображение удаленного образования кожи; б — Базальноклеточная карцинома, гистологический препарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; в — ИГХ с антителом к S100: отмечается диффузная цитоплазматическая экспрессия в резидуальных активированных меланоцитах, $\times 400$; г — ИГХ с антителом к HMB45: отмечается диффузная экспрессия HMB45 в резидуальных активированных меланоцитах, $\times 400$

Fig. 6. а — Macroscopic image of the removed skin formation; б — Basal cell carcinoma, histological preparation, hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; в — Immunohistochemical study with an antibody to S100: diffuse cytoplasmic expression in residual activated melanocytes is noted, $\times 400$; г — Immunohistochemical study with an antibody to HMB45: diffuse expression of HMB45 in residual activated melanocytes is noted, $\times 400$



Площадь	52,55 мм ²
Периметр	29,32 мм
Диаметр	7,9 × 9 мм

Автоматический расчет оценки: 0,8



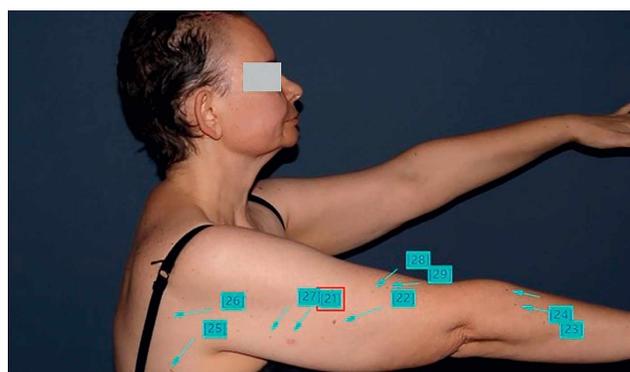
б



в



г



Площадь	35,22 мм ²
Периметр	31,16 мм
Диаметр	6 × 8,1 мм

Автоматический расчет оценки: 0,31



б



в



г

Рис. 7. Макроснимок пациентки при картировании кожи в боковой проекции слева: а — красным квадратом [01] со стрелкой обозначено подозрительное образование кожи № 1 на лице слева в области виска; б — оценка злокачественности образования кожи № 1 ИИ равна 0,8; в — макроснимок подозрительного образования кожи № 1; г — дерматоскопическое изображение подозрительного образования кожи № 1: обнаружены извитые древовидные сосуды, в центре образования изъязвление, границы нечеткие, края приподняты

Fig. 7. A macro photograph of the patient when mapping the skin in the lateral projection on the left: а — a red square [01] with an arrow indicates a suspicious skin formation No. 1 on the left side of the face in the temple area; б — assessment of the malignancy of skin formation No. 1 by artificial intelligence is 0.8; в — macro-image of suspicious skin formation No. 1; г — dermatoscopic image of suspicious skin formation No. 1: convoluted tree-like vessels were found, ulceration in the center of the formation, the borders are fuzzy, the edges are raised

Рис. 8. Макроснимок пациентки при картировании кожи в боковой проекции справа: а — красным квадратом (маркером) [21] со стрелкой обозначено образование кожи правой руки № 21; б — оценка злокачественности образования кожи № 21 искусственным интеллектом равна 0,31 (сомнительное образование); в — макроснимок образования кожи № 21; г — дерматоскопическое изображение образования кожи № 21: бесструктурное пятно светло-коричневого цвета с небольшим разряжением пигмента и регрессом в центре, симметричное по двум осям, с размытостью границ

Fig. 8. A macro photograph of the patient when mapping the skin in the lateral projection on the right: а — a red square (marker) [21] with an arrow indicates the formation of the skin of the right hand No. 21; б — the assessment of the malignancy of skin formation No. 21 by artificial intelligence is 0.31 (questionable education); в — is a macro-image of skin formation No. 21; г — is a dermatoscopic image of skin formation No. 21: a structureless spot of light brown color with a slight discharge of pigment and regression in the center, symmetrical along two axes, with blurred borders

на процедуру, в дальнейшем образование ее никак не беспокоило, стало регрессировать, пациентка к врачам больше не обращалась. Прицельное дерматоскопическое исследование однозначного ответа не дало: образование представлено бесструктурным пятном светло-коричневого цвета с небольшим разряжением пигмента и регрессом в центре, симметрично по двум осям, границы размыты.

Заключение врача-дерматовенеролога: достоверно определить первичный очаг меланомы на коже методом картирования кожного покрова не удалось. Дерматоскопическая картина подозрительного образования № 1 на коже лица слева над бровью соответствует БКР. Дерматоскопическая картина сомнительного образования № 21 на коже правой руки наиболее вероятно соответствует МК в стадии регресса. Пациентка направлена к онкологу для решения вопроса о тактике дальнейшего обследования и лечения.

Консультация онколога 07.09.2022: назначены лабораторные и инструментальные исследования для определения дальнейшей тактики лечения.

Консультация онколога 09.11.2022.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований представлены в табл. 3.

Заключение онколога: ПМЗО: 1. Метастаз меланомы кожи без ВПО в ГМ. T0N0M1d, IV стадия.

25.08.2022 микрохирургическое удаление опухоли левой лобной доли с применением нейрофизиологического мониторинга; в процессе иммунотерапии пембролизумаб. 2. Рак кожи волосистой части головы. T1N0M0, I стадия. Состояние после хирургического лечения от 25.08.2022.

К настоящему времени пациентке проведено лечение по схеме sh0876 1 линия 1 курс пембролизумаб 400 мг в/в, цикл 42 дня.

Обсуждение

Наличие у пациентки С. подозрительных образований на коже волосистой части головы и лба в сочетании с объемным образованием ГМ, а также наличие МК в семейном анамнезе стали сигналом для проведения диагностического поиска на предмет выявления меланомы, метастазы которой занимают третье место по частоте поражения ГМ среди солидных опухолей [9, 19]. При МР-динамическом контрастировании различия при количественной оценке тканевой перфузии меланом и глиальных опухолей незначительны [20]. Пациентка была направлена в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России с образованием ГМ, которое изначально рассенивалось как доброкачественное, что говорит о недостаточной точности неинвазивных методов диагностики патологии ГМ [8]. Полученные результаты патоморфо-

Таблица 3. Результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентки после консультации онколога
Table 3. Results of laboratory and instrumental examinations of the patient after consultation with an oncologist

Лабораторные и инструментальные исследования	Результаты
Заключение ПЭТ-КТ 03.10.2022	Гипоплотная аметаболическая зона лобной доли слева (состояние после хирургического лечения); образования с гиперфиксацией РФП правой доли щитовидной железы неясного генеза; гепатомегалия, жировая инфильтрация печени; жидкостное образование селезенки (рис. 9)
Молекулярно-генетическое исследование с парафинового блока № 1381/22-1 препарата опухоли головного мозга 05.10.2022	Мутация с.1798_1799delGTinsAA(V600K) гена <i>BRAF</i> не обнаружена; мутация с.1798_1799delGTinsAG(V600R) гена <i>BRAF</i> не обнаружена; в экзоне 15 гена <i>BRAF</i> выявлена соматическая мутация p.V600E (с.1799T>A, rs113488022), зарегистрированная в международной базе данных COSMIC (ID COSM475) как патогенный клинически значимый вариант (методы: ПЦР в реальном времени и прямое секвенирование по Сэнгеру (Insider Full RAS), HOMOTEK (РУ РЗН 2021/14479); CFX-96, БиоРад; ABI 3500 Genetic Analyzer, Applied Biosystems); в экзонах 9, 11, 13 и 17 гена <i>KIT</i> соматических мутаций не выявлено (методы: ПЦР (GenAmp PCRSystem 9700, Applied Biosystems), секвенирование (AB 3500 Genetic Analyzer, Applied Biosystems))
Определение уровня опухолевого маркера S100 в венозной крови 06.10.2022	Результат 0,054 нг/мл (референсный интервал 0,005–0,105 нг/мл)
Ультразвуковое исследование щитовидной железы чрескожное 10.10.2022	Щитовидная железа: положение типичное, сохранена в размерах; правая доля — множество узловых образований от 6 мм до 16*8 мм (узлы неоднородные с коллоидным компонентом с неравномерной васкуляризацией); рядом подкапсульный изоэхогенный узел 17*8 мм с четкими контурами, неравномерной васкуляризацией; левая доля — множество узловых образований, макс. узел в н/полюсе 26*12 мм с четкими контурами с мелкокистозным компонентом; мелкие гипозоногенные узлы до 7 мм; все узлы с четкими контурами; в месте перехода правой доли в перешеек узел с мелкокистозным компонентом 12*8 мм; в проекции перешейка узлы до 7–8 мм; регионарные л/узлы без особенностей заключение: многузловой зоб
Цитологическое исследование пунктата узлов щитовидной железы (6 препаратов) окраска по Паппенгейму от 11.10.2022	1, 3 — коллоидно-клеточный узел с кистозными изменениями (по системе Bethesda, 2017 — II категория); 2 — на фоне слабовыраженной лимфоидной инфильтрации цитограмма пролиферации В-клеток (по системе Bethesda, 2017 — II категория)
Соскоб на онкоцитологию от 20.10.2022	Образование № 1 — цитограмма соответствует базальноклеточному раку кожи; образование № 21 — элементы крови и небольшие скопления чешуек плоского эпителия

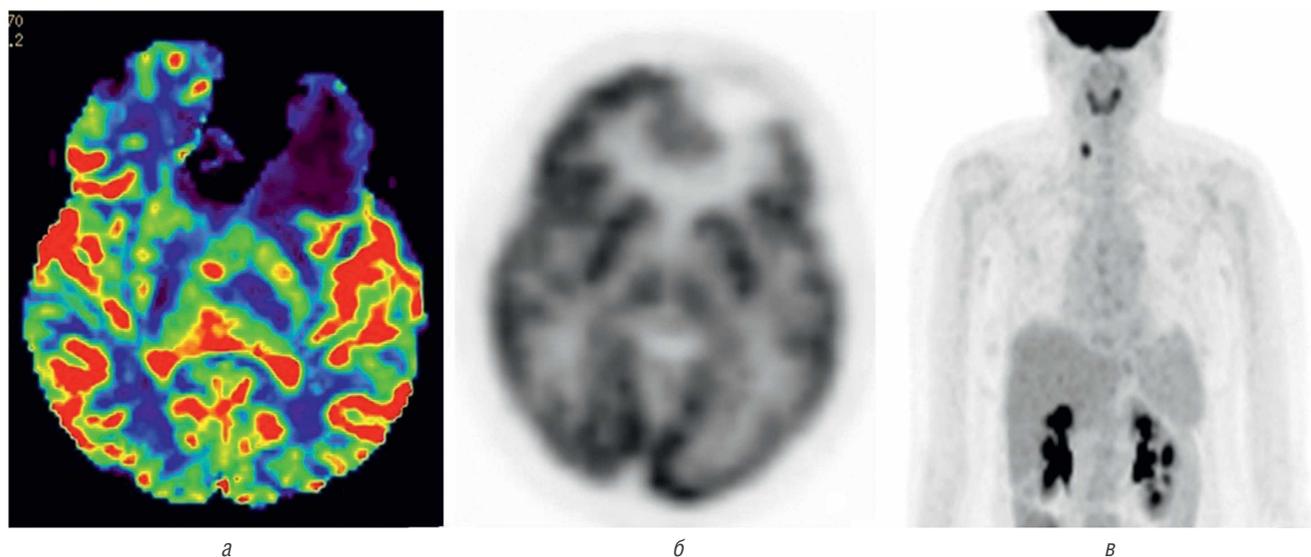


Рис. 9. *а* — карта МР-перфузии CBV: отмечается обширная зона гипоперфузии в зоне удаленной опухоли и снижение показателей в зоне отека; *б* — ПЭТ изображение в аксиальной проекции с 18F-ФДГ: данные коррелируют с МР-перфузией; *в* — на ПЭТ изображении всего тела 18F-ФДГ выявляется очаг повышенной аккумуляции радиофармацевтического препарата в проекции правой доли щитовидной железы

Fig. 9. *a* — map of CBV MR perfusion shows an extensive hypoperfusion zone in the area of the removed tumor and a decrease in indicators in the area of edema; *б* — PET image in axial projection with 18F-FDG data correlate with MR perfusion; *в* — PET image of the entire body of 18F-FDG reveals a focus of increased accumulation of radiopharmaceutical drug in the projection of the right lobe of the thyroid gland

логического исследования подтвердили предположение о наличии у пациентки метастатической меланомы. При исследовании препаратов удаленного образования ГМ была установлена типичная картина метастаза: клетки эпителиоидного вида, глиальная или нейтральная дифференцировка отсутствует, клетки формируют солидные поля и тяжи, при проведении ИГХ выявлена положительная экспрессия меланоцитарных маркеров S100 и HMB45. Однако наличие первичного очага меланомы на коже волосистой части головы было исключено. При гистологическом исследовании удаленного образования кожи были выявлены типичные участки разрастания и «стекания» из базального слоя эпидермиса атипичных клеток базалоидного типа с формированием преимущественно солидных нодулярных образований в дерме. Для исключения смешанной опухоли — коллизии МК и БКР, было проведено ИГХ с меланоцитарными маркерами и были выявлены активированные меланоциты в толще базальноклеточной карциномы, атипичных меланоцитов обнаружено не было. БКР в основном возникает на участках кожи, подверженных избыточной инсоляции, и представляет собой медленно растущую и редко метастазирующую опухоль [21]. Точную давность возникновения БКР на коже волосистой части головы у пациентки С. установить сложно, образование на коже лба пациентка заметила приблизительно три года назад. Нунје G. Cho и соавт. предположили, что множественный БКР кожи является клиническим маркером наследственной предрасположенности к раку, в том числе к инвазивной меланоме [22]. Одновременное появление множественных очагов БКР требует дальнейшего изучения на предмет наличия у пациентов дефектов зародышевой линии в генах репарации ДНК, что приводит к повышенной предрасположенности к внутренним злокачественным образованиям. Описания пациентов

с несколькими опухолями различной локализации начали появляться в научной литературе еще несколько столетий назад. Клинико-морфологические критерии первичной множественности злокачественных опухолей впервые были предложены Т. Billroth в 1889 г. [23]. Критерии постановки диагноза множественных злокачественных опухолей были сформулированы S. Warren и O. Gates в 1932 г. [24]:

- 1) злокачественный характер каждой опухоли должен быть подтвержден морфологически;
- 2) опухоли должны быть расположены раздельно;
- 3) возможность того, что вторая опухоль является метастазом первой, должна быть исключена.

