

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 100, 2024, № 2
Vol. 100, 2024, No. 2

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 100, № 2, 2024

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: Общероссийская общественная организация
«Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
Адрес: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6
Тел.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: rodv@cnikvi.ruwww.rodv.ru

Тираж 4600 экз. Номер заказа 9523.

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»

Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, д. 7а

Подписка

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. 100, No. 2, 2024

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

All-Russian Public Organization

"Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists"

Address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia

Tel.: +7 (499) 785-20-42

E-mail: rodv@cnikvi.ru

Run: 4600 copies

Printed by "RIMMINI"

Address: 7a Krasnozvezdnaya street, 603104 Nizhny Novgorod, Russia

Subscription

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

ПАЛКИНА Н.В., ЗЕНАИШВИЛИ Р.Д., РУКША Т.Г.
Роль экзосом в диагностике и лечении иммуноопосредованных дерматозов, лечении кожных ран и алопеции

ОЛИСОВА О.Ю., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., ХАЙРУТДИНОВ В.Р.,
КОХАН М.М., РАХМАТУЛИНА М.Р., БУРОВА С.А.,
КОТРЕХОВА Л.П., ПИРОГОВА А.С., АРАВИЙСКАЯ Е.А., САМЦОВ А.В.
Гнойный гидраденит: определение, эпидемиология, этиология,
диагностика (часть 1)

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АНТОНОВА С.Б., УФИМЦЕВА М.А., МАКЕЕВ О.Г.,
ДЕСЯТОВА М.А., МЫЛЬНИКОВА Е.С., НИКОЛАЕВА К.И., ЕФИМОВА М.С.
Профиль метилирования ДНК и экспрессия гена филагрина
в крови у пациентов с atopическим дерматитом: исследование
«случай–контроль»

РАХМАТУЛИНА М.Р., КОНДРАХИНА И.Н., ЕГОРОВА Е.П.,
НОВОСЕЛОВА Е.Ю., ТРАКТИРОВ Г.Э.
Эффективность и безопасность комбинированного препарата
(5% бензоила пероксид / 1% клиндамицин) в терапии
акне различной степени тяжести: результаты открытого
рандомизированного сравнительного клинического исследования

ОБРАЗЦОВА О.А., ЛАГУН К.М., КАТУНИН Г.Л.,
ШПИЛЕВАЯ М.В., НОСОВ Н.Ю.
Определение молекулярных типов и резистентности
к макролидам у изолятов *Treponema pallidum*, выделенных
на территории Российской Федерации

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

АКОПЯН И.Х., МУРАКОВ С.В.
Возможности применения инъекционных методов в лечении
атрофических рубцов

КУЛАКОВА Э.В., РЫБАЛКИН С.Б.
Опыт применения генно-инженерной биологической терапии
у пациента с псориазом и сопутствующей хронической
почечной недостаточностью, находящегося на гемодиализе

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ДРОЖДИНА М.Б., БОБРО В.А., ДЕРПАЛЮК Е.Н.
Фолликулярный дискератоз Дарье–Уайта. Опыт успешной терапии

ШАРОВА Н.М., СМОЛЪЯННИКОВА В.А., СВИЩЕНКО С.И.,
МЕХДИЕВА Е.С., ПРОКУДИНА Е.А., АПШЕВА А.А.
Редкий случай классической формы саркомы Капоши
с поражением слизистой оболочки полости рта

ЗАСЛАВСКИЙ Д.В., ГОРЛАНОВ И.А., БЕЛОУСОВА И.Э.,
БОЛЬШАКОВА Е.С., АРТЫКОВА А.А., НЕКРАСОВА А.С.,
ЛЯМИНА Е.А., КОЗЛОВА Д.В.
Лимфоматоидный папулез. Случай в педиатрической
дерматологической практике

ЛЕТЯЕВА О.И., ТРАПЕЗНИКОВА Т.В., ГУБИНА В.О.
Периоральный дерматит: нюансы клинической картины
и терапии в разные возрастные периоды

REVIEW

8
NADEZHDA V. PALKINA, REVAZ D. ZENAISHVILI,
TATIANA G. RUKSHA
The role of exosomes in the diagnostics and treatment
of immune mediated skin disorders, wounds and alopecia

18
OLGA YU. OLISOVA, EVGENY V. SOKOLOVSKIY,
VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, MUZA M. KOHAN,
MARGARITA R. RAKHMATULINA, SOFIA A. BUROVA,
LUBOV P. KOTREKHOVA, ANNA S. PIROGOVA,
ELENA R. ARAVIYSKAYA, ALEKSEY V. SAMTSOV
Hidradenitis suppurativa: definition, epidemiology, etiology,
diagnosis (part 1)