При картировании кожи у пациентки был обнаружен второй очаг БКР на коже лица слева над бровью, однако достоверно определить первичный очаг меланомы не удалось. Дальнейший диагностический поиск был направлен на обнаружение возможного первичного очага меланомы с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) в режиме «все тело», первичный очаг также не был найден. По данным литературы, пациенты с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составляют примерно от 1 до 8% всех случаев меланом и до 12,6% всех случаев метастазов злокачественных опухолей без первичного очага [25, 26]. Механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования меланомы без выявленного первичного очага, до конца не выяснены. В научном сообществе обсуждаются две гипотезы. Первая гипотеза предполагает, что первичный сайт генерирует клональную пролиферацию стационарных и подвижных клеток. Первичный очаг подвергается регрессу или процессу покоя под влиянием иммунного надзора, в то время как подвижные клетки вызывают метастатическую диссеминацию. Вторая гипотеза предполагает, что эктопические меланоциты, расположенные в лимфатических узлах,

могут подвергаться злокачественной трансформации, приводящей к метастатической меланоме в отсутствие идентифицируемой первичной опухоли. Имеются данные о том, что пациенты с меланомой без выявленного первичного очага более восприимчивы к терапии по сравнению с подтвержденной меланомой кожи, вероятно, из-за более высокой иммуногенности, что отражается в иммунологически опосредованном регрессе первичного очага [27–29]. На консультации у дерматовенеролога пациентка сообщила, что в 2019 г. с образования №21 брали материал для цитологического исследования, по результатам которого обнаружили клетки, подозрительные на меланому. Несмотря на то что врач-дерматовенеролог в соответствии с порядком оказания медицинской помощи направил пациентку к онкологу и рекомендовал иссечение образования с обязательным гистологическим исследованием, пациентка не явилась на процедуру, в дальнейшем к врачам не обращалась, при этом ее состояние никто не контролировал, пациентке не был предложен индивидуальный график дальнейшего обследования и повторного консультирования, возможность пролечить пациентку на ранней стадии заболевания была упущена. Повторно пациентка попала в медицинское учреждение уже с развернутой неврологической симптоматикой на фоне метастазов меланомы в ГМ, что значительно ухудшило прогноз продолжительности жизни. Данный клинический случай иллюстрирует значительные пробелы в маршрутизации пациентов с подозрением на меланому. Поскольку результаты современной терапии меланомы без выявленного первичного очага сопоставимы с результатами терапии подтвержденной меланомы, дальнейшие попытки обнаружить первичный очаг были прекращены по согласованию с онкологом [30]. Для выбора тактики лечения пациентке были проведены молекулярно-генетические тесты. При исследовании ДНК в экзоне 15 гена *BRAF* у пациентки была выявлена соматическая мутация p.V600E (c.1799T>A, rs113488022). Наличие мутаций *BRAF*, *cKIT* и *NRAS* ассоциировано с повышенным риском метастатического поражения ГМ. В исследовании 2012 г. было отмечено повышение частоты возникновения церебральных метастазов меланомы у пациентов с мутациями *BRAF* и *cKIT* (24 и 23% соответственно) по сравнению с подтипом меланомы без мутаций (12%). Мутация *BRAF* выявляется примерно у 50% пациентов с метастатической меланомой кожи и играет важную роль в пути MAPK (RAS–RAF–MEK–ERK) [31]. Выявление герминативных мутаций с помощью молекулярно-генетических тестов важно не только для выбора тактики лечения, но и для выявления здоровых носителей в семьях с отягощенным анамнезом по меланоме с целью пристального динамического наблюдения. За последние несколько лет было зарегистрировано большое количество наследственных и соматических генетических изменений при МК. Чаще всего герминативные мутации происходят в гене *CDKN2A* (22% случаев), реже — в *CDK4*, *TERT*, *ACD*, *TERF2IP*, *POT1*, *MITF*, *MC1R* и *BAP1* [32]. Соматические мутации в основном связаны с митоген-активируемым протеинкиназным каскадом. Они классифицируются в соответствии с наиболее часто мутирующими генами на четыре основных типа: *BRAF* (серин/треониновая протеинкиназа B-raf), наиболее частые мутации *NRAS* (гомолог вирусного онкогена нейробластомы RAS), *NF1* (нейрофибромин 1) и тройной дикий тип (отсутствие мутации в каждом из этих трех генов) [33]. Мутации в генах *BRAF* и *NRAS* рассматриваются как главные прогностические факторы в отношении меланомы [34]. Прогрессирующая *BRAF*-мутированная меланомы имеет более благоприятный прогноз по выживаемости в течение первых 6 месяцев [35]. В настоящее время возможности лечения метастатической

довании ДНК в экзоне 15 гена *BRAF* у пациентки была выявлена соматическая мутация p.V600E (c.1799T>A, rs113488022). Наличие мутаций *BRAF*, *cKIT* и *NRAS* ассоциировано с повышенным риском метастатического поражения ГМ. В исследовании 2012 г. было отмечено повышение частоты возникновения церебральных метастазов меланомы у пациентов с мутациями *BRAF* и *cKIT* (24 и 23% соответственно) по сравнению с подтипом меланомы без мутаций (12%). Мутация *BRAF* выявляется примерно у 50% пациентов с метастатической меланомой кожи и играет важную роль в пути MAPK (RAS–RAF–MEK–ERK) [31]. Выявление герминативных мутаций с помощью молекулярно-генетических тестов важно не только для выбора тактики лечения, но и для выявления здоровых носителей в семьях с отягощенным анамнезом по меланоме с целью пристального динамического наблюдения. За последние несколько лет было зарегистрировано большое количество наследственных и соматических генетических изменений при МК. Чаще всего герминативные мутации происходят в гене *CDKN2A* (22% случаев), реже — в *CDK4*, *TERT*, *ACD*, *TERF2IP*, *POT1*, *MITF*, *MC1R* и *BAP1* [32]. Соматические мутации в основном связаны с митоген-активируемым протеинкиназным каскадом. Они классифицируются в соответствии с наиболее часто мутирующими генами на четыре основных типа: *BRAF* (серин/треониновая протеинкиназа B-raf), наиболее частые мутации *NRAS* (гомолог вирусного онкогена нейробластомы RAS), *NF1* (нейрофибромин 1) и тройной дикий тип (отсутствие мутации в каждом из этих трех генов) [33]. Мутации в генах *BRAF* и *NRAS* рассматриваются как главные прогностические факторы в отношении меланомы [34]. Прогрессирующая *BRAF*-мутированная меланомы имеет более благоприятный прогноз по выживаемости в течение первых 6 месяцев [35]. В настоящее время возможности лечения метастатической

Таблица 4. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска возникновения меланомы кожи, адаптировано из Lopes J, Rodrigues CMP, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. Cancers. 2022;14(19):4652
 Table 4. Modifiable and unmodified risk factors for skin melanoma adapted from Lopes J, Rodrigues CMP, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. Cancers. 2022;14(19):4652

Модифицируемые факторы риска возникновения меланомы кожи	Воздействие ультрафиолетового излучения (например, солнечного света или облучения в солярии)
	Наличие в анамнезе тяжелых солнечных ожогов в раннем возрасте
	Прием лекарственных препаратов (например, псоралена или иммунодепрессивных препаратов)
	Воздействие химических веществ (например, тяжелых металлов или пестицидов)
Немодифицируемые факторы риска возникновения меланомы кожи	Возраст
	Пол
	Индивидуальные фенотипические особенности (например, светлая кожа, рыжий или светлый цвет волос, высокая плотность веснушек, светлый цвет глаз)
	Клинические характеристики пациента (например, множественные или атипичные невусы)
	Наличие рака кожи в личном и семейном анамнезе
	Наличие заболеваний, нарушающих работу иммунной системы (например, гематологические злокачественные заболевания или ВИЧ)
	Генетические альтерации
	Специфические генетические заболевания (например, альбинизм или пигментная ксеродерма)

меланомы расширились за счет появления таргетных и иммуноонкологических препаратов, подтвердивших свою эффективность при метастазах в ГМ [36].

Однако для успешной реализации национально-го проекта «Здравоохранение» необходимо усилить раннюю диагностику с использованием алгоритмированного подхода для активного выявления МК на ранних стадиях при массовых профилактических осмотрах, скринингах, диспансерных осмотрах, углубленных осмотрах на наличие онкологических заболеваний у лиц, находящихся на стационарном лечении по поводу других заболеваний, с последующей контрольной маршрутизацией пациентов в онкологические учреждения [37, 38]. Необходимо проводить общественно-просветительскую работу с широкими слоями населения о возможности снижения влияния потенциально опасных факторов риска для развития МК: использование солнцезащитных средств при нахождении на солнце, соблюдение временного интервала загара. J. Lopes и соавт. выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития МК (см. табл. 4) и обращают внимание медицинского сообщества на возможность воздействовать на модифицируемые факторы риска с целью снижения их влияния [33].

Авторы считают, что модифицируемые факторы риска возникновения МК возможно и необходимо профилировать, что является важной задачей общественного здравоохранения во всем мире [39, 40]. Наиболее значимым модифицируемым фактором риска возникновения МК J. Lopes и соавт. считают ультрафиолетовое излучение, которое, помимо прямого повреждения ДНК, способствует воспалительной реакции, стимулирует ангиогенез, пролиферацию и повышает метастатический потенциал мутировавших клеток. Несмотря на отсутствие на сегодняшний день объективных данных о целесообразности проведения скрининга МК с

позиций доказательной медицины, разрабатываются методы первичной, вторичной и третичной профилактики. На основе двадцатилетнего опыта общеевропейская организация дерматологов Euromelanoma разработала первичную профилактику, направленную на поощрение изменений в поведении людей для предотвращения пагубного воздействия известных модифицируемых факторов, в основном УФ-излучения, на кожу. В качестве вторичной профилактики предложено усилить раннюю диагностику предраковых заболеваний кожи и МК на ранней стадии. Третичная профилактика включает улучшение качества жизни пациентов и направлена на выздоровление и улучшение прогноза для пациентов с МК [41]. В 2016 г. в России была создана ассоциация специалистов по проблемам меланомы «Меланома.ПРО» с целью координации деятельности специалистов, занимающихся проблемой меланомы, для повышения эффективности работы по изучению, профилактике, ранней диагностике, лечению меланомы и реабилитации пациентов [42]. На кафедре дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина ЛФ сотрудники проводят ежегодную акцию, приуроченную ко всемирному Дню диагностики меланомы, в рамках которой проводится бесплатное консультирование всех желающих на предмет наличия МК.

Заключение

Для снижения смертности от МК необходимо активно выявлять опухоль на ранних стадиях. Образования кожи, подозрительные на злокачественные, в сочетании с опухолями других локализаций должны настаивать клиницистов на предмет наличия у пациента ПМЗО. В соответствии с клиническими рекомендациями, порядками и стандартами оказания медицинской помощи данную группу пациентов следует своевременно маршрутизировать для проведения скорейшей тщательной диагностики и лечения. ■

Литература/References

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, Российское общество клинической онкологии. М., 2019. [Melanoma kozhi i slizistyh obolochek. Klinicheskie rekomendacii. (Melanoma of the skin and mucous membranes. Clinical recommendations.) Association of oncologists of Russia, Association of specialists in melanoma problems, Russian society of clinical oncology. Moscow; 2019. (In Russ.)] <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/06/melanoma-kozhi-i-slizistyh-obolochek.pdf> (28 January 2023)
2. Naik PP. Cutaneous Malignant Melanoma: A Review of Early Diagnosis and Management. *World J Oncol.* 2021;12(1):7–19. doi: 10.14740/wjon1349
3. Kosary CL, Altekrose SF, Ruhl J, Lee R, Dickie L. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer.* 2014;120(23):3807–3814. doi: 10.1002/cncr.29050
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ ра-

диологии» Минздрава России, 2022. 252 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality).) Moscow: P.A. Herzen MROI — branch of the FSBOI "NMR Radiological Centre" of the Ministry of health of the Russian Federation; 2022. 252 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-85502-280-3

5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, Shakhzadova AO. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2021 godu. (State of cancer care to the population of Russia in 2021.) Moscow: P.A. Herzen MROI — branch of the FSBOI "NMR Radiological Centre" of the Ministry of health of the Russian Federation; 2022. 239 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-85502-275-9

6. Эрженова Ф.Д., Пузин С.Н. Статистика меланомы в России и странах Европы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2020;23(1):44–52 [Jerkenova FD, Puzin SN. Statistics of melanoma in Russia and Europe. Mediko-social'naja jekspertiza i reabilitacija. 2020;23(1):44–52. (In Russ.)] doi: 10.17816/MSER34259

7. Еремина Е.Н., Караханян А.Р., Вахрунин Д.А., Титов К.С., Зукков Р.А. Молекулярно-генетические маркеры пигментной меланомы кожи (обзор литературы). Сибирское медицинское обозрение. 2020;(3):38–46 [Eremina EN, Karakhanjan AR, Vakhrunin DA, Titov KS, Zukov RA. Molecular genetic markers of pigmented skin melanoma (literature review). Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2020;(3):38–46. (In Russ.)] doi: 10.20333/2500136-2020-3-38-46
8. Карахан В.Б., Фу Р.Г., Алешин В.А., Крат В.Б. Возможности современной нейрохирургии в лечении множественных метастазов меланомы в головной мозг. Современная онкология. 2005;7(2):62–66 [Karahan VB, Fu RG, Aleshin VA, Krat VB. The possibilities of modern neurosurgery in the treatment of multiple melanoma metastases in the brain. Sovremennaja onkologija. 2005;7(2):62–66. (In Russ.)]
9. Харкевич Г.Ю., Алешин В.А., Насхлеташвили Д.Р., Орлова К.В., Трофимова О.П., Демидов Л.В. Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(18):92–106 [Harkevich GJu, Aleshin VA, Nashletashvili DR, Orlova KV, Trofimova OP, Demidov LV. Melanoma metastases in the brain: current treatment options. Jeffektivnaja farmakoterapija. 2020;16(18):92–106. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307–3586-2020-16-18-92-106
10. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. Eur J Cancer. 2022;170:236–255. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.008
11. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. J Invest Dermatol. 2016;136(6):1161–1171. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.035
12. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. Med Sci (Basel). 2021;9(4):63. doi: 10.3390/medsci9040063
13. Copur MS, Manapuram S. Multiple Primary Tumors Over a Lifetime. Oncology (Williston Park). 2019;33(7):629384.
14. Мерабишвили В.М., Попов С.П., Щегин О.Ф., Юрин А.Г. Регистрация и учет больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Вопросы онкологии. 2000;46(1):40–43 [Merabishvili VM, Popov SP, Shhepin OF, Jurin AG. Registration of patients with multiple primary malignant neoplasms. Voprosy onkologii. 2000;46(1):40–43. (In Russ.)]
15. Огнерубов Н.А., Панова А.Ю. Первично-множественный синхронный рак кожи у мужчин. Успехи современного естествознания. 2008;(9):30–34 [Ognerubov NA, Panova AJu. Primary-multiple synchronous skin cancer in men. Uspеhi sovremennogo estestvoznaniya. 2008;(9):30–34. (In Russ.)]
16. Малишевская Н.П., Бакуров Е.В. Первично множественные злокачественные новообразования кожи. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010;3(10):39–44 [Malishevskaja NP, Bakurov EV. Primary multiple malignant tumors of the skin. Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. 2010;3(10):39–44. (In Russ.)]
17. Курдина М.И., Виноградова Н.Н., Ланцман Е.Д. Роль длительного наблюдения в выявлении первично-множественных опухолей у больных с радикально излеченной меланомой кожи. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009;20(1):29–35 [Kurdina MI, Vinogradova NN, Lancman ED. The role of long-term follow-up for detection of primary multiple tumors in patients undergoing curative treatment for cutaneous melanoma. Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2009;20(1):29–35. (In Russ.)]
18. О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: Постановление Правительства Российской Федерации от 29.11.2022 № 2161 [O vnesenii izmenenij v gosudarstvennuju programmu Rossijskoj Federacii «Razvitie zdravoochranieniya»: Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 29.11.2022 № 2161. (On amendments to the state program of the Russian Federation "Development of healthcare": Decree of the Government of the Russian Federation No. 2161 of 29.11.2022.) (In Russ.)] <http://static.government.ru/media/files/bRrkz5wmAczbrfognm4nwsXQP7m278aA.pdf> (28 January 2023)
19. Nguyen V, Aboulenain S, Mohammed S, Perez Parra S. A Case of Metastatic CNS Melanoma of Unknown Primary Presenting with Seizures. Case Rep Med. 2022;2022:3099750. doi: 10.1155/2022/3099750
20. Нечипай Э.А., Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Бекашев А.Х., Кобякова Е.А., Фадеева Л.М. и др. Возможности МР-динамического контрастирования в дифференциальной диагностике первичных и вторичных опухолей головного мозга. Медицинская визуализация. 2015;(4):18–30 [Nechipaj JeA, Dolgushin MB, Pronin IN, Bekjashev AH, Kobjakova EA, Fadeeva LM, et al. DCE MRI in differential diagnosis of primary and secondary brain tumors. Medicinskaja vizualizacija. 2015;(4):18–30. (In Russ.)]
21. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
22. Cho HG, Kuo KY, Li S, Bailey I, Aasi S, Chang ALS, et al. Frequent basal cell cancer development is a clinical marker for inherited cancer susceptibility. JCI Insight. 2018;3(15):e122744. doi: 10.1172/jci.insight.122744
23. Борисова Т.Н., Бредер В.В., Назаренко А.В., Иванов С.М., Ткачев С.И., Алексеева Т.Р. Первично-множественные злокачественные опухоли легких. Данные литературы и клиническое наблюдение. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018;1(2):90–95 [Borisova TN, Breder VV, Nazarenko AV, Ivanov SM, Tkachev SI, Alekseeva TR. Multiple primary lung cancer. Literature reviews and clinical observations. Onkologicheskij zhurnal: luchevoj diagnostika, luchevoj terapija. 2018;1(2):90–95. (In Russ.)] doi: 10.37174/2587-7593-2018-1-2-90-95
24. Warren S, Gates O. Multiple Primary Malignant Tumors. A Survey of the Literature and Statistical Study. Am J Cancer. 1932;16:1358–1414.
25. Крыловецкая М.А., Комаров И.Г., Карселадзе Д.А. Диагностика и лечение метастазов меланомы без выявленного первичного очага. Современная онкология. 2018;20(3):30–34 [Krylovetskaja MA, Komarov IG, Karseladze DA. Diagnosis and treatment of metastatic melanoma of unknown primary. Sovremennaja onkologija. 2018;20(3):30–34. (In Russ.)]
26. Рзаева В.Ш., Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Мяснянкин М.Ю., Гафтон И.Г. Метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2017;16(3):79–85 [Rzayeva VSh, Gafton GI, Anisimov VV, Semiletova JuV, Mjasnjankin MJu, Gafton IG. Metastases of melanoma without clinically evident primary tumor. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2017;16(3):79–85. (In Russ.)] doi: 10.21294/18144861-2017-16-2-79-85
27. Boussios S, Rassy E, Samartzis E, Moschetta M, Sheriff M, Pérez-Fidalgo JA, et al. Melanoma of unknown primary: New perspectives for an old story. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;158:103208. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103208
28. Scott JF, Gerstenblith MR. Melanoma of Unknown Primary. Noncutaneous Melanoma. 2018;7:99–116. doi: 10.15586/codon.noncutaneousmelanoma.2018.ch7
29. Sirvan SS, İhsan Eren H, Kurt Yazar S, Güneç AC, Yeşilada AK, İrmak F, et al. Approach to Patients with Malignant Melanoma of Unknown Primary Origin. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2019;53(2):125–131. doi: 10.14744/SEMB.2019.52333
30. Verver D, Grünhagen DJ, van Akkooi ACJ, Aarts MJB, van den Berkmortel FWPJ, van den Eertwegh AJM, et al. Clinical outcome of patients with metastatic melanoma of unknown primary in the era of novel therapy. Cancer Immunol Immunother. 2021;70(11):3123–3135. doi: 10.1007/s00262-021-02871-1
31. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бекашев А.Х., Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Банов С.М. и др. Вемурафениб в лечении больных меланомой с метастазами в головной мозг. Опухоли головы и шеи. 2016;6(4):30–34 [Nashletashvili DR, Gorbunova VA, Bekjashev AH, Demidov LV, Harkevich GJu, Banov SM, et al. Vemurafenib in treatment of melanoma with brain metastases. Opuholi golovy i shei. 2016;6(4):30–34. (In Russ.)] doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-30-34
32. Toussi A, Mans N, Welborn J, Kiuru M. Germline mutations predisposing to melanoma. J Cutan Pathol. 2020;47(7):606–616. doi: 10.1111/cup.13689

33. Lopes J, Rodrigues CMP, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. *Cancers* (Basel). 2022;14(19):4652. doi: 10.3390/cancers14194652

34. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Mirlach L, et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer*. 2017;17(1):536. doi: 10.1186/s12885-017-3529-5

35. van Zeijl MCT, de Wreede LC, van den Eertwegh AJM, Wouters MWJM, Jochems A, Schouwenburg MG, et al. Survival outcomes of patients with advanced melanoma from 2013 to 2017: Results of a nationwide population-based registry. *Eur J Cancer*. 2021;144:242–251. doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.028

36. Карабина Е.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении меланомы без выявленного первичного очага: описание клинического случая. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(21):28–32 [Karabina EV. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of melanoma of unknown primary: description of the clinical case. *Effektivnaja farmakoterapija*. 2022;18(21):28–32. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-21-28-32

37. Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Дворников А.С., Назимкин К.Е. Возможности обследования пациентов с подозрительными на мелано-

му новообразованиями кожи, впервые выявленными в первичном звене здравоохранения. *Архив внутренней медицины*. 2022;12(2):85–92 [Larina VN, Gajdina TA, Dvornikov AS, Nazimkin KE. The principles of examination of patients with detected melanoma suspected skin neoplasm in the primary health care stage. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2022;12(2):85–92. (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-85-92

38. Gaydina TA, Dvornikova EG. Efficacy of smartphone-compatible optical instrument for assessing melanocytic nevi for malignancy. *Bulletin of RSMU*. 2020;(5):108–112. doi: 10.24075/brsmu.2020.065

39. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):1–12. doi: 10.1016/j.suc.2019.09.005

40. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg*. 2021;48(4):543–550. doi: 10.1016/j.cps.2021.05.001

41. Del Marmol V. Prevention and screening of melanoma in Europe: 20 years of the Euromelanoma campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(Suppl 6):5–11. doi: 10.1111/jdv.18195

42. Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО) [Associacija specialistov po problemam melanomy (Melanoma.PRO). (The Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO).) (In Russ.)] <https://melanoma.pro> (30 January 2023)

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, О.И. Пацап; сбор и обработка материала — Т.А. Гайдина, О.И. Пацап, Д.А. Ланге; написание текста — Т.А. Гайдина, О.И. Пацап, Р.Т. Таирова; редактирование — Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, Р.Т. Таирова, Д.А. Ланге.

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 — Tatiana A. Gaydina, Anton S. Dvornikov, Olga I. Patsap; collection and processing of material — Tatiana A. Gaydina, Olga I. Patsap, Dmitriy A. Lange; text writing — Tatiana A. Gaydina, Olga I. Patsap, Raisa T. Tairova; editing — Tatiana A. Gaydina, Anton S. Dvornikov, Raisa T. Tairova, Dmitriy A. Lange.

Информация об авторах

*Гайдина Татьяна Анатольевна — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>; eLibrary SPIN: 5216-2059; e-mail: doc429@yandex.ru

Дворников Антон Сергеевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>; eLibrary SPIN: 2023-5783; e-mail: dvornikov_as@rsmu.ru

Пацап Ольга Игоревна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-3922>; eLibrary SPIN: 6460-1758; e-mail: cleosnake@yandex.ru

Таирова Раиса Таировна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>; e-mail: info@fccps.ru

Ланге Дмитрий Александрович — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-9359>; eLibrary SPIN: 8318-2352; e-mail: dlange@mail.ru

Information about the authors

*Tatiana A. Gaydina — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>; eLibrary SPIN: 5216-2059; e-mail: doc429@yandex.ru

Anton S. Dvornikov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>; eLibrary SPIN: 2023-5783; e-mail: dvornikov_as@rsmu.ru

Olga I. Patsap — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-3922>; eLibrary SPIN: 6460-1758; e-mail: cleosnake@yandex.ru

Raisa T. Tairova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>; e-mail: info@fccps.ru

Dmitriy A. Lange — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-9359>; eLibrary SPIN: 8318-2352; e-mail: dlange@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 16.01.2023

Принята к публикации: 22.02.2023

Дата публикации онлайн: 19.03.2023

Submitted: 16.01.2023

Accepted: 22.02.2023

Published online: 19.03.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1413>

Отсроченная позитивация серологических реакций при вторичном сифилисе на фоне тяжелой ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии

© Прожерин С.В.*, Подымова А.С.

Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия

В последние десятилетия в мире отмечается рост случаев сифилиса, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, особенно среди мужчин, практикующих секс с мужчинами. Глобальная превалентность сифилитической инфекции среди людей, живущих с ВИЧ, превышает популяционные показатели. Сопутствующая ВИЧ-инфекция может оказывать влияние не только на клиническое течение сифилиса, но и на выработку антител к бледной трепонеме. При наличии тяжелого иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с вторичным сифилисом, результаты нетрепонемных и/или трепонемных тестов могут быть ложноотрицательными либо позитивироваться в более поздние сроки. Такие случаи известны, встречаются нечасто и вызывают определенные диагностические трудности. В статье представлено клиническое наблюдение отсроченной позитивации серологических реакций при вторичном сифилисе у ВИЧ-позитивного мужчины из практики авторов. Обсуждается тактика ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими симптомами вторичного периода сифилиса и отрицательными результатами серологических реакций.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; сифилис; ложноотрицательные реакции; клинический случай

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

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

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Для цитирования: Прожерин С.В., Подымова А.С. Отсроченная позитивация серологических реакций при вторичном сифилисе на фоне тяжелой ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):63–69. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1413>



Delayed positivity of serological reactions in secondary syphilis against the background of severe HIV-induced immunosuppression

© Sergey V. Prozherin*, Anzhelika S. Podymova

Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Yekaterinburg, Russia

In recent decades, there has been an increase in syphilis associated with HIV infection cases, especially among men who have sex with men. The global prevalence of syphilitic infection among people living with HIV exceeds population rates. Concomitant HIV infection can affect not just the clinical course of syphilis, but also the production of antibodies to *Treponema pallidum*. In the presence of severe immunodeficiency in patients with HIV infection associated with secondary syphilis, the results of non-treponemal and/or treponemal tests may be false-negative or may become positive at a later date. Such cases are known, they occur infrequently and cause some diagnostic difficulties. The article presents a clinical observation of delayed positivity of serological reactions in secondary syphilis in a 23-year-old HIV-positive man from the authors' practice. The tactic of managing HIV-infected patients with clinical symptoms of the secondary period syphilis and negative results of serological tests is discussed.

Keywords: HIV infection; Syphilis; False Negative Reaction; case report

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

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

For citation: Prozherin SV, Podymova AS. Delayed positivity of serological reactions in secondary syphilis against the background of severe HIV-induced immunosuppression. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(2):63–69.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1413>



Актуальность

Число случаев коинфекции ВИЧ/сифилис в мире в последние годы стремительно растет [1]. При глобальной оценочной распространенности сифилиса среди населения 15–49 лет (по состоянию на 2012 и 2016 гг.) — по 0,5% у мужчин и женщин [2], медиана его превалентности среди людей, живущих с ВИЧ, составила 9,5% [3]. В зависимости от исследуемой популяции и группы пациентов распространенность сифилиса среди больных ВИЧ-инфекцией варьирует в диапазоне от 8 до 25% [4]. Подавляющее большинство случаев коинфекции в мире регистрируется среди мужчин, практикующих однополые сексуальные контакты [5].

В России в 2011–2015 гг. доля лиц с положительным ВИЧ-статусом находилась в пределах 2,3–3,7% от числа вновь зарегистрированных больных сифилисом [6]. В 2009–2018 гг. удельный вес коинфекции в Свердловской области составлял в среднем 4,9% [7].

В отличие от других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), сифилису свойственно многообразие клинических проявлений. Его высыпания могут имитировать проявления на коже, присущие иным дерматозам, что существенно затрудняет своевременную диагностику [8–10]. Сочетание сифилиса и ВИЧ-инфекции — особая комбинация, поскольку оба заболевания способны взаимно отягощать течение друг друга [6]. В сравнении с людьми без ВИЧ клиническая картина сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов может иметь ряд особенностей [6, 11–13]. Однако в эпоху широкого применения антиретровирусной терапии (АРТ) у большинства больных ВИЧ-инфекцией сифилис протекает типично [6, 8]. Тем не менее при количественной и/или качественной иммунной дисфункции возможны отклонения от классических клинических паттернов [12].

Диагноз сифилиса непременно должен быть подтвержден лабораторно. По этой причине лабораторным методам исследования принадлежит ведущая роль в верификации диагноза. Выявление *T. pallidum* или ее генетического материала в биопробах больного — абсолютный критерий наличия заболевания [10]. При этом на результаты указанных исследований ВИЧ-статус пациентов не оказывает влияния, чего нельзя сказать о результатах серологических методов исследования.

У ВИЧ-инфицированных пациентов при сифилисе возможны не только ложноположительные, но и ложноотрицательные результаты серологических реакций, а также отсроченная позитивация серологических тестов [8, 14–17].

Представляем собственное наблюдение больного с отсроченной позитивацией серологических тестов при вторичном сифилисе кожи и слизистых оболочек и сопутствующей ВИЧ-инфекции.

Описание случая

Пациент Д., 23 года, обратился 26.05.2021 к дерматовенерологу Свердловского областного центра профилактики и борьбы со СПИД (ОЦ СПИД) с жалобами на высыпания на коже туловища, конечностей, а также на слизистой оболочке рта, и на невозможность открыть головку полового члена.

Считает себя больным около трех месяцев, когда впервые заметил пятна на туловище, не сопровождающиеся субъективными ощущениями. Обратился к дерматологу коммерческой клиники. Проведены им-

муноферментный анализ крови на наличие суммарных антител к антигенам *T. pallidum* (ИФА_{IgM+IgG}) и анализ на реакцию микропреципитации (РМП). Результат тестов от 03.03.2021 — отрицательный, диагностирована токсидермия, назначено соответствующее лечение.

Улучшения от проводимой терапии не отмечал. Спустя три недели по собственной инициативе в одной из сетевых частных лабораторий повторил аналогичные серологические исследования. В обоих тестах получен отрицательный результат.

Спустя еще 1 мес. перестала открываться головка полового члена. Связав постоянное ухудшение процесса на коже с прогрессированием имеющейся ВИЧ-инфекции (выявлена 3,5 года назад), пациент обратился к инфекционисту ОЦ СПИД 28.04.2021. В центре наблюдается нерегулярно. К антиретровирусной терапии не привержен: дважды начинал и самовольно прекращал прием назначенных препаратов. Среди прочих исследований 28.04.2021 был проведен серологический скрининг на сифилис. Получен отрицательный результат ИФА_{IgM+IgG} и РМП. Вирусная нагрузка ВИЧ в плазме крови — 720 тыс. копий/мл, количество CD4⁺ Т-лимфоцитов — 34 клетки/мкл (4%). НВsAg и анти-HCV методом ИФА не обнаружены. С начала мая 2021 г. получает стандартную химиопрофилактику оппортунистических инфекций, а с 11.05.2021 возобновил прием АРТ. На фоне лечения появилась сыпь на ладонях, что и побудило пациента обратиться к дерматовенерологу ОЦ СПИД. На момент осмотра в течение 15 дней принимает АРТ.

ИППП в анамнезе отрицает. Практикует однополые половые контакты.

При осмотре кожный процесс распространенный. Представлен на туловище и конечностях (плечи, предплечья, бедра) множественными, на лице — немногочисленными беспорядочно расположенными розово-красного цвета пятнами неправильно округлых очертаний диаметром до 1 см, исчезающими при надавливании (рис. 1, 2). На ладонной поверхности пальцев кистей, коже ладоней с переходом на внутреннюю поверхность предплечий — множественные папулы медно-красного цвета диаметром до 0,8 см. По периферии некоторых папул имеется венчик шелушения (рис. 3). На подошвах — папулы немногочисленные, без шелушения (рис. 4). Крайняя плоть отечна, застойно-красного цвета, фимоз. Кожа мошонки инфильтрирована, выраженная гиперемия. Губы сухие, растрескивающиеся. На слизистой оболочке губ эрозивные папулы, покрытые белесоватым налетом (рис. 5, 6).

Дерматовенерологом ОЦ СПИД использован стандартный алгоритм ведения пациента с подозрением на сифилис [8]. Лабораторные исследования от 28.05.2021: РМП 4+ 1:64; реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) 2+; ИФА_{IgM+IgG} — положительный результат; в отделяемом с эрозивных папул на губах обнаружена ДНК *T. pallidum* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

На основании анамнеза, клинико-лабораторных данных пациенту установлен вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек (A51.3). Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4B) в фазе прогрессирования в отсутствие АРТ. Пациент направлен на лечение в территориальное кожно-венерологическое учреждение. В ходе проведения курса специфического лечения по сифилису процесс на коже полностью регрессировал.