ORIGINAL STUDIES

31
SVETLANA B. ANTONOVA, MARINA A. UFIMTSEVA,
OLEG G. MAKEEV, MARIA A. DESYATOVA,
EKATERINA S. MYLNIKOVA, KRISTINA I. NIKOLAEVA,
MARIA S. EFIMOVA
DNA methylation profile and expression of the phylagrin gene
in patients with atopic dermatitis: case-control study

42
MARGARITA R. RAKHMATULINA,
IRINA N. KONDRACHINA, ELENA P. EGOROVA,
ELENA YU. NOVOSELOVA, GEORGY E. TRAKTIROV
Efficacy and safety of the combined drug (5% benzoyl
peroxide / 1% clindamycin) in the treatment of acne: results
of an open randomized comparative clinical study

52
OLGA A. OBRAZTSOVA, KSENIYA M. LAGUN,
GEORGII L. KATUNIN, MARINA V. SHPILEVAYA, NIKITA YU. NOSOV
Determination of molecular types and resistance to macrolides
in *Treponema pallidum* isolates isolated
in the Russian Federation

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

59
INESSA H. AKOPYAN, STANISLAV V. MURAKOV
The possibilities of using injectables in the treatment of atrophic scars

66
ELINA V. KULAKOVA, SERGEY B. RYBALKIN
Experience of using genetic engineering biological therapy
in a patient with psoriasis and chronic renal failure under hemodialysis

CLINICAL CASE REPORTS

72
MARIANNA B. DROZHIDINA, VARVARA A. BOBRO,
ELENA N. DERPALYUK
Darier–White's follicular dyskeratosis. Experience of successful therapy

80
NATALIA M. SHAROVA, VERA A. SMOLYANNIKOVA,
SVETLANA I. SVISHCHENKO, EGANA S. MEKHIDIEVA,
ELENA A. PROKUDINA, ASIYAT A. APSHEVA
A rare case of classic Kaposi's sarcoma with a lesion
of the oral mucosa

87
DENIS V. ZASLAVSKY, IGOR A. GORLANOV,
IRENA E. BELOUSOVA, ELENA S. BOLSHAKOVA,
ANNA A. ARTYKOVA, ALBINA S. NEKRASOVA,
EKATERINA A. LYAMINA, DARIA V. KOZLOVA
Lymphomatoid papulosis. Case in pediatric dermatological
clinical practice

96
OLGA I. LETYAEVA, TATYANA V. TRAPEZNIKOVA, VALERIA O. GUBINA
Perioral dermatitis: nuances of the clinical picture and therapy in
different age periods

<https://doi.org/10.25208/vdv11876>

Роль экзосом в диагностике и лечении иммуноопосредованных дерматозов, лечении кожных ран и алопеции

© Палкина Н.В., Зенаишвили Р.Д., Рукша Т.Г.*

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Экзосомы представляют собой микровезикулы, выделяемые практически всеми клетками организма и обладающие специфичностью и способностью передавать свое содержимое, включая разнообразные регуляторные молекулы, в другие клетки. Анализ экзосом — перспективное направление биомедицинских исследований, включающее выявление содержимого экзосом в целях диагностики, их использование в качестве средств доставки терапевтических агентов. Предполагается, что молекулы, составляющие содержимое экзосом, могут быть применены в качестве дифференциальных критериев при различных заболеваниях. В данном обзоре представлена актуальная информация о происхождении и составе экзосом, описывается их диагностический потенциал. Приведены новые сведения о возможностях использования экзосом в терапии хронических иммуноопосредованных дерматозов, патологии волос и при заживлении кожных ран.

Ключевые слова: экзосомы; псориаз; атопический дерматит; заживление ран; алопеция; таргетная терапия

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и планируется к опубликованию за счет личных средств авторского коллектива.

Для цитирования: Палкина Н.В., Зенаишвили Р.Д., Рукша Т.Г. Роль экзосом в диагностике и лечении иммуноопосредованных дерматозов, лечении кожных ран и алопеции. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):8–17. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11876>



<https://doi.org/10.25208/vdv11876>

The role of exosomes in the diagnostics and treatment of immune mediated skin disorders, wounds and alopecia

© Nadezhda V. Palkina, Revaz D. Zenaishvili, Tatiana G. Ruksha*

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Exosomes are microvesicles secreted by different cells that have the specificity and ability to transfer their cargo, including various regulatory molecules, to other cells. Exosomes cargo analysis considered to be a promising approach for diagnostics and therapeutic agents delivery into cells. Molecules derived from exosome cargo supposed to be plausible diagnostics criteria. This review provides up-to-date information on the exosomes origin and composition followed by a description of their diagnostic potential. New data summarized on the possibilities of exosomes application for the treatment of chronic immune-mediated cutaneous disorders, alopecia and cutaneous wound healing.