Рис. 1. Розеолезные элементы на коже груди и живота
Fig. 1. Roseolous elements on the skin of the chest and stomach



Рис. 2. Розеолезные элементы на коже спины
Fig. 2. Roseolous elements on the skin of the back



Рис. 3. Папулезные элементы на коже верхних конечностей
Fig. 3. Papular elements on the skin of upper limbs



Рис. 4. Папулезные элементы на коже подошв
Fig. 4. Papular elements on the skin of the soles



Рис. 5. Эрозивные папулы на слизистой оболочке верхней губы
Fig. 5. Erosive papules on the mucous membrane of the upper lip



Рис. 6. Эрозивные папулы на слизистой оболочке нижней губы
Fig. 6. Erosive papules on the mucous membrane of the lower lip

Обсуждение

В отсутствие серологических доказательств диагностики сифилитической инфекции является сложной задачей [18]. Общеизвестно, что серологические тесты являются надежным инструментом диагностики вторичного периода сифилиса.

Существующие нетрепонемные (НТТ) и трепонемные (ТТ) тесты, как правило, надежны для диагностики сифилиса и у больных ВИЧ-инфекцией, а их результаты следует интерпретировать точно так же, как и у людей, не инфицированных ВИЧ [8, 14, 16, 17].

Однако в литературе достаточно сообщений о более поздней позитивации и ложноотрицательных результатах как НТТ, так и ТТ у больных ВИЧ-инфекцией [13]; их частота составляет 10–11 и 0,7% соответственно [16]. Такие результаты исследователи отчасти связывают с феноменом прозоны, когда избыток антител исследуемой неразведенной сыворотки крови блокирует локусы связывания диагностического набора [13]. Другим объяснением является снижение продукции антител к *T. pallidum* В-лимфоцитами у больных с тяжелым иммунодефицитом в продвинутой стадии ВИЧ-инфекции [16].

В представленном случае у пациента имелся тяжелый иммунодефицит (<200 клеток/мкл, или <15%) по классификации ВОЗ степени иммунных нарушений для установленных случаев ВИЧ-инфекции. Несмотря на наличие активных проявлений вторичного сифилиса, результаты НТТ и ТТ трижды были негативными. При этом исследования проводились в трех разных ла-

бораториях, что исключает техническую погрешность. Не исключено, что своевременное проведение прямых методов диагностики способствовало бы более раннему выявлению сифилиса в конкретном случае.

В литературе есть сведения о том, что при вторичном сифилисе у ВИЧ-позитивных лиц с содержанием CD4⁺ в крови менее 200 клеток/мкл НТТ и ТТ становились положительными через 3 недели от начала приема АРТ [19]. Можно предположить, что у представленного пациента позитивация НТТ и ТТ также связана с приемом АРТ.

При наличии у людей, живущих с ВИЧ, клинических симптомов, предполагающих сифилитическую инфекцию, и негативных серологических тестах целесообразно использовать прямые методы диагностики (темнопольная микроскопия, ПЦР биоматериала из очагов поражения, гистологическое исследование), исключить эффект прозоны, провести повторную серологию через 2–4 недели [20].

Заключение

При тяжелом ВИЧ-ассоциированном иммунодефиците отрицательные результаты НТТ и ТТ не должны окончательно отвергать диагноз вторичного сифилиса при наличии его клинической симптоматики. Наличие осторожности практических врачей, тщательный сбор анамнеза, постановка чувствительных серологических тестов и использование прямых методов лабораторного исследования — неперемные условия своевременной диагностики сифилиса у больных ВИЧ-инфекцией. ■

Литература/References

- Ren M, Dashwood T, Walmsley S. The Intersection of HIV and Syphilis: Update on the Key Considerations in Testing and Management. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2021;18(4):280–288. doi: 10.1007/s11904-021-00564-z
- Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2019;97(8):548–562P. doi: 10.2471/BLT.18.228486
- Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect.* 2011;87(3):183–190. doi: 10.1136/sti.2010.047514
- Fan L, Yu A, Zhang D, Wang Z, Ma P. Consequences of HIV/Syphilis Co-Infection on HIV Viral Load and Immune Response to Antiretroviral Therapy. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2851–2862. doi: 10.2147/IDR.S320648
- Varshney K, Ikanovic A, Ghosh P, Shet P, Di Sipio M, Khatri C, et al. A Global Scoping Review of the Factors Associated with HIV and Syphilis Co-Infection: Findings from 40 Countries. *Venerol.* 2022;1(1):98–113. doi: 10.3390/venerology1010007
- Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. Коморбидность сифилиса и ВИЧ-инфекции: отрицательный эпидемиологический и клинический синергизм. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(3):7–16 [Krasnosel'skih TV, Manasheva EB, Gezej MA. Syphilis and HIV comorbidity: negative clinical and epidemiologic synergy. *VICH-infekcija i immunosupressii.* 2018;10(3):7–16. (In Russ.)] doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-7-16
- Прожерин С.В. Мониторинг заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, среди людей, живущих с ВИЧ. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(6):795–801 [Prozherin SV. Monitoring the incidence of sexually-transmitted infections among people living with HIV. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2020;19(6):795–801. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019061795
- Сифилис. Клинические рекомендации. 2020 [Sifilis. *Klinicheskie rekomendacii (Syphilis. Clinical practice guidelines).* 2020 (In Russ.)] Available from: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klineskie-rekomendatsii-2019-2020 (Accessed: 30.12.2022)
- Ivars Lleó M, Clavo Escribano P, Menéndez Prieto B. Atypical Cutaneous Manifestations in Syphilis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):275–283. doi: 10.1016/j.ad.2015.11.002
- Дмитриев Г.А., Фриго Н.В., Негашева Е.С., Ротанов С.В., Китаева Н.В., Доля О.В. Лабораторная диагностика сифилиса: современные приоритеты. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(2):154–161 [Dmitriev GA, Frigo NV, Negasheva ES, Rotanov SV, Kitaeva NV, Dolja OV. Laboratory diagnosis of syphilis: current priorities. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2020;19(2):154–161. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019021154
- Кошкин С.В., Евсеева А.Л., Рябова В.В., Коврова О.С. Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов — клинический случай. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(1):52–57 [Koshkin SV, Evseeva AL, Rjabova VV, Kovrova OS. Features of the course of syphilis in HIV infected patients. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(1):52–57. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57
- Прожерин С.В. ВИЧ-инфекция и сифилис: от понимания проблем коинфекции к их решению. Вестник последипломного медицинского образования. 2020;(3):24–29 [Prozherin SV. HIV infection and syphilis: from understanding the problems of coinfection to solving them. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya.* 2020;(3):24–29. (In Russ.)]
- Барабанов А.Л., Барабанова Е.М. Особенности сифилитической инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц (обзор). Дерматовенерология. Косметология. 2020;6(3):193–205 [Barabanov AL, Barabanova EM. Peculiarities of syphilitic infection in HIV-infected individuals (review). *Dermatovenerologija. Kosmetologija.* 2020;6(3):193–205. (In Russ.)] doi: 10.34883/PI.2020.6.3.006
- Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2021;35(3):574–588. doi: 10.1111/jdv.16946
- Shah D, Marfatia YS. Serological tests for syphilis. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2019;40(2):186–191. doi: 10.4103/ijstd.IJSTD_86_19
- Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. Проблемы диагностики и лечения сифилиса при коинфекции вирусом иммунодефицита человека. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(2):43–53 [Krasnosel'skih TV, Manasheva EB, Gezej MA. Diagnosis and treatment of syphilis in patients coinfecting with human immunodeficiency. *VICH-infekcija i immunosupressii.* 2018;10(2):43–53. (In Russ.)] doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-43-53
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
- Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Calva-Mercado JJ. The challenging diagnosis of overlapping oral primary/secondary syphilis with nonreactive serology. *J Cutan Pathol.* 2020;47(11):1058–1062. doi: 10.1111/cup.13811
- Черешнев В.А., Патрушева Н.Б., Бейкин Я.Б., Медведская Д.Р., Марченко Н.В. Сифилис: иммунитет и лабораторная диагностика. Екатеринбург: УрО РАН; 2006. 386 с. [Chereshnev VA, Patrusheva NB, Bejkin YaB, Medvedskaja DR, Marchenko NV. Sifilis: иммунитет i laboratornaja diagnostika. (Syphilis: immunity and laboratory diagnostics). Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2006. 386 p. (In Russ.)] ISBN 5-7691-1759-1
- Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection> (Accessed: 30.12.2022)

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

***Прожерин Сергей Витальевич** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-4700>; eLibrary SPIN: 5354-4893; e-mail: progsherin@mail.ru

Подымова Анжелика Сергеевна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0801>; e-mail: glvrach@livehiv.ru

Information about the authors

***Sergey V. Prozherin** — Dermatovenereologist; address: 46 Yasnaya street, 620102 Yekaterinburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-4700>; eLibrary SPIN: 5354-4893; e-mail: progsherin@mail.ru

Anzhelika S. Podymova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0801>; e-mail: glvrach@livehiv.ru

Статья поступила в редакцию: 30.12.2022

Принята к публикации: 21.02.2023

Дата публикации онлайн: 02.03.2023

Submitted: 30.12.2022

Accepted: 21.02.2023

Published online: 02.03.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1386>

Гангренозная пиодермия, имитирующая гранулематоз с полиангиитом: клинический случай и обзор литературы

© Олисова О.Ю.¹, Теплюк Н.П.¹, Грабовская О.В.¹, Кусраева Д.Т.^{1*}, Каюмова Л.Н.¹, Бобкова А.Е.¹, Варшавский В.А.¹, Комлева Л.Ф.², Петренко Е.В.², Боброва К.Ю.²

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Калужский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Калуга, Россия

Гангренозная пиодермия (ГП) представляет собой аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз. Диагностика заболевания до настоящего времени остается сложной задачей в связи с отсутствием стандарта обследования и дифференциально-диагностических признаков. Первичными элементами при развитии ГП могут быть папулы, пустулы или буллы, вскрытие которых впоследствии приводит к образованию язв с валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски. В редких случаях диагностику заболевания также может усложнить быстрое развитие симптомов поражения внутренних органов, которые необходимо расценивать как внекожные проявления ГП. Внекожные поражения могут возникать как до, так и во время или после появления кожных высыпаний, а обнаружение стерильных нейтрофильных инфильтратов при морфологической диагностике подтверждает концепцию ГП как мультисистемного заболевания. Представленный случай редкого течения ГП с множественными поражениями кожи и внекожными проявлениями, имитирующий системный гранулематозный васкулит (гранулематоз с полиангиитом — гранулематоз Вегенера), подчеркивает важность подробного обследования пациентов с целью постановки правильного диагноза и назначения своевременного адекватного лечения.

Ключевые слова: гангренозная пиодермия; гранулематоз с полиангиитом; клинический случай

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.

Согласие пациента: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki). От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Кусраева Д.Т., Каюмова Л.Н., Бобкова А.Е., Варшавский В.А., Комлева Л.Ф., Петренко Е.В., Боброва К.Ю. Гангренозная пиодермия, имитирующая гранулематоз с полиангиитом: клинический случай и обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):70–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1386>



Pyoderma gangrenosum mimicking granulomatosis with polyangiitis: case report and review of the literature

© Olga Yu. Olisova¹, Natalia P. Teplyuk¹, Olga V. Grabovskaya¹, Diana T. Kusraeva^{1*}, Lyailya N. Kayumova¹, Anna E. Bobkova¹, Vladimir A. Varshavsky¹, Lyudmila F. Komleva², Ekaterina V. Petrenko², Ksenia Yu. Bobrova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Kaluga Region Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Kaluga, Russia

Pyoderma gangrenosum is an autoinflammatory neutrophilic dermatosis. Diagnosis of the disease remains a difficult task to date, due to the lack of a standard of examination and differential diagnostic signs. The primary elements in the development of PG may be papules, pustules or bullae the dissection of which subsequently leads to the formation of ulcers with irregular, violaceous, undermined borders. In rare cases, the diagnosis of the disease can also be complicated by the rapid development of internal organs damage symptoms, which must be regarded as extracutaneous manifestations of PG. Extracutaneous lesions can occur before, during or after the appearance of skin rashes, and the detection of sterile neutrophil infiltrates in the defeat of internal organs confirm the concept of PG as a multisystemic disease. The presented case of a rare course of PG with multiple skin lesions and extracutaneous manifestations, simulating systemic vasculitis, emphasizes the importance of a detailed examination of patients in order to make a correct diagnosis and prescribe timely adequate treatment.

Keywords: pyoderma gangrenosum; granulomatosis with polyangiitis; case report

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

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

Patient consent: the study was conducted in compliance with the standards formulated in the Declaration of Helsinki. The patient gave his written voluntary informed consent to publication of the clinical case and photomaterials.

For citation: Olisova OYu, Teplyuk NP, Grabovskaya OV, Kusraeva DT, Kayumova LN, Bobkova AE, Varshavsky VA, Komleva LF, Petrenko EV, Bobrova KYu. Pyoderma gangrenosum mimicking granulomatosis with polyangiitis: case report and review of the literature. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(2):70–79.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1386>



Актуальность

Гангренозная пиодермия (ГП) — аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся спектром клинических проявлений с вариабельным течением и повышенной экспрессией цитокинов и хемокинов в очагах поражения [1]. Ежегодная заболеваемость во всем мире оценивается в 3–10 случаев на миллион населения, включая все половые и возрастные группы с пиком заболеваемости в возрасте от 20 до 60 лет [2]. Развитие ГП может быть связано с предшествующей травмой (феномен патергии), приемом лекарственных препаратов или наличием коморбидных заболеваний, среди которых чаще встречаются воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), артриты, лимфопролиферативные заболевания (лейкемия, лимфома, миелодиспластический синдром), эндокринные нарушения и солидные опухоли [3]. По классификации клинических форм ГП выделяют язвенную (классическая форма), буллезную, пустулезную, вегетирующую (поверхностная гранулематозная форма), постоперационную, перистомальную [4]. Особый интерес представляет внекожная форма ГП, при которой стерильные нейтрофильные инфильтраты обнаруживаются в других органах как на фоне кожных проявлений, так и при их отсутствии [5]. Несмотря на разработанные диагностические критерии, каждый из которых имеет свои недостатки, общепринятый стандарт диагностики ГП все еще отсутствует [6]. Кроме того, пиодермоподобные язвы описаны и при других заболеваниях, связанных с системными проявлениями, таких как гранулематоз с полиангиитом (ГПА), узелковый периартериит, антифосфолипидный синдром (АФС), что значительно усложняет диагностику данного заболевания [7].

ГПА, ранее известный как гранулематоз Вегенера, — аутоиммунное гранулематозное воспаление стенок сосудов с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек [8]. В соответствии с номенклатурой Chapel-Hill от 2012 г. ГПА в настоящее время относится к системным васкулитам, ассоциированным с продукцией антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), поражающим сосуды мелкого и среднего калибра (капилляры, вены, артериолы, артерии и вены) [9]. ГПА является редким заболеванием с частотой встречаемости от 7 до 12 новых случаев на миллион населения в год, в равной степени поражает мужчин и женщин, средний возраст заболеваемости от 45 до 60 лет [10]. Кожные поражения наблюдаются примерно у 50% пациентов с ГПА, чаще всего встречается пальпируемая пурпура, однако высыпания могут носить полиморфный характер, в виде папул, везикул, волдырей, язвенно-некротических поражений в области нижних конечностей, реже на лице и волосистой части головы [11]. Изредка могут развиваться изъязвления и гангрена пальцев или полового члена, также сообщалось о нескольких случаях проявления ГПА в виде язвенных поражений, напоминающих гангренозную пиодермию [12].

Представлен случай редкого течения ГП с множественными поражениями кожи и внекожными проявлениями, имитирующими системный васкулит.

Описание случая

Под наблюдением находился пациент Л., 69 лет, пенсионер. Считает себя больным с августа 2021 г.

Начало заболевания связывает со специфической профилактикой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Через 10 дней после вакцинации (вакцина Гам-КОВИД-Вак) отметил появление пустулезных высыпаний на слизистой оболочке полости рта. Обратился к стоматологу, были назначены системные антибиотики перорально, без эффекта. В течение последующих двух недель — ухудшение состояния в виде лихорадки, общей слабости, болей в области груди и при глотании, эпизода диареи с примесью крови, высыпаний на коже туловища, лица и волосистой части головы, сопровождающихся зудом; состояние расценено как ОРВИ. Проводилась антибиотикотерапия, на фоне чего отметил прогрессирование системных проявлений в виде слабости, одышки. Наблюдалось прогрессирование кожного процесса: изъязвление пустулезных элементов, появление и изъязвление новых пустул как на видимо неизменной коже, так и в местах инъекций (феномен патергии). На слизистой оболочке полости рта также возникли пустулы, впоследствии изъязвившиеся. Пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение по месту жительства с диагнозом «внегоспитальная двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония средней степени тяжести, системный васкулит?, нейтрофильный дерматоз?». На фоне проведенной терапии (системные антибиотики (меропенем 1 г в/в 3 р/д), системные глюкокортикостероиды (преднизолон 120 мг — 1 р/д 7 дней), антигистаминные препараты (дезал 5 мг 1 р/д)) отмечалась положительная динамика — купирование системных проявлений, незначительное улучшение со стороны кожного процесса в виде отсутствия новых высыпаний. В дальнейшем наблюдался дерматологами с целью верификации диагноза и лечения.

Принимая во внимание особенности клинической картины с тяжелым некротическим поражением кожи и слизистых оболочек полости рта, проводился диагностический поиск с предположительными диагнозами: системный васкулит на фоне инфекции или онкопатологии, лимфопролиферативное заболевание, нейтрофильный дерматоз (синдром Свита, гангренозная пиодермия). По результатам проведенного обследования данных за инфекции и онкопатологию не выявлено. По данным лабораторных методов обследования отмечалась нормохромная анемия, лейкоцитурия. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе и протеиназе-3, антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ) не выявлены. Неоднократно проводилась диагностическая биопсия кожи из нескольких участков с экспертной оценкой, выявлялись изменения, соответствующие нейтрофильному дерматозу (обильная нейтрофильная инфильтрация дермы и гиподермы без признаков лейкоцитокластического васкулита), данных о наличии онкогематологического заболевания и признаков васкулита выявлено не было. Назначены системные глюкокортикостероиды (дексаметазон 120 мг внутривенно №3, далее внутрь по 16 мг 10 дней), препараты сульфоновой группы (дапсон 50 мг 1 р/д) и продолжен прием антигистаминных препаратов (дезал 5 мг 1 р/д). Наружно: антисептические и комбинированные глюкокортикостероидные мази. В процессе проводимой терапии появления новых элементов не отмечалось.

В связи с тяжестью заболевания и торпидным течением пациент был госпитализирован в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова.

Аллергоанамнез и наследственность не отягощены. Вредные привычки — отрицает.

Сопутствующие заболевания: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, киста правого семенного пузырька, атрофический гастрит, хронический бронхит, ИБС: атеросклероз аорты, аортального и митрального клапанов.

Локальный статус при поступлении: кожный процесс распространенный, симметричный, островоспалительного характера. Высыпания локализируются на коже туловища (рис. 1), верхних и нижних конечностей (рис. 2), волосистой части головы, а также на слизистой оболочке полости рта. Высыпания представлены множественными (№ 100) язвами размером от 2 до 20 см в диаметре, с четкими контурами, округлых и неправильных очертаний, с валикообразно приподнятыми краями фиолетовой окраски. Дно язв покрыто геморрагическими корками, местами вязким гнойным экссудатом. Вокруг очагов — зона фиолетово-розовой эритемы. В ротовой полости в области перехода твердого неба в мягкое слева визуализируется свищевой ход диаметром 1 см без гнойного отделяемого, при пальпации определяется незначительный инфильтрат, а на левой щеке в области первого моляра — язвенный дефект слизистой оболочки диаметром 1 см (рис. 3). Субъективно беспокоит интенсивная болезненность, особенно по периферии язвенных дефектов.

Учитывая анамнестические данные и клиническую картину, проводилась дифференциальная диагностика между гранулематозом с полиангиитом и гангренозной пиодермией.

При лабораторном обследовании: в клиническом анализе крови выявлено снижение гематокрита 27% (от 40%), гемоглобина 89,5 г/л (110–160 г/л), эритроцитов $3,35 \cdot 10^{12}$ ($3,9 \cdot 10^{12}$), лимфоцитопения 17% (19–37%), лейкоцитоз $14,89 \cdot 10^9$ ($4-9 \cdot 10^9$), без нейтрофильного сдвига, СОЭ 54 мм/ч (1–10 мм); в биохимическом анализе крови снижение белка 60 г/л (64–85 г/л), железа 4,2 (8,95–30 мкмоль/л), трансферрина 1,6 г/л (2–3,6 г/л), КФК 10 Ед/л (24–195 Ед/л), процент насыщения железом 10,4% (30%); повышение мочевины 9,4 (2,5–8,3 ммоль/л), С-реактивного белка 62,48 (11 мг/л); в протеинограмме: повышение α_1 13,7% (2–5,5%); α_2 15,5% (6–11,7%); в коагулограмме выявлено повышение фибриногена 6,76 г/л (2–4 г/л); Д-димера 6,7 (до 0,55 мкг/мл); антитела к сахаромикетам IgG и IgA — отрицательно; уровень фекального кальпротектина — не повышен (<50 мкг/г); в анализе мочи: глюкоза — положительно, кетоновые тела — обнаружены, кристаллы оксалата кальция — много, лейкоцитоз: 6–7 в поле зрения, бактерии — не обнаружены. Антитела, антиген ВИЧ-1, -2, HBsAg, HCVAb, КСР на сифилис — отрицательно. Иммунологические исследования, в том числе АНА, РФ, АНЦА к миелопероксидазе и протеиназе-3 — отрицательно.

При исследовании цитокинового статуса: фактор некроза опухоли альфа <1, интерлейкин-1b (IL-1b) = 6,80; интерлейкины-6, -8 — не повышены.

Микроскопия мазка с окраской по Граму, посев раневого отделяемого и тканей на микрофлору с определением чувствительности к антимикробным препаратам — флоры не выявлено. Посев отделяемого из носа



Рис. 1. Пациент Л., 69 лет. Гангренозная пиодермия. Множественные язвы с валикообразно приподнятыми краями фиолетовой окраски в области спины (а), груди и живота (б)

Fig. 1. Patient L., 69 years old. Pyoderma gangrenosum. Multiple ulcers with undermined erythematous violaceous border in the back (a), chest and abdomen (b)



Рис. 2. Тот же пациент. Множественные язвы в области правого бедра (а) размером до 20 см в диаметре с четкими контурами, округлых очертаний, с валикообразно приподнятыми краями фиолетовой окраски. Обширная язва, покрытая геморрагическими корками, местами вязким гнойным экссудатом (б). Вокруг очагов — зона фиолетово-розовой эритемы

Fig. 2. The same patient. Multiple ulcers of the right thigh up to 20 cm in diameter, with undermined erythematous-violaceous borders (a). Large ulcer with purulent base, hemorrhagic crusts on the surface and undermined violaceous border (b)

и свища в области твердого неба не выявил бактерий, кислотоустойчивых бацилл или грибов.

По результатам гистопатологического исследования биоптата кожи из края язвенного дефекта: обильная нейтрофильная инфильтрация дермы. Подкожная жировая клетчатка густо инфильтрирована лимфоцитами, гистиоцитами и многочисленными междольковыми полиморфно-ядерными лейкоцитами (рис. 4).



Рис. 3. Тот же пациент. Свищевой ход диаметром 1 см без гнойного отделяемого в области перехода твердого неба в мягкое (а), язвенный дефект слизистой оболочки левой щеки в области первого моляра верхней челюсти диаметром 1 см (б)

Fig. 3. The same patient. A fistulous tract with a diameter of 1 cm without purulent discharge in the area of transition of the hard palate into the soft palate (a), an ulcer of the mucous membrane of the left cheek in the area of the first molar of the upper jaw with a diameter of 1 cm (b)

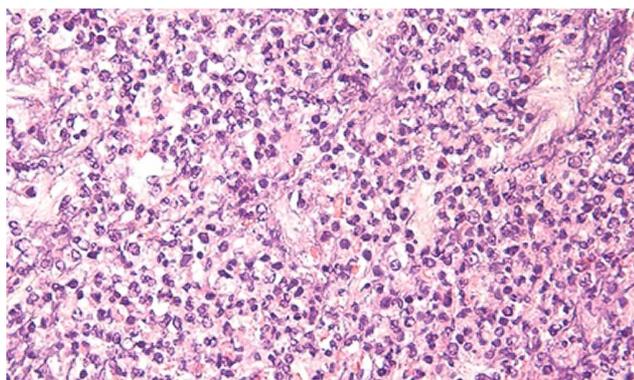


Рис. 4. Гистопатологическое исследование биоптата кожи с краевой зоны язвы. Обильная нейтрофильная инфильтрация дермы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Histopathological examination of the skin biopsy from the edge of the ulcer, demonstrating the dense neutrophilic infiltrate in the dermis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$



Рис. 5. КТ грудной клетки. Коронарная проекция (а) и аксиальная проекция (б), демонстрирующие участки фиброза в верхних долях обоих легких, в т.ч. типа «матового стекла» очень низкой интенсивности

Fig. 5. CT scan of the chest. Coronal view (a) and axial view (b) showing areas of fibrosis in the upper lobes of both lungs

Инструментальные исследования: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (рис. 5), в верхних долях обоих легких участки фиброза, в том числе типа «матового стекла», очень низкой интенсивности, объемные образования и участки патологической плотности в паренхиме легких и средостении не выявлены. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) лицевого скелета (рис. 6) — перфорация перегородки носа, неравномерное утолщение слизистой оболочки нижних отделов верхнечелюстных пазух.

Пациент был консультирован ревматологом, для исключения системного гранулематозного васкулита (гранулематоз с полиангиитом) рекомендовано выполнить глубокую биопсию слизистой полости носа и обсудить назначение колхицина 1 мг/сут.

Гистопатологическое исследование слизистой оболочки полости носа с окрашиванием гематоксилин-эозином показало острое воспаление с большим количеством нейтрофилов и небольшим количеством нормальных лимфоцитов в подслизистой ткани, но без признаков злокачественного новообразования, васкулита, гранулематозного воспаления или микоза (рис. 7).

На основании анамнестических данных, клинического течения заболевания, методов лабораторной и инструментальной диагностики и данных гистологического исследования был поставлен диагноз «гангренозная пиодермия».

Проведено лечение: системные глюкокортикостероиды (метипред 48 мг (12 т) в сут), корригирующие препараты (аспаркам 1 т 3 р/д, оmez 20 мг 2 р/д, кальций-Д3 Никомед), сосудистая терапия (трентал 400 мг в/в капельно №12), антигистаминные препараты (хлоропирамин 25 мг), нестероидные противовоспалительные средства (найз 100 мг 2 р/д, кетонал 2,0 мл в/м 1 р/д №12), препараты трехвалентного железа (мальтофер по 20 капель 3 р/д), антикоагулянты (ривароксабан 20 мг), учитывая состояние гиперкоагуляции. Наружно: антисептическая обработка язвенных дефектов, противомикробная комбинированная мазь (офломелид 2 р/сут), топические глюкокортикостероиды



Рис. 6. МСКТ лицевого скелета. Перфорация в области хрящевой части перегородки носа на протяжении около 14 мм

Fig. 6. MCT sinus protocol. Perforation in the area of the cartilaginous part of the nasal septum for about 14 mm

ды на зону эритемы по периферии язвенных дефектов 2 раза в день. На фоне проводимой терапии в течение месяца достигнута положительная динамика в виде очищения и частичного рубцевания язвенных дефектов. Субъективные симптомы купированы. Появления новых высыпаний не отмечалось. Больной продолжил вышеуказанное лечение под контролем анализов крови с постепенным снижением дозы преднизолона. На 50-е сутки лечения доза метилпреднизолона составляла 24 мг в сутки, на 88-е сутки — 16 мг. Отмечалась выраженная положительная динамика в виде рубцевания 95% поверхности язв (рис. 8), уменьшения диаметра свищевого хода в области перехода твердого неба в мягкое до 0,5 см в диаметре, при пальпации инфильтрат не определяется, купированы все внекожные проявления. Болезненности в области высыпаний нет. Назначенную терапию пациент переносил хорошо. Динамическое наблюдение за пациентом продолжается.

Обсуждение

Представленный случай уникален из-за двух факторов: во-первых, у пациента наблюдалось одновременно около 100 язвенных дефектов, расположенных по всему кожному покрову, включая лицо и волосистую часть головы, — редкие локализации для ГП. Кроме того, отмечалось поражение легких, почек, желудочно-кишечного тракта, слизистой оболочки полости рта и носа. Рефрактерные случаи ГП с быстрым вовлечением внутренних органов или их первичным поражением затрудняют диагностику данного заболевания и приводят к необходимости дифференциальной диагностики с системными васкулитами, в частности с гранулематозом с полиангиитом (ГПА), как в описанном случае (табл. 1).

Согласно критериям Американской ассоциации ревматологов (ARA; 1990), диагноз ГПА выставляется на ос-

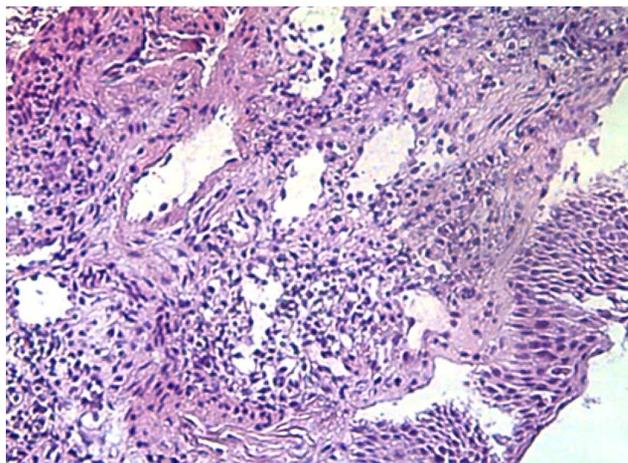


Рис. 7. Гистопатологическое исследование биоптата слизистой полости носа. Острое воспаление с большим количеством нейтрофилов и небольшим количеством нормальных лимфоцитов в подслизистой ткани, без признаков злокачественного новообразования, васкулита, гранулемы или микоза. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 7. Histopathological examination of the biopsy of the nasal mucosa. Acute inflammation with a large number of neutrophils and a small number of normal lymphocytes in the submucosal tissue, without evidence of malignancy, vasculitis, granuloma, or mycosis. Hematoxylin and eosin staining, ×200

новании наличия не менее 2 из следующих 4 критериев: 1) воспаление слизистой оболочки носа и полости рта: язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа; 2) рентгенограмма легких с наличием узелков, фиксированного легочного инфильтрата или полостей; 3) мочевого осадок с гематурией или эритроцитарными цилиндрами и 4) гистологически — гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном



Рис. 8. Тот же пациент. Состояние спустя 2,5 месяца от начала лечения. Отмечается полное рубцевание язвенных дефектов в области спины (а), волосистой части головы (б), в области правого бедра сохраняется язвенный дефект размером 4 см в диаметре (в)

Fig. 8. The same patient. 2.5 months after starting treatment. Complete scarring of ulcers of the back (a), scalp (b), 4 cm ulcer persists on the right thigh (c)

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки гангренозной пиодермии и гранулематоза с полиангиитом
Table 1. Differential diagnostic features of pyoderma gangrenosum and granulomatosis with polyangiitis

Проявления	Гангренозная пиодермия	Гранулематоз с полиангиитом
Кожные проявления	Болезненная папула или пустула. Вскрытие элемента приводит к образованию язвы с валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски и зоной эритемы вокруг, чаще в области нижних конечностей. Пузыри, растущие по своей окружности. После их вскрытия возникают эрозии, быстро трансформирующиеся в поверхностные язвы, с характерными валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски	Наиболее часто пальпируемая пурпура. Полиморфные высыпания, состоящие из папул, узелков, везикул и волдырей, а также язвенно-некротических поражений на фоне ретикулярного ливедо на любых участках кожного покрова, включая лицо и волосистую часть головы
Внекожные проявления	Лихорадка, недомогание. Крайне редко: Некротические изъязвления и свищи в области век. Легочный интерстициальный фиброз, кавитации, узелки и плевральный выпот. Наличие узелков или абсцесов в селезенке, печени и почках. Стерильный остеомиелит, остеолитизис, нейтрофильный миозит, фасциит, полиартрит. Редко псевдоопухоль (гранулема) гипофиза, аортит	Лихорадка, недомогание. Часто наблюдаются полости в легких, легочные инфильтраты, альвеолярные кровоизлияния, синусит / геморрагическая ринорея. Язвы в области ротовой и носовой полостей, иногда сопровождающиеся разрушением костной или хрящевой ткани. Латентный или быстро прогрессирующий нефрит, острая почечная недостаточность, макрогематурия. Головная боль, судороги, нарушения мозгового кровообращения, поражения спинного мозга, параличи черепных нервов, сенсорная или моторная периферическая невропатия, множественный мононеврит, нейросенсорная тугоухость, массовые поражения головного мозга. Воспалительный артрит, эрозивный или деформирующий, артралгия, миалгия
Методы лабораторной диагностики	Повышение СОЭ, СРБ, лейкоцитоз. Отрицательные результаты посева крови и тканей. Необходимо обследование на ВЗК, РА, лимфопролиферативные заболевания, злокачественные новообразования и другие коморбидные состояния	Повышенные СОЭ и СРБ. Положительные АНЦА, обычно p-АНЦА. Нормоцитарная нормохромная анемия как признак хронического заболевания. Гематурия/протеинурия при поражении почек
Гистология	Обильная нейтрофильная инфильтрация дермы и гиподермы. Край язвы с периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом и фибриноидным некрозом стенок сосудов, свидетельствующим о вторичном васкулите	Часто встречается лейкоцитокластический васкулит с фибриноидным некрозом и периваскулярным нейтрофильным инфильтратом. Отложения IgG в субэпидермальных стенках кровеносных сосудов или дермо-эпидермальном соединении. Отложения C3 в стенках кровеносных сосудов. Отрицательный ИГХ на иммунные комплексы

пространстве. Чувствительность и специфичность критериев АРА составляют 88,2 и 92,0% [13]. У пациента, находившегося под наблюдением, из вышеперечисленных критериев было выявлено только поражение слизистой оболочки полости носа и рта. Изменения других органов и систем не соответствовали поражениям при ГПА; АНЦА также были отрицательными. В ретроспективном анализе Daoud и соавт. (1994) в 244 случаях ГПА некротические изъязвления, напоминающие ГП, не были редкостью (8 из 30 пациентов). Лейкоцитокластический васкулит был наиболее распространенной патологией, а ц-АНЦА были положительными у 81% пациентов с кожным ГПА [14].