Keywords: exosomes; psoriasis; atopic dermatitis; wound healing; alopecia; targeted therapy

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

Funding source: the manuscript has been prepared and is planned for publication at the expense of the personal funds of the author's team.

For citation: Palkina NV, Zenaishvili RD, Ruksha TG. The role of exosomes in the diagnostics and treatment of immune mediated skin disorders, wounds and alopecia. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(2):8–17. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11876>



Введение

Одним из актуальных направлений в области биомедицины является исследование возможности применения экзосом в диагностическом и дифференциально-диагностическом аспектах, а также в качестве средств доставки терапевтических агентов. В дерматологии использование экзосом может быть актуальным как при совершенствовании местных способов терапии, так и в диагностике хронических дерматозов [1–5].

Максимально широко роль микровезикул изучена в экспериментальной онкологии. Имеющаяся информация позволяет рассматривать возможную значимость экзосом и их потенциальное применение и в других направлениях клинической медицины. Вместе с тем, согласно информационному ресурсу NCBI, PubMed Central [6], к началу 2024 г. было опубликовано всего лишь 1073 исследования, где упоминалась роль экзосом в патогенезе, диагностике и лечении кожных болезней. Отдельные исследования сфокусированы преимущественно на раневом процессе (196 публикаций), рубцовой патологии кожи (53), псориазе (33), атопическом дерматите (31), а также алопеции (12), что отражено в представленном обзоре литературы.

Экзосомы представляют собой наноразмерные везикулы диаметром 40–160 нм, которые секретируются разнообразными живыми клетками. Эти субклеточные структуры могут быть обнаружены в различных типах биологических жидкостей, например в сыворотке крови, слюне, моче и др. [7]. Впервые экзосомы были выделены из нескольких разновидностей нормальных и опухолевых клеточных культур и описаны как синтезируемые клетками липидосодержащие частицы субмикронного размера в 1981 г. [8]. Однако первоначально они рассматривались исследователями только в качестве побочных продуктов жизнедеятельности

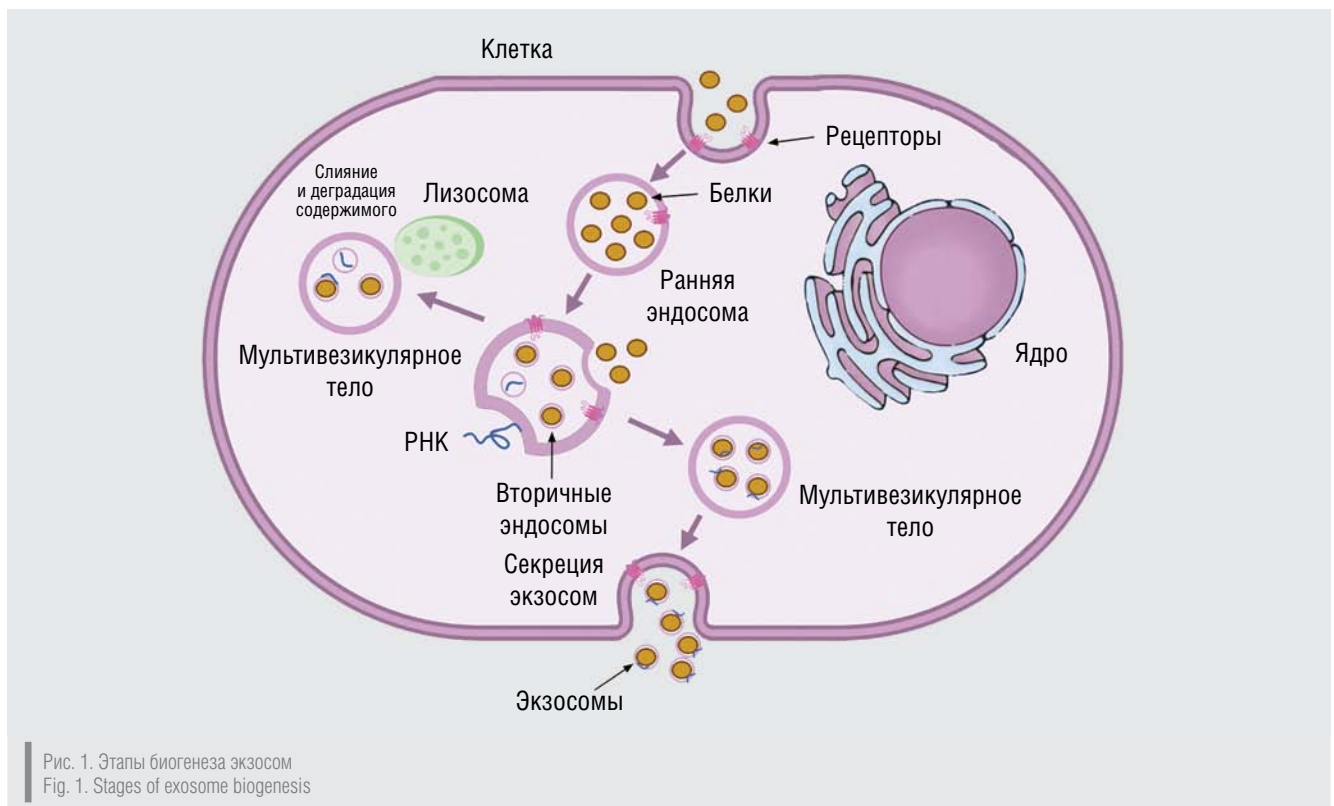
клеток. Позднее многочисленные исследования доказали, что экзосомы могут активно секретироваться большинством, если не всеми организмами, включая бактерии [9], и почти всеми типами клеток, например эритроцитами [10], тромбоцитами [11], иммунными клетками [12], фибробластами [13], эндотелиальными и эпителиальными [14], а также опухолевыми [15] клетками и обладают удивительными регуляторными возможностями.