Таким образом, диагноз ГП представлялся наиболее вероятным.

Среди системных проявлений ГП наиболее частым является поражение легких, которое может проявляться в виде кавитационных или некавитационных поражений, связанных с некрозом. Также могут возникать интерстициальные инфильтраты, лимфаденопатия средостения, сужение трахеи [15]. Начало заболевания у представленного пациента, проявившееся в виде пневмонии, ретроспективно можно расценивать как поражение легочной ткани. Вовлечение слизистой оболочки

носовой полости при ГП встречается достаточно редко и проявляется в виде абсцессов и синусита, а перфорация перегородки носа, как у представленного пациента, по мнению некоторых авторов, возникает вследствие компрессионной ишемии и некроза септального хряща [16]. О поражении почек при ГП сообщалось редко. Оно может проявляться пиурией, гематурией, асептической лейкоцитурией, олигурией и протеинурией в результате различных видов почечной недостаточности [17]. Наличие лейкоцитурии и отсутствие инфекции у пациента можно рассматривать как еще одно висцеральное поражение при ГП. Изменения, выявленные в результате лабораторной диагностики, в виде лейкоцитоза, повышения С-реактивного белка, высокой скорости оседания эритроцитов, анемии, низкого уровня сывороточного железа, могут также возникать при ГП [18].

ГП является быстро развивающимся заболеванием, в связи с чем лечение целесообразно начинать с быстродействующими иммуносупрессантами. Из-за относительной редкости рандомизированных контролируемых исследований эффективности лечения ГП наибольшее количество доказательств представлено в поддержку пероральных глюкокортикостероидов и/или циклоспорина [19]. Важно также отметить, что для стабилиза-

ции ГП (предотвратить прогрессирование и быстро остановить воспаление) необходимо назначать высокие дозы препаратов: системные глюкокортикостероиды (например, метилпреднизолон или преднизолон) по 0,5–1 мг/кг/день, циклоспорин 5 мг/кг/день. Для получения более быстрого ответа допустимо назначение пульс-терапии сверхвысокими дозами системных глюкокортикостероидов, 1 г метилпреднизолона в сутки в виде четырех часовых внутривенных инфузий на протяжении пяти дней, ежедневно, с последующим назначением 40–60 мг преднизолона в день перорально с постепенным, медленным снижением дозировки [20]. Низкие дозы глюкокортикостероидов неэффективны при лечении ГП, что подтверждается отсутствием динамики при назначении всего 120 мг дексаметазона внутривенно с последующим пероральным приемом 16 мг у представленного пациента в начале заболевания.

Многочисленные исследования предполагают побочные эффекты вакцинаций со стороны кожного покрова и слизистых оболочек. Сообщается, что ГП является одним из редких побочных эффектов вакцины против новой коронавирусной инфекции [22]. Клинические испытания показали, что путь JAK-STAT играет важную роль в воспалительном ответе на антиген COVID-19 [23]. С другой стороны, недавние отчеты и исследование, основанное на конкретных случаях, показали, что активация пути JAK-STAT играет ключевую роль в патофизиологии ГП [24]. В представленном случае были проведены многочисленные исследования

с целью исключения аутоиммунных заболеваний (вакулиты, криоглобулинемия, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка), злокачественных новообразований и инфекций (глубокие микозы, туберкулез, вулгарная эктима, сифилис, лейшманиоз), которые могли привести к развитию подобных язвенно-некротических поражений кожи. Кроме того, не выявлено ни одного ассоциированного заболевания, наличие которого могло спровоцировать ГП, и развитие язвенных дефектов началось вскоре после введения вакцины. В связи с этим мы допускаем, что вирусный антиген новой коронавирусной инфекции COVID-19 мог послужить иммунологическим триггером ГП в представленном случае.

Заключение

Представленное наблюдение свидетельствует о многообразии клинических проявлений ГП, сложности проведения дифференциального и постановки правильного клинического диагноза. Безусловно, дерматологи, как и врачи других специальностей, в своей повседневной практике не должны исключать возможность наблюдения пациентов с атипичным течением ГП, особенно в случаях, когда дебют заболевания начинается с системных проявлений и поражения внутренних органов. Дальнейшее исследование и лучшее понимание этиопатогенетических механизмов ГП необходимы для оптимизации методов диагностики и лечения этого жизнеугрожающего заболевания. ■

Литература/References

- Chokoeva AA, Cardoso JC, Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangrenosum — a novel approach? *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(3-4):58–65. doi: 10.1007/s10354-016-0472-z
- Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(3):355–372. doi: 10.1007/s40257-017-0251-7
- Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Кусраева Д.Т., Варшавский В.А. Гангренозная пиодермия: опыт обследования и лечения. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2022;25(1):61–72 [Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Кусраева Д.Т., Варшавский В.А. Pyoderma gangrenosum: examination and treatment experience. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej.* 2022;25(1):61–72. (In Russ.)]. doi: 10.17816/dv105685
- Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(3):191–211. doi: 10.2165/11595240-000000000-00000
- Marzano AV, Ishak RS, Lazzari R, Polloni I, Vettoretti S, Crosti C. Vulvar pyoderma gangrenosum with renal involvement. *Eur J Dermatol.* 2012;22(4):537–539. doi: 10.1684/ejd.2012.1776
- Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(3):225–233. doi: 10.1080/1744666X.2018.1438269
- Marzano AV, Raimondo MG, Berti E, Meroni PL, Ingegnoli F. Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2017;53(3):428–438. doi: 10.1007/s12016-017-8616-5
- Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121–1125. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017
- Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М., Белоусова И.Э., Олисова О.Ю., и др. К вопросу о классификации васкулитов кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(4):48–59 [Samcov AV, Hajrutdinov VR, Sokolovskij EV, Kohan MM, Belousova IJe, Olishova OJu, et al. Revisiting the question of cutaneous vasculitis classification. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(4):48–59. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1258
- Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(12):1560–1565. doi: 10.1093/rheumatology/kep304
- Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(4):467–476. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.005
- Tashtoush B, Memarpour R, Johnston Y, Ramirez J. Large pyoderma gangrenosum-like ulcers: a rare presentation of granulomatosis with polyangiitis. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:850364. doi: 10.1155/2014/850364
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101–1107. doi: 10.1002/art.1780330807
- Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):605–612. doi: 10.1016/S0190-9622(94)70224-1

15. Gade M, Studstrup F, Andersen AK, Hillberg O, Fogh C, Bendstrup E. Pulmonary manifestations of pyoderma gangrenosum: 2 cases and a review of the literature. *Respir Med*. 2015;109(4):443–450. doi: 10.1016/j.rmed.2014.12.016
16. Tomioka T, Soma K, Sato Y, Miura K, Endo A. Pyoderma gangrenosum on the nose. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(5):1130–1134. doi: 10.1016/j.anl.2018.04.004
17. Carvalho LR, Zanuncio VV, Gontijo B. Pyoderma gangrenosum with renal and splenic impairment — case report. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6 Suppl 1):150–153. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132448
18. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):1008–1017. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x
19. Soto Vilches F, Vera-Kellet C. Pyoderma gangrenosum: Classic and emerging therapies. *Med Clin (Bars)*. 2017;149(6):256–260. doi: 10.1016/j.medcle.2017.08.007
20. Goodarzi H, Sivamani RK, Garcia MS, Wehrli LN, Craven H, Ono Y, et al. Effective Strategies for the Management of Pyoderma Gangrenosum. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(5):194–199. doi: 10.1089/wound.2011.0339
21. Clark AL, Williams B. Recurrence of Pyoderma Gangrenosum Potentially Triggered by COVID-19 Vaccination. *Cureus*. 2022;14(2):e22625. doi: 10.7759/cureus.22625
22. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog*. 2021;150:104673. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104673
23. Schwartz RA, Pradhan S, Murrell DF, Jafferany M, Olisova OY, Lomonosov KM, et al. COVID-19 and immunosuppressive therapy in dermatology. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14140. doi: 10.1111/dth.14140
24. Kochar B, Herfarth N, Mamie C, Navarini AA, Scharl M, Herfarth HH. Tofacitinib for the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):991–993. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.047

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, О.В. Грабовская, Д.Т. Кусраева, В.А. Варшавский; сбор и обработка материала — Д.Т. Кусраева, Л.Н. Каюмова, А.Е. Бобкова, К.Ю. Боброва, Л.Ф. Комлева, Е.В. Петренко; написание текста — Д.Т. Кусраева, А.Е. Бобкова; редактирование — Н.П. Теплюк, О.В. Грабовская.

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 — Olga Yu. Olisova, Natalia P. Teplyuk, Olga V. Grabovskaya, Diana T. Kusraeva, Vladimir A. Varshavsky; collection and processing of material — Diana T. Kusraeva, Lyailya N. Kayumova, Anna E. Bobkova, Ksenia Yu. Bobrova, Lyudmila F. Komleva, Ekaterina V. Petrenko; text writing — Diana T. Kusraeva, Anna E. Bobkova; editing — Natalia P. Teplyuk, Olga V. Grabovskaya.

Информация об авторах

***Кусраева Диана Теймуразовна** — аспирант; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4/1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5633-7986>; eLibrary SPIN: 1478-3503; e-mail: kysra1992@mail.ru

Олисова Ольга Юрьевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisova_olga@mail.ru

Теплюк Наталия Павловна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; eLibrary SPIN: 8013-3256; e-mail: Teplyukn@gmail.com

Грабовская Ольга Валентиновна — к.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>; eLibrary SPIN: 1843-1090; e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

Каюмова Ляйля Наилевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>; eLibrary SPIN: 4391-9553; e-mail: avestohka2005@inbox.ru

Бобкова Анна Евгеньевна — ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-0917>; e-mail: anya_bobkova98@mail.ru

Варшавский Владимир Анатольевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>; e-mail: vavarsh@gmail.com

Комлева Людмила Федоровна — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7855-8480>; e-mail: komlevalf@okvd-kaluga.ru

Петренко Екатерина Валерьевна — к.м.н. врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-5734>; e-mail: Petrenko.ev@gmail.com

Боброва Ксения Юрьевна — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3645-0487>; e-mail: Bobrovaku@okvd-kaluga.ru

Information about the authors

***Diana T. Kusraeva** — Postgraduate Student; address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119991 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5633-7986>; eLibrary SPIN: 1478-3503; e-mail: kysra1992@mail.ru

Olga Yu. Olisova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisova_olga@mail.ru

Natalia P. Teplyuk — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; eLibrary SPIN: 8013-3256; e-mail: Teplyukn@gmail.com

Olga V. Grabovskaya — MD, Cand. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>; eLibrary SPIN: 1843-1090; e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

Lyailya N. Kayumova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>; eLibrary SPIN: 4391-9553; e-mail: avestohka2005@inbox.ru

Anna E. Bobkova — Clinical Resident; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-0917>; e-mail: anya_bobkova98@mail.ru

Vladimir A. Varshavsky — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>; e-mail: vavarsh@gmail.com

Lyudmila F. Komleva — Dermatovenereologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7855-8480>; e-mail: komlevalf@okvd-kaluga.ru

Ekaterina V. Petrenko — MD, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-5734>; e-mail: Petrenko.ev@gmail.com

Ksenia Yu. Bobrova — Dermatovenereologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3645-0487>; e-mail: Bobrovaku@okvd-kaluga.ru

Статья поступила в редакцию: 15.10.2022

Принята к публикации: 21.02.2023

Дата публикации онлайн: 31.03.2023

Submitted: 15.10.2022

Accepted: 21.02.2023

Published online: 31.03.2023

<https://doi.org/10.25208/vdv1407>

Гигантский нодулярный базальноклеточный рак кожи

© Седова Т.Г.^{1,2*}, Елькин В.Д.¹

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

² Краевой клинический кожно-венерологический диспансер, Пермь, Россия

Представлены клинические наблюдения первичного гигантского нодулярного базальноклеточного рака кожи у двух пациентов в возрасте 64 и 68 лет с длительностью заболевания 20 и 15 лет соответственно. Установлены причины позднего обращения больных за медицинской помощью — психологические состояния страха и тревоги.

Клиническая картина представленных наблюдений характеризовалась медленным многолетним бессимптомным ростом солитарных опухолевидных узлов грибовидной формы застойно-розового цвета с бугристой поверхностью, плотноэластической консистенции, спаянных с подлежащими мягкими тканями, размерами 9,5 × 7,0 см и 5,0 × 9,0 см соответственно. Гигантские базалиомы локализовались на волосистой части головы у женщины и коже туловища — у мужчины. Клинические особенности опухолей соответствовали признакам крупного нодулярного базальноклеточного рака кожи. Представлено описание клинической и дерматоскопической картины гигантских нодулярных базалиом.

Пациентам выполнено радикальное хирургическое иссечение опухолей с патологоанатомическим исследованием послеоперационного материала. Гистологическая картина гигантского базальноклеточного рака в обоих случаях представлена опухолями сложного строения — солидно-аденоидный тип с инвазией в ретикулярную дерму и подкожно-жировую клетчатку. Установлен низкий биологический потенциал гигантских нодулярных базалиом.

Ключевые слова: клинический случай; гигантский базальноклеточный рак; нодулярная форма; клиника; диагностика; прогноз

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

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

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

Для цитирования: Седова Т.Г., Елькин В.Д. Гигантский нодулярный базальноклеточный рак кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):80–86. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1407>



Giant nodular basal cell skin cancer

© Tatiana G. Sedova^{1,2*}, Vladimir D. Elkin¹

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

² Regional Clinical Dermatovenereological Treatment Centre of Perm region, Perm, Russia

The article presents clinical case report of primary giant nodular basal cell skin cancer in two patients at the age of 64 and 68 years and with disease duration of 20 and 15 years respectively. Psychological status of fear and anxiety are considered the main reasons for the late health encounter.

The clinical picture of the case report was characterized by a slow long-term asymptomatic growth of solitary tumor-like mushroom-shaped nodes of stagnant pink color with a bumpy surface, densely elastic consistency, adherent to underlying soft tissues and sized 9.5 × 7.0 cm and 5.0 × 9.0 cm respectively. Giant basaliomas were located on the scalp in a woman and on the trunk skin in a man. The clinical tumors features are corresponded to those of a large conglomerated basal cell skin cancer. The article also presents a description of the clinical and dermatoscopic picture of giant nodular basaliomas.

The patients underwent curative surgical excision of tumors with pathomorphological examination of the postoperative material. The histological picture of giant basal cell carcinoma in both cases is represented by tumors of a complex structure, namely a solid adenoid type with invasion into the reticular dermis and subcutaneous fat. The low biological potential of giant nodular basaliomas has been established.

Keywords: case reports; giant basal cell carcinoma; nodular form; clinic; diagnostics; prognosis

Conflict of interest: the authors declare any obvious and potential competing interests related with publishing the article.

Source of funding: the article is prepared and published with funding at working place of the authors.

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

For citation: Sedova TG, Elkin VD. Giant nodular basal cell skin cancer. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(2):80–86. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1407>



Актуальность

Гигантский базальноклеточный рак (ГБКР) — редкая разновидность базальноклеточного рака (БКР), характерными особенностями которого являются размеры, превышающие 5 см в диаметре, многолетнее течение заболевания, отсутствие субъективной симптоматики, формирование выраженного косметического дефекта мягких тканей, сложность радикального хирургического лечения [1–6].

ГБКР встречается в 0,3–1,5% случаев БКР, характеризуется медленным прогрессирующим ростом в течение нескольких десятилетий жизни, частым рецидивированием (у 3–15% пациентов) и метастазированием (в 0,1–0,55% наблюдений) [1, 3–5, 7]. Редко регистрируют быстрый рост опухоли, сопровождающийся прогрессирующим изъязвлением кожи, деструкцией хрящей и костей, вовлечением подлежащих внутренних органов, сосудистой и перинеуральной инвазией, метастазами [4–7]. Метастазирование в региональные лимфатические узлы встречается у 60–70% больных с агрессивным типом ГБКР, в кожу — у 10% пациентов, в кости и внутренние органы — в 20 и 42% случаев соответственно [1]. Риск развития метастазов возрастает у каждого второго пациента с размерами ГБКР более 10 см в диаметре и локализацией опухоли в области головы и шеи (85% случаев) [1, 4, 5]. Летальность от агрессивных гистологических типов ГБКР достигает 10–20% [3, 8].

Возрастно-половые особенности свидетельствуют о преобладании ГБКР среди лиц мужского пола в возрастной группе 70 лет и старше, у женщин выявляют гигантские базалиомы в более молодом возрасте — 50–60 лет [1]. Согласно литературным данным ГБКР в 70–90% случаев возникает *de novo*, у трети пациентов регистрируют гигантские рецидивные карциномы [1, 3, 5]. Длительность заболевания варьирует в широком диапазоне от 2 до 30 лет, составляя в среднем — 10 и более лет [1, 2, 4, 5, 7].

К факторам риска развития ГБКР относят: длительное кумулятивное ультрафиолетовое излучение [1, 2, 4–7]; иммуносупрессивные состояния [2, 3, 5]; генетические синдромы [1, 3, 11]; профессиональную деятельность и профессиональные вредности (химические канцерогены, ионизирующая радиация) [3–6]; I–III фототипы кожи по Т. Фитцпатрику [2, 3, 5]; отягощенный личный и семейный онкологический анамнез [2, 3]; психические расстройства [9]; тяжелые соматические заболевания [7, 10]; сопутствующие хронические дерматозы — туберкулезная и красная волчанка [11, 12]; рецидивирование опухоли после неадекватной терапии [1, 4]; низкий социально-экономический уровень [9]; вредные привычки (алкоголизм, курение) [8]; одиночество [8]; пренебрежительное отношение к здоровью [8, 9].

Клиническая картина ГБКР характеризуется появлением крупной солитарной опухоли на коже лица, волосистой части головы, туловища или конечностей. Размеры гигантской базалиомы варьируют от 6 до 30 и более см [1–5]. Поверхностная клиническая форма ГБКР встречается наиболее часто (55% наблюдений), локализуется преимущественно на коже туловища, характеризуется медленным периферическим ростом, достигая нескольких десятков сантиметров в наибольшем измерении [1, 11, 12]. В центральной части опухоли наблюдаются участки атрофии, тонкие корочки

и чешуйки, множественные телеангиоэктазии или очаги неравномерной пигментации, по периферии — мелкие плотные с восковицидным блеском узелки [1, 11, 12]. Язвенный ГБКР регистрируется у 40–44,9% пациентов, при этом чаще поражаются центрофациальная область и волосистая часть головы, реже — туловище и конечности [1, 2, 4, 6, 7, 13, 14]. Гигантские язвенные базалиомы характеризуются инфильтративным периферическим ростом и прогрессирующей деструкцией кожи, подлежащих тканей, хрящей и костей, сосудистой и перинеуральной инвазией [2, 3, 6, 7, 13]. В большинстве случаев язвенный ГБКР проявляет клинко-морфологические признаки *ulcus terebrans* или язвы Marjolin [1]. В запущенных случаях размеры язвенных базалиом достигают 30 и более сантиметров в диаметре [1, 2]. Значительно реже (единичные наблюдения) встречается нодулярный ГБКР с локализацией на коже туловища [1, 4]. Клиническая картина гигантской нодулярной базалиомы характеризуется формированием крупной, с бугристой поверхностью опухоли застойно-розового или застойно-красного цвета с множественными просвечивающими телеангиоэктазиями, размерами более 5 см — конглобированная форма [1].

Дерматоскопическое исследование поверхностной базалиомы характеризуется специфическими признаками — тонкие ветвящиеся древовидные сосуды, гомогенные зоны красного и белого цвета, эрозии и тонкие серозно-геморрагические корочки [11, 15]. При нодулярном БКР часто наблюдаются ярко-красные древовидные сосуды крупного калибра, крупные сине-серые овоидные гнезда, хризалидоподобные структуры, участки изъязвления с толстыми геморрагическими корками [15, 16]. Язвенный БКР характеризуется изъязвлением с геморрагическими корками темно-коричневого цвета и множественными полиморфными сосудами [16].

Патоморфологическая картина ГБКР в каждом втором случае (51% наблюдений) представлена агрессивными гистологическими вариантами опухоли (морфеоподобный, инфильтративный, микроузелковый, метатипический) и характеризуется выраженной атипией базалоидных клеток, повышенной митотической активностью, инвазией опухоли в сетчатую дерму и подкожно-жировую клетчатку, фиброзом стромы [1, 4, 5, 7, 17].

Дифференциальный диагноз ГБКР проводят с плоскоклеточным и метатипическим раком, болезнью Педжета и Боуэна, доброкачественными и злокачественными опухолями придатков кожи [1, 5, 12].

В терапии ГБКР применяют широкое хирургическое иссечение с реконструктивной пластикой, микрографическую хирургию по Mohs [1, 4, 6, 13], химиотерапию (5-фторурацил, винкристин, блеомицин, доксорубицин, метотрексат) в комбинации с лучевой терапией [1, 2], хирургическое иссечение в комбинации с лучевой терапией [1, 6, 7]. Для лечения гигантских неоперабельных, рецидивных и метастатических базалиом применима монотерапия висмодегибом, препарат разрешено использовать в комбинации с другими методами — хирургическое иссечение и фотодинамическая терапия [2, 3, 6].

С 2017 г. в ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» организован дерматоонкологический прием. За 5-летний период выявлено 134 случая БКР, среди них — у 3 (2, 2%) пациентов верифицирован ГБКР, из них у двух больных диагностированы гигантские нодулярные базалиомы.

Приводим собственные клинические наблюдения гигантского нодулярного БКР.

Клиническое наблюдение 1

Больная Б., 1958 г.р., направлена к дерматовенерологу в ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» с жалобами на быстрый рост опухоли в области волосистой части головы и кровоточивость при расчесывании волос, без субъективной симптоматики.

Анамнез заболевания: образование появилось после травмы около 20 лет назад, в течение последних 5 лет отмечает прогрессирующий рост опухоли, повышенную кровоточивость при травматизации, образование геморрагических корок. Самолечением не занималась. Ранее к врачам не обращалась, при анализе причины запущенности выявлена канцерофобия. Растущую опухоль закрывала волосами и головными уборами.

Аллергологический анамнез не отягощен. Солнечный анамнез: проживала в Грузии 15 лет, фотопroteкцию в течение жизни не использовала. Наследственность по онкологическим заболеваниям (личная и семейная) не отягощена.

Профессиональный анамнез: парикмахер, стаж работы — 35 лет, в настоящее время на пенсии. Семейное положение: замужем, 2 детей. Вредных привычек нет.

Объективный статус. III фототип кожи по Т. Фитцпатрику. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Рост — 172 см, вес — 103 кг. Индекс массы тела — 34,8. Кожный покров и слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 18 в минуту. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, патологические шумы не аускультуются. Пульс — 62 удара в 1 минуту, ритмичный, симметричный. Артериальное давление — 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, правильной формы, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Общеклинические лабораторные показатели в пределах возрастной нормы.

Сопутствующие заболевания: Артериальная гипертензия III стадии, I степени, риск 4. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II ФК. Хроническая сердечная недостаточность IIA стадия / II ФК. Сахарный диабет 2-го типа, компенсированный. Ожирение I степени.

Status localis: кожный патологический процесс ограниченный, локализован в теменной области волосистой части головы (рис. 1). Представлен опухолевидным узлом грибовидной формы на широком основании розовато-бурого цвета с крупнобугристой гладкой поверхностью, плотноэластической консистенции, размерами 9,5 × 7,0 см. Опухоль приподнята над окружающими тканями на 3,0 см, не смещается при пальпации. На поверхности множественные эрозии округлой формы с влажной поверхностью и серозно-геморрагическим отделяемым. В верхней части опухоли — язвенный дефект неправильной формы с приподнятыми подрытыми краями, дно язвы — бугристая ярко-красного цвета с пленками фибрина и геморрагической коркой в центре. На поверхности опухоли наблюдаются множественные крупные телеангиоэктазии, волосы в области новообразования отсутствуют. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при паль-



Рис. 1. Больная Б., 1958 г.р. Гигантский нодулярный базальноклеточный рак теменной области волосистой части головы (Т3N0M0)

Fig. 1. Patient B., born in 1958. Giant nodular basal cell carcinoma of the parietal region of the head hairy part (T3N0M0)

пации, не спаяны между собой, кожа над ними не изменена, подвижность их не ограничена.

Больной выполнено видеодерматоскопическое исследование опухоли (DUB SkinScanner TPM, Германия).

В области новообразования волосистой части головы визуализируются розовато-красные бесструктурные зоны с множественными крупными древовидными сосудами и толстыми хризалидоподобными структурами. На поверхности опухоли наблюдаются множественные эрозии ярко-красного цвета с влажной блестящей поверхностью, тонкие серозно-геморрагические корочки. В верхней части узла — бесструктурная зона красного цвета с прилипшими волосами.

Пациентке проведено радикальное хирургическое иссечение опухоли в ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер».

Прижизненное патологоанатомическое исследование послеоперационного материала кожи теменной области волосистой части головы: опухоль представлена комплексами анаплазированного эпителия, состоящего из мелких гиперхромных клеток базалоидного типа с очагами аденоидного строения, — эпителиальные тяжи образуют альвеолярные структуры с палисадным базальным рядом по периферии комплексов. Отмечается прорастание опухолевых тяжей на всю толщину ретикулярного слоя дермы в подкожно-жировую клетчатку (инвазия более 25 мм). Между опухолевыми комплексами участки фиброза. Заключение: базальноклеточный рак кожи, солидно-аденоидный гистологический тип.

Пациентке поставлен диагноз: гигантский нодулярный базальноклеточный рак теменной области волосистой части головы (Т3N0M0).

Клиническое наблюдение 2

Больной Г., 1954 г.р., консультирован дерматовенерологом ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-

венерологический диспансер». На приеме предъявлял жалобы на наличие образования кожи левой надлопаточной области, кровоточивость при травматизации, субъективно — без особенностей.

Анамнез заболевания: отмечает появление новообразования около 15 лет назад, в течение последних 2 лет наблюдаются повышенная кровоточивость опухоли, образование толстых геморрагических корок. К дерматологу, хирургу и онкологу ранее не обращался. Причины запущенности — страх оперативного вмешательства (томофобия) и последующего летального исхода (танатофобия).

Аллергологический анамнез не отягощен. Солнечный анамнез — солнечные ожоги спины и верхней части груди с детского возраста, солнцезащитные средства в течение жизни не использовал. Личная и семейная наследственность по онкологическим заболеваниям, в том числе по раку кожи, не отягощена.

Профессиональный анамнез: водитель, стаж работы — 40 лет. Семейное положение: женат, 3 детей. Курит по 15–20 сигарет в день, злоупотребление алкоголем отрицает.

Объективный статус. III фототип кожи по Т. Фитцпатрику. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Рост — 168 см, вес — 73 кг. Индекс массы тела — 25,9. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. Пульс — 60 ударов в 1 минуту, ритмичный, симметричный. Артериальное давление — 155/95 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Синдром сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон. Общеклинические лабораторные показатели в пределах возрастной нормы.

Сопутствующие заболевания: хроническая obstructивная болезнь легких, II степень тяжести, вне обострения. Дыхательная недостаточность I степени. Артериальная гипертензия II стадии, I степени, риск 3. Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность I степени. Избыточная масса тела.

Status localis: кожный патологический процесс ограниченный, асимметричный, локализован на коже левой надлопаточной области (рис. 2). Представлен экзофитным образованием грибовидной формы на широком основании застойно-розового цвета с конглобированной поверхностью, размерами 5,0 × 9,0 см. При пальпации образование плотнo-эластической консистенции, возвышается над кожей на 2,5 см, спаяно с подлежащими мягкими тканями. На поверхности опухоли визуализируются множественные короткие разного диаметра извитые сосуды, толстые геморрагические и гнойно-некротические корки. Надключичные, подключичные, шейные, затылочные и подмышечные лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации, подвижны и не спаяны между собой, кожа над ними не изменена.

Пациенту выполнено видеодерматоскопическое исследование опухоли (DUB SkinScanner TPM, Германия).

В области новообразования визуализируются бесструктурные зоны застойно-красного цвета с множественными, разного калибра древовидными сосудами, короткими тонкими телеангиоэктазиями и хризалидо-



Рис. 2. Больной Г. 1954 г.р. Гигантский нодулярный базальноклеточный рак кожи левой надлопаточной области (Т3N0M0)
Fig. 2. Patient G., born in 1954. Giant nodular basal cell skin carcinoma of the left supraclavicular zona (T3N0M0)

подобными структурами. На поверхности опухоли наблюдаются множественные толстые геморрагические и гнойно-некротические корки.

Пациенту проведено радикальное хирургическое иссечение опухоли с пластикой кожным лоскутом в ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер».

Прижизненное патологоанатомическое исследование послеоперационного материала кожи левой надлопаточной области: эпидермис истончен, опухоль представлена комплексами и тяжами базалоидных клеток с крупными ядрами и скудной цитоплазмой. По периферии опухолевых гнезд — выражен «палисад». В опухоли наблюдаются единичные митозы. Строма фиброзирована. Отмечается прорастание опухолевых тяжей во все слои кожи (инвазия 35 мм). Заключение: базальноклеточный рак кожи, солидно-аденоидный гистологический тип.

Больному установлен диагноз: гигантский нодулярный базальноклеточный рак кожи левой надлопаточной области (Т3N0M0).

Пациенты находятся на диспансерном учете у врача-онколога, послеоперационный период в обоих случаях — без особенностей.

Обсуждение

Известно, что ГБКР крайне редко встречается в популяции 0,3–1,5% случаев БКР, мы наблюдали 3 (2,2%) больных с гигантскими базалиомами. Из них — у 2 пациентов выявлен первичный нодулярный ГБКР с гендерным соотношением 1:1 в возрасте 64 и 68 лет. Длительность заболевания в описанных клинических случаях составила 20 и 15 лет соответственно, что обусловлено психологическим состоянием больных — страх узнать

о раке — канцерофобия, страх операции — томофобия, страх смерти — танатофобия [1–6, 8–10].