Процесс формирования экзосом — это результат последовательных событий, происходящих в клетке, — этапов инициации, эндоцитоза, формирования мультивезикулярного тела и секреции [16] (рис. 1).

На первом этапе происходит втягивание участков клеточной мембраны внутрь с формированием шаровидных полостей, которые называются первичными, или ранними, эндосомами. Ранние эндосомы обладают способностью сливаться друг с другом внутри клетки.

В последующем мембрана каждой первичной эндосомы точно так же формирует впачивания, в итоге образуя внутри себя большое количество пузырьков, наполненных содержимым цитоплазмы клетки. Такие вновь образованные пузырьки именуется уже вторичными, или поздними, эндосомами.

Далее первичная эндосома, созревая и окисляясь, превращается в мультивезикулярное тело [17], события в отношении которого могут далее развиваться по двум основным путям. Мультивезикулярное тело может соединиться в первом случае с клеточными лизосомами и подвергнуться деградации, а во втором — с клеточной мембраной с последующим высвобождением своего содержимого — экзосом во внеклеточное пространство путем экзоцитоза. Реализация того или иного пути в отношении мультивезикулярного тела будет зависеть от состава его мембраны. При наличии в ней



белков с признаками убиквитин-опосредуемой деградации мультивезикулярное тело соединяется с лизосомой, а при содержании керамидов — с клеточной мембраной [18, 19].

Стоит отметить, что не только размер, но и содержимое и функции экзосом значительно различаются у разных типов клеток. Каждая экзосома имеет мембрану, состав которой практически не отличается от мембраны материнской клетки. Однако входящие в нее липиды более сбалансированы по содержанию сфинголипидов и холестерина, что способствует большей стабильности. Содержимое экзосом довольно разнообразно, но в целом не отличается от состава цитоплазмы материнской клетки, оно формируется еще на уровне образования эндосомы и включает в себя практически все классы биомолекул [20].

Наполнение экзосом в своем разнообразии представлено генетическим материалом (молекулами ДНК, мРНК, микро-РНК, пре-микро-РНК и другими некодирующими РНК) [21, 22], а также множеством специфических маркерных белков, включая белки мембранного транспорта и химерные белки (ГТФазы, аннексины, флотиллины), тетраспанины (CD9, CD63 и CD81, CD82) [23], белки теплового шока (hsp60, hsp70 и hsp90), белки, участвующие в биогенезе мультивезикулярных телец (Alix и TSG101), а также липидные рафты [24]. Продуцируемые клетками экзосомы могут поглощаться не только соседними клетками, но и удаленными, в том числе иммунными. Экзосомы могут секретироваться в плазму и другие биологические жидкости, что обеспечивает одну из разновидностей межклеточной коммуникации, благодаря которой экзосомы регулируют клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, миграция и гибель клеток в различных органах и системах организма.

В коже опосредованная экзосомами передача информации и межклеточная коммуникация необходимы для поддержания практически всех процессов жизнедеятельности органа. Например, экзосомы, секретируемые меланоцитами, могут регулировать пигментацию кожи, а экзосомы, вырабатываемые другими типами клеток кожи, — влиять на синтез меланина в меланоцитах [25].