К особенностям представленных наблюдений следует отнести: медленный многолетний бессимптомный рост солитарных опухолевидных узлов грибовидной формы застойно-розового цвета с бугристой поверхностью, плотноэластической консистенции, спаянных с подлежащими мягкими тканями, размерами более 5 см в диаметре, что соответствует клиническим признакам конглобированной формы БКР [1, 10]. Отсутствие метастазирования за длительное время существования опухоли свидетельствует о низком биологическом потенциале нодулярного ГБКР [10].

Дерматоскопическая картина вышеописанных наблюдений характеризовалась бесструктурными областями розовато-красного и застойно-красного цвета с множественными крупными древовидными сосудами и толстыми хризалидоподобными структурами, что соответствует типичным признакам нодулярного БКР [15, 16].

Проведенное патологоанатомическое исследование показало, что опухоль в обоих случаях представлена конгломератами базалоидных клеток с выраженным «палисадом» и характеризовалась сложным строением — солидно-аденоидный гистологический тип с признаками инвазии в ретикулярную дерму и подкожно-жировую клетчатку на 25 и 35 мм соответственно, что свидетельствует об инфильтративном характере

роста нодулярного ГБКР [1, 2, 4, 5, 9]. Следует отметить, что солидно-аденоидный морфологический тип верифицируется наиболее часто среди неагрессивных форм гигантских базалиом [4, 5, 8].

Таким образом, нодулярный ГБКР характеризуется длительным многолетним течением без субъективных симптомов (боль, парестезия и/или зуд в области опухоли отсутствовали) и метастазирования. Клиническая картина вышеописанных новообразований представлена гигантской конглобированной формой базалиомы, имеющей типичные дерматоскопические признаки узлового БКР и патоморфологические особенности — опухоли сложного строения с инфильтративным характером роста.

Заключение

Представленные клинические наблюдения свидетельствуют о поздней обращаемости пациентов с нодулярным ГБКР к врачам, связанной с многолетним медленным бессимптомным ростом новообразования и психологическими состояниями страха и тревоги — фобиями. Недостаточная онкологическая просвещенность больных и низкая онкологическая настороженность врачей приводят к позднему выявлению базальноклеточного рака кожи в запущенных стадиях заболевания, лечение которого предполагает радикальное конструктивное хирургическое иссечение. ■

Литература/References

1. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Частная дерматоонкология. Часть 1. Опухоли, опухолеподобные образования и пороки развития эпидермиса и придатков кожи. Пермь: Перм. кн. изд-во, 2017. 744 с. [El'kin VD, Mitrjukovskij LS, Sedova TG. Chastnaja dermatoonkologija (Private dermatology). Part 1. Opuholi, opuholepodobnye obrazovaniya i poroki razvitiya jepidermisa i pridatkov kozhi. (Tumors, tumor-like formations and malformations of the epidermis and skin appendages.) Perm: Perm Book Publishing House; 2017. 744 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-904037-77-2
2. Куклин И.А., Кохан М.М., Волкова Н.В., Скляр М.С., Изюров Л.Н., Сафонова Г.Д. и др. Случай гигантской формы базально-клеточного рака кожи в результате многолетнего течения опухолевого процесса и поздней обращаемости больного. Уральский медицинский журнал. 2015;(7):98–102 [Kuklin IA, Kohan MM, Volkova NV, Skljars MS, Izjurov LN, Safonova GD, et al. A case of a giant form of basal cell skin cancer as a result of a long-term course of the tumor process and late referral of the patient. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2015;(7):98–102. (In Russ.)]
3. Писклакова Т.П. Базально-клеточный рак кожи: новые возможности патогенетической терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2014;12(6):4–8 [Pisklakova TP. Basal cell carcinoma: new opportunities for pathogenetic therapy. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2014;12(6):4–8. (In Russ.)]
4. Хлебникова А.Н., Кладова А.Ю., Кириченко И.А., Сарханн В.С. К проблеме гигантских базалиом. Клиническая дерматология и венерология. 2007;5(1):9–12 [Hlebnikova AN, Kladova AYU, Kirichenko IA, Sarhann BC. To the problem of giant basaliomas. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2007;5(1):9–12. (In Russ.)]
5. Побилат А.Е., Прохоренков В.И., Карачева Ю.В., Батухтин Е.Н. Гигантские базалиомы. Клиническая дерматология и венерология. 2009;7(1):37–40 [Pobilat AE, Prohorenkov VI, Karacheva JuV,
6. Батухтин Е.Н. Giant basaliomas. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2009;7(1):37–40. (In Russ.)]
7. Решетов И.В., Маторин О.В., Бабаскина Н.В. Клинические характеристики и возможности лекарственной терапии неоперабельного местно-распространенного и метастатического базально-клеточного рака кожи. Онкология. 2014;3(2):44–48 [Reshetov IV, Matorin OV, Babaskina NV. Clinical characteristics and possibilities of drug therapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma. Onkologija. 2014;3(2):44–48. (In Russ.)]
8. Васильев С.А., Трофимов Е.И., Светлов К.В., Аслануков М.Н., Левин П.С. Гигантская базалиома кожи головы с интракраниальным ростом. Хирургия. 2015;(7):88–92 [Vasil'ev SA, Trofimov EI, Svetlov KV, Aslanukov MN, Levin RS. Giant basalioma of scalp with intracranial invasion. Hirurgija. 2015;(7):88–92. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia2015788-92
9. Yazdani Abyaneh MA, Engel P, Slominski A, Ragsdale B, Agag R, Cramer D, et al. Giant Basal Cell Carcinomas Express Neuroactive Mediators and Show a High Growth Rate: A Case-Control Study and Meta-Analysis of Etiopathogenic and Prognostic Factors. Am J Dermatopathol. 2017;39(3):189–194. doi: 10.1097/DAD.0000000000000640
10. Jiménez-Hernández F, Caballero-Centeno AM, Barrera-Pérez M, Ramos-Garibay JA. Giant Basal Cell Carcinoma: A 12-Year Follow-up Case Report. Am J Dermatopathol. 2016;38(1):52–55. doi: 10.1097/DAD.0000000000000352
11. Oliveira N, Tchernev G, Kandathil LJ. Giant Mushroom-like Neglected Basal Cell Carcinoma of the Shoulder with Spontaneous Bleeding: A Successful Surgical Approach. Eur J Case Rep Intern Med. 2021;8(12):003089. doi: 10.12890/2021_003089
12. Снарская Е.С., Ибрагим Абдулла. Поверхностная форма базальноклеточной карциномы кожи: биологическое поведение, морфо-

логия и клинические варианты. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(6):332–341 [Snarskaja ES, Ibragim Abdulla. Superficial form of basal cell carcinoma of the skin: biological behavior, morphology and clinical variants. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2017;20(6):332–341. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-6-332-341

12. Потекаев Н.Н., Гребенюк В.Н., Доля О.В., Вавилов В.В., Минкина О.В. Базальноклеточная карцинома в призме дифференциальной диагностики с туберкулезной волчанкой и бугорковым сифилидом. Клиническая дерматология и венерология. 2013;11(1):46–51 [Potekaev NN, Grebenjuk VN, Dolja OV, Vavilov VV, Minkina OV. Basal cell carcinoma in the light of its differential diagnosis with lupus vulgaris and nodular syphilid. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2013;11(1):46–51. (In Russ.)]

13. Забунян Г.А., Порханов В.А., Барышев А.Г., Ткачев В.В., Виноградов Р.А., Богданов С.Б. и др. Совершенствование реконструктивных операций при комбинированных дефектах головы с применением ревааскуляризованных трансплантатов. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2020;(1):79–86 [Zabunjan GA, Porkhanov VA, Baryshev AG, Tkachev VV, Vinogradov RA, Bogdanov SB, et al. Reconstructive surgeries for combined defects of the head using revascularised transplants. Plasticheskaja hirurgija i esteticheskaja medicina. 2020;(1):79–86. (In Russ.)] doi: 10.17116/plast.hirurgia202001179

14. El-Khalawany M, Hassab-El-Naby HMM, Mousa AM, Sameh A, Rageh MA, Genedy RM, et al. Epidemiological and clinicopathological analysis of basal cell carcinoma in Egyptian population: a 5-year retrospective multicenter study. J Cancer Res Clin Oncol. 2022. doi: 10.1007/s00432-022-04207-7

15. Хлебникова А.Н., Новоселова Н.В. Особенности дерматоскопической картины клинических форм базальноклеточного рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014;(1):9–14 [Hlebnikova AN, Novoselova NV. Features of the dermatoscopic picture of clinical forms of basal cell skin cancer. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2014;(1):9–14. (In Russ.)]

16. Гаранина О.Е., Шлишко И.Л., Клеменова И.А., Орлинская Н.Ю., Гамаюнов С.В., Давыдова Д.А. и др. Дерматоскопические предикторы степени риска рецидивирования базальноклеточного рака кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(4):79–91 [Garanina OE, Shlivko IL, Klemenova IA, Orlinskaja NJu, Gamajunov SV, Davydova DA, et al. Dermatologic predictors of the risk of recurrence of basal cell carcinoma of the skin. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2018;17(4):79–91. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181704179

17. Vaca-Aguilera MR, Guevara-Gutiérrez E, Barrientos-García JG, Tlacuilo-Parra A. Giant basal cell carcinoma: clinical-histological characteristics of 115 cases. Int J Dermatol. 2019;58(12):1430–1434. doi: 10.1111/ijd.14455

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Т.Г. Седова; сбор и обработка материала — Т.Г. Седова, В.Д. Елькин; написание текста — Т.Г. Седова; редактирование — В.Д. Елькин.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the article. Concept and design of the study is developed — Tatiana G. Sedova; material and data collection and processing — Tatiana G. Sedova, Vladimir D. Elkin; text — Tatiana G. Sedova; text revision — Vladimir D. Elkin.

Информация об авторах

*Седова Татьяна Геннадьевна — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 614000, Пермь, ул. Комбайнеров, д. 28а; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2660-0536>; eLibrary SPIN: 9947-9989; e-mail: sedovca-1978@yandex.ru

Елькин Владимир Дмитриевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4727-9531>; eLibrary SPIN: 1631-8188; e-mail: elena.plotnikova@hotmail.com

Information about the authors

*Tatiana G. Sedova — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 28a Kombaynerov street, 614000 Perm, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2660-0536>; eLibrary SPIN: 9947-9989; e-mail: sedovca-1978@yandex.ru

Vladimir D. Elkin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4727-9531>; eLibrary SPIN: 1631-8188; e-mail: elena.plotnikova@hotmail.com

Статья поступила в редакцию: 20.12.2022

Принята к публикации: 22.02.2023

Дата публикации онлайн: 13.03.2023

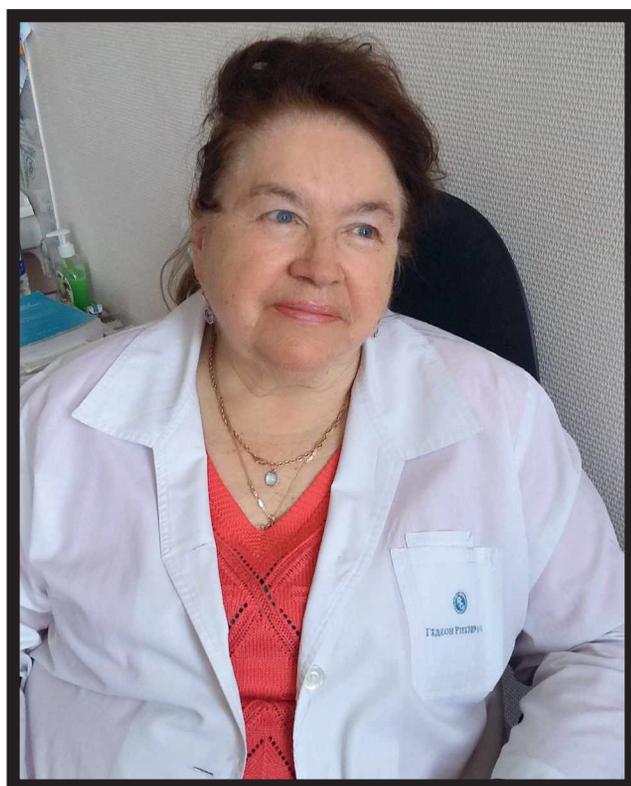
Submitted: 20.12.2022

Accepted: 22.02.2023

Published online: 13.03.2023

Нина Петровна Торопова
(19.05.1935–20.02.2023)

Nina Petrovna Toropova
(19.05.1935–20.02.2023)



20 февраля 2023 г. ушла из жизни Нина Петровна Торопова, ведущий научный сотрудник Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии.

Нина Петровна Торопова — крупный российский ученый, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, основоположник Уральской научной школы детской дерматологии, с 1987 по 2001 г. — главный внештатный детский дерматовенеролог МЗ РФ, с 1982 по 2009 г. — главный внештатный детский дерматовенеролог МЗ Свердловской области. В течение многих лет Н.П. Торопова являлась заместителем директора по научной работе Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии; с 1993 по 2001 г. — директор Свердловского научно-практического центра детской дерматологии и венерологии.

Наше сообщество потеряло выдающегося дерматовенеролога, педиатра, замечательного врача, чье беззаветное служение отечественной медицине, детской дерматологии в течение более 60 лет врачебной практики позволило вылечить десятки тысяч больных дерматозами, улучшить качество их жизни и помочь близким этих пациентов.

Нина Петровна родилась в г. Волчанске Харьковской области. На Урале с 1946 г. Окончила с отличием Свердловский государственный медицинский институт в 1958 г. В 1966 г. защитила кандидатскую, в 1981 — докторскую диссертацию на тему: «Клинико-патогенетические особенности нейродермита у детей при заболеваниях органов пищеварения и организация лечебно-профилактической помощи».

Для цитирования: Нина Петровна Торопова. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):87–88.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8898>

For citation: Nina Petrovna Toropova. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(2):87–88.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv8898>



За почти полувековую научную деятельность Ниной Петровной опубликовано более 400 работ, в том числе шесть монографий, десятки учебно-методических пособий для врачей и методических рекомендаций, одобренных Министерством здравоохранения России.

В сотрудничестве с педиатрами, которое продолжалось более трех десятков лет, впервые в стране была разработана концепция междисциплинарного взаимодействия специалистов различного профиля, объединены знания дерматологов, педиатров, аллергологов и других специалистов для эффективного лечения заболеваний кожи у детей. Среди учеников Нины Петровны 45 кандидатов и 7 докторов медицинских наук, которые развили и дополнили научные и практические аспекты лечения и профилактики дерматозов у детей от младенческого до подросткового возраста. Под руководством Нины Петровны Уральская школа детской дерматологии обрела известность и авторитет в России и за рубежом.

Накопленными знаниями и опытом Нина Петровна щедро делилась на конференциях, семинарах, проводимых при поддержке Минздрава России по всей стране — от Калининграда до Петропавловска-Камчатского.

Нина Петровна, будучи настоящим наставником молодежи, активно участвовала в педагогической работе

по подготовке ординаторов, повышению квалификации врачей, курировала детскую дерматологию не только в УрНИИДВиИ и в Свердловской области, но и оказывала неоценимую помощь детским дерматовенерологам всех территорий Российской Федерации.

Нина Петровна — отличник здравоохранения СССР, награждена

- золотой медалью РОДВ №5 «За заслуги перед российской дерматовенерологией»,
- памятной медалью Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов имени В.М. Тарновского,
- медалями СССР «За трудовое отличие», «Ветеран труда»,
- медалью «Опорный край державы» Законодательного собрания Свердловской области и грамотами Губернатора и Правительства Свердловской области.

Нина Петровна сочетала в себе удивительный талант врача, трудолюбие, целеустремленность, жажду знаний, высокий интеллект, уважение и заботу к коллегам, внимание к пациентам.

В нашей душе Нина Петровна останется сильным и добрым, требовательным и справедливым, энергичным и дружелюбным, высокоуважаемым и любимым человеком. Светлая память о Нине Петровне Тороповой навсегда останется с нами, в наших сердцах и умах.

*Директор ГБУ СО «Уральский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор
Н.В. Кунгуров и коллектив института*