Присутствуя во всех без исключения биологических жидкостях организма и являясь переносчиками регуляторных молекул между различными клетками, а также благодаря малому размеру, специфичности происхождения и стабильности, обусловленной в том числе способностью избегания фагоцитоза и деградации макрофагами, экзосомы демонстрируют широкие возможности для использования в неинвазивной клинической лабораторной диагностике в качестве биомаркеров патологических процессов. С учетом способности накапливать и переносить биологически активные вещества данные субклеточные структуры могут применяться и в терапевтических целях, в том числе как средства доставки [26].

В течение последних лет экзосомы привлекают к себе особый интерес в качестве потенциальных маркеров различных характеристик опухолевого процесса, активно разрабатываются методы диагностики/мониторинга онкологических заболеваний на основе анализа тотальной популяции экзосом плазмы или выделения экзосом, секретируемых опухолевыми клетками. Показана диагностическая значимость экзосомальных микро-РНК при злокачественных новообразованиях, связь между составом экзосом и реакцией клеток на цитостатическую терапию [27].

Изучение роли и механизмов действия экзосом обеспечит возможность разработки новых направлений диагностики и лечения дерматологических заболеваний (рис. 2).

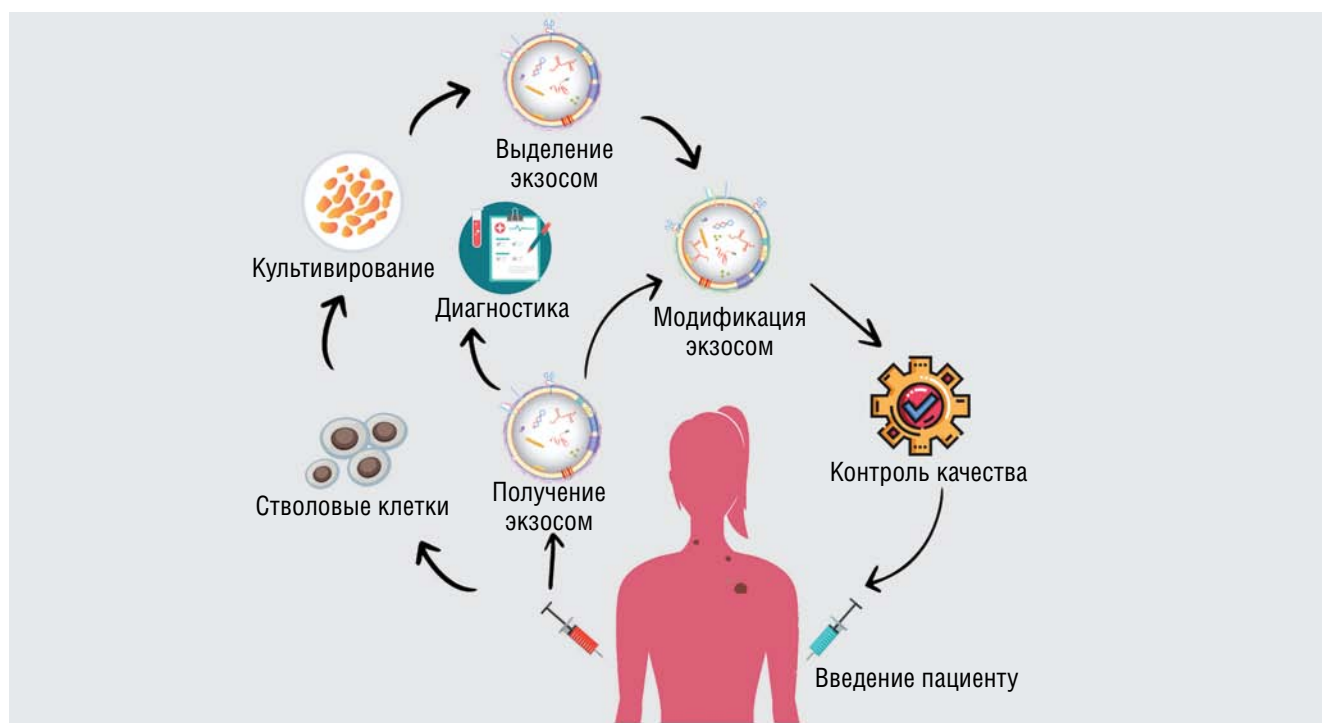


Рис. 2. Перспективные направления использования экзосом в диагностике и терапии дерматологических заболеваний
Fig. 2. Promising directions for the use of exosomes in the diagnosis and treatment of dermatological diseases

Возможности анализа экзосом в диагностике дерматозов

Диагностический потенциал анализа экзосом, бесспорно, заключается в определении специфичности их состава либо обнаружении повышенных/пониженных уровней содержания данных микровезикул в том или ином клиническом материале. С учетом уникального профиля белковых молекул в экзосомах на основании протеомного анализа был определен метод идентификации субпопуляций активированных лимфоцитов в периферической крови больных atopическим дерматитом [28]. В другой работе описываются микро-РНК, выделенные из экзосом плазмы крови, — miR-151a-3p, miR-199a-5p, miR-370-3p, miR-589-5p и miR-769-5p, общие для больных псориазом, псориазическим, ревматоидным артритом и подагрической артропатией, которым авторы отводят роль в регуляции метаболических изменений, свойственных этим заболеваниям [29]. Выявлено, что экзосомальная микро-РНК miR-151-5p является потенциальным диагностическим и прогностическим маркером при склеродермии [30]. Указывается, что в перспективе дифференциальный-диагностическим маркером склеродермии могут служить не только состав, но и количество экзосом в сыворотке крови, так как имеются сообщения о значительном снижении уровней экстраклеточных везикул в сыворотке периферической крови у пациентов со склеродермией, вероятно, связанное с нарушением транспорта экзосом из эпителия кожи в кровотока при этом заболевании [31].

Установлено, что экзосомы, выделенные из кератиноцитов при псориазе, загружены «коктейлем псориазических цитокинов», включающим IL-17a, IL-22 и TNF- α , которые являются ключевыми факторами индукции воспаления при активации иммунных клеток [32]. В исследовании G. Paolino и соавт. определялось соотношение липидных фракций в экзосомах периферической крови у пациентов с псориазом, в том числе после терапии моноклональными антителами. Установлено, что нормализация содержания в экзосомах сфингомиелина и фосфатидилинозитола может служить одним из критериев для оценки долгосрочного ответа на лекарственную терапию у пациентов с псориазом [33]. Экзосомы, высвобождаемые кератиноцитами при atopическом дерматите, содержат медиаторы воспаления IL-4 и IL-13, которые способствуют миграции иммунных клеток и усугубляют течение заболевания. Напротив, экзосомы, высвобождаемые тучными клетками, содержат микро-РНК, стимулирующие подавление экспрессии указанных цитокинов, что, наоборот, снижает выраженность воспаления [34]. Высвобождаемые клетками кожи при системной склеродермии экзосомы содержат повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в частности IL-6, что, в свою очередь, может способствовать прогрессии заболевания, а также специфические микро-РНК, связанные с регуляцией развития фибротических изменений. При системной склеродермии в экзосомах регистрируется наличие матриксных металлопротеиназ — ферментов, которые участвуют в расщеплении структур внеклеточного матрикса и являются маркерами активности воспалительного процесса, фиброза тканей [35].

Таким образом, для применения экзосом в качестве унифицированных диагностических и прогностических

биомаркеров, имеющих высокую специфичность и чувствительность, необходимы расширенные исследования их состава и функций.

Перспективы использования экзосом в терапевтических целях

Существуют различные способы модификации содержимого экзосом с целью их интеграции с мишеневыми клетками и последующей передачи внутрь клетки своего содержимого. Такие измененные экзосомы называются адаптированными, а способы модификации делятся на два основных типа — эндо- и экзогенный.

Существуют разные способы проведения эндогенной модификации экзосом. Например, ее можно достичь, воздействуя на материнские клетки фармацевтическими препаратами либо различными факторами физического, химического или биологического характера [36]. При воздействии на клетки происходит изменение состава секретлируемых экзосом в зависимости от конкретного воздействия. Например, при генетической модификации мезенхимальных стволовых клеток в экзосомах, высвобождаемых этими клетками, повышается уровень микро-РНК miR-126, что коррелирует с их активацией и приводит к стимуляции регенерации [37]. Оказалось, что экзосомы из мезенхимальных стволовых клеток, подвергнутые воздействию мелатонина, имели удивительную способность стимулировать дифференцировку активированных макрофагов в сторону M2-фенотипа, что, в свою очередь, приводило к активации регенеративных процессов в коже [38].

Экзосомы могут быть модифицированы и после выделения из клеток, т.е. экзогенно. Это возможно путем изменения состава экзосом, например добавления в их содержимое определенных молекул. Существуют различные подходы для такой «загрузки», включая электропорацию, инкубацию, обработку ультразвуком, экструзию, гипотонический диализ, циклы замораживания–оттаивания, использование сапонинов, хлорида кальция и липидных сфер [39]. Производимые какими-либо клетками и в последующем «загруженные» определенными молекулами экзосомы являются одним из наиболее физиологичных способов доставки молекул в клетки-мишени.

Модификация экзосом приобретает все большую значимость для разработки биофармацевтических препаратов. Тем не менее на сегодняшний день остается много открытых вопросов, связанных с возможностью применения экзосом в клинической практике. Основные проблемы касаются процесса получения необходимого количества таких везикул с возможностью масштабирования технологий, соответствующих стандартам производства лекарственных препаратов. Стандартизация идентификационных характеристик экзосом также выступает одной из существенных проблем, включающих гетерогенность, состав, функции, вводимое количество (дозировку), продолжительность воздействия, а также способы введения экзосом пациенту [31].

В современных исследованиях описываются положительные терапевтические свойства экзосом в отношении регенерации тканей, иммуномодуляции и противоопухолевого воздействия. Вместе с положительными эффектами, однако, есть сообщения и о негативных и неоднозначных последствиях [31].

В следующих разделах представлена более подробная информация в отношении ряда дерматологических

Таблица 1. Основные направления экспериментального терапевтического воздействия экзосомами
Table 1. The main directions of the experimental therapeutic effect of exosomes

Заболевание	Источник экзосом	Способ введения	Эффект	Ссылка на литературу
Атопический дерматит	Стволовые клетки, полученные из жировой ткани	Под- или внутрикожное введение	Снижение трансэпидермальной потери воды, повышение гидратации рогового слоя, уменьшение секреции провоспалительных цитокинов и повышение выработки керамидов и дигидрокерамидов	[43, 44]
Псориаз	Мезенхимальные стволовые клетки из тканей пуповины человека	Под- или внутрикожное введение	Подавление созревания дендритных клеток и снижение воспалительных реакций	[48]
Алопеция	Стволовые клетки волосяных сосочков	Под- или внутрикожное введение в область волосистой части головы	Увеличение секреции факторов роста FGF-5 и IGF-1, рост уровня мРНК β -катенина и SHH	[61]
Раны и ожоги	Мезенхимальные стволовые клетки пуповины человека	Введение в область раневой поверхности	Увеличение пролиферации клеток, повышение синтеза коллагена I и эластина	[47, 49]

заболеваний, при которых были осуществлены попытки терапевтического воздействия экзосомами, некоторые результаты приведены в табл. 1.

Атопический дерматит

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных иммуноопосредованных заболеваний кожи и характеризуется развитием хронического иммуновоспалительного процесса в коже, нарушениями ее барьерной функции и микробиома [40, 41]. Одна из ключевых стратегий лечения атопического дерматита — уменьшение зуда и достижение ремиссии воспалительного процесса, что осуществляется при помощи применения эмоленгов, а также глюкокортикостероидов [42]. Имеются исследования, которые демонстрируют потенциал экзосом, полученных из стволовых клеток, в увеличении содержания керамидов в коже и, следовательно, снижении симптомов заболевания. Одно из таких исследований проведено на мышинной модели атопического дерматита, где была изучена способность экзосом, полученных из стволовых клеток жировой ткани, восстанавливать защитный барьер кожи путем активации генов, ответственных за метаболизм липидов и стимуляцию синтеза керамидов. Базируясь на этих результатах, терапия, основанная на использовании экзосом стволовых клеток жировой ткани, рассматривается как возможный метод лечения атопического дерматита [43]. В другом исследовании экзосомы, полученные из стволовых клеток жировой ткани, вводились животным внутривенно и подкожно в течение 4 недель. Результаты наблюдений показали, что введение экзосом значительно снижало выраженность проявлений атопического дерматита. Кроме того, отмечалось уменьшение в коже дендритных клеток, экспрессирующих CD86 и CD206 и вызывающих активацию иммунных клеток в коже. Наблюдалось дозозависимое снижение уровня иммуноглобулина E и провоспалительных цитокинов IL-4, IL-31, IL-23, TNF- α и IFN- γ в сыворотке крови. Эффекты экзосом сравнивались

с действием преднизолона, и результаты указывали на то, что экзосомы могут стать новой терапевтической стратегией в лечении атопического дерматита [44].

Таким образом, использование экзосом при атопическом дерматите способно восстанавливать барьерные функции эпидермиса, уменьшать симптомы заболевания и, возможно, может стать безопасной и эффективной альтернативой традиционным методам лечения.

Псориаз

При псориазе, являющемся хроническим цитокин-опосредованным воспалительным заболеванием кожи [45], экзосомы, продуцируемые Т-хелперами 1 типа, транспортируют цитокины к соседним антигенпредставляющим клеткам, тем самым способствуя манифестации данного заболевания. С учетом важной роли в развитии псориаза IL-17 и IL-23 [45, 46] их блокирование рассматривается как патогенетический подход в лечении. Подкожное введение экзосом мезенхимальных стволовых клеток тканей пуповины человека лабораторным животным с псориазиформным дерматитом способствует снижению как клинических, так и гистологических проявлений псориаза, что достигается за счет снижения уровней IL-17 и IL-23, а также подавления созревания и активации дендритных клеток и блокирования положительного обратного влияния IL-17 на кератиноциты [47].

Заживление ран

Кожа — первая линия защиты организма, находящаяся в непосредственном контакте с внешней средой, и она часто оказывается более подверженной повреждениям, чем другие органы. Лечение раневых дефектов кожи, вызванных различными факторами, такими как ожоги, травмы, и их последствиями в виде разнообразных рубцовых изменений кожи, является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Поэтому необходимо тщательно изучать механизмы, лежащие в основе нарушений регенерации и патоло-

гического рубцевания, с возможностью разработки эффективных методов лечения [48].

Одним из распространенных видов травм кожи являются ожоги. Недавние исследования показывают, что экзосомы, полученные из культивируемых стволовых клеток, способствуют заживлению ран. Это достигается благодаря доставке противовоспалительных, антифибротических и проангиогенных факторов. Экзосомы, полученные из стволовых клеток пуповинной крови человека, показали свою способность поглощаться клетками кожи мышей и стимулировать синтез коллагена I типа и эластина [49]. Также известно, что экзосомы из мезенхимальных стволовых клеток транспортируют белок Wnt4 для активации сигнального каскада Wnt/ β -катенин и ангиогенеза в эксперименте у мышей с ожогом второй степени, тем самым сокращая время заживления раны [50]. В ходе другого эксперимента на мышах было установлено, что в экзосомах стволовых клеток пуповинной крови человека содержится набор микро-РНК miR-21, miR-23a, miR-125b и miR-145, являющихся антагонистами сигнального каскада TGF- β /Smad2 и способных ингибировать дифференцировку и накопление миофибробластов. Благодаря этим свойствам экзосомы способствовали уменьшению формирования рубцовой ткани и симулировали заживление ран [51]. Интересно отметить, что экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, обладают лучшим терапевтическим потенциалом для лечения ран, поскольку могут взаимодействовать с целым рядом разнообразных клеток, сигнальных путей, факторов роста и т.д., связанных с ростом и дифференцировкой на всех этапах раневого процесса [52].

Стволовые клетки имеют потенциал координировать процесс заживления через паракринный регуляторный механизм посредством трансфера таких молекул, как факторы роста, транскрипции, противовоспалительные факторы, через экзосомы [53]. В исследовании X. Li и соавт. показано, что экзосомы, полученные из стволовых клеток жировой ткани, смогли активизировать заживление язв при диабетической стопе путем передачи клеткам транскрипционного фактора NRF2. Этот фактор снижает окислительный стресс и связанное с ним воспаление, что в итоге способствует усилению процесса регенерации тканей, включая ангиогенез и образование грануляционной ткани [54]. Дополнительно эксперименты показали, что экзосомы, полученные из амниотической жидкости, также способствовали заживлению ран и препятствовали формированию рубцов, стимулируя миграцию и деление фибробластов [55]. Проведены исследования, направленные на выяснение основных сигнальных механизмов, опосредующих процесс заживления ран при участии экзосом. К ним относятся сигнальные каскады AKT/PI3K, WNT, что может иметь значение для разработки терапевтических средств [56, 57]. Кроме того, сообщается, что экзосомы из мезенхимальных стволо-

вых клеток играют ключевую роль в предотвращении образования келоидных рубцов во время заживления ран посредством ингибирования сигнального пути TGF- β /SMAD2 [53], а в другом исследовании экзосомы мезенхимальных стволовых клеток кожи плода усиливали пролиферацию и миграцию фибробластов путем регуляции сигнального механизма Notch, что способствовало процессам регенерации [58].

В целом, основываясь на имеющихся результатах, можно предположить, что экзосомы являются весьма многообещающими объектами для разработки подходов к заживлению кожных дефектов разнообразной природы.

Алопеция

Возможность использования экзосом для стимуляции роста волос в целях лечения алопеции была исследована как на клеточных линиях (*in vitro*), так и на животных (*in vivo*). Исследования показали, что экзосомы, полученные из стволовых клеток волосных сосочков, способны индуцировать переход из фазы телогена к активной фазе (анагену) и замедлить переход от анагена к фазе выпадения волоса (катагену) [59, 60]. Одно из исследований предполагало введение экзосом клеток волосного сосочка в фолликул на различных стадиях роста волос и последующую оценку влияния на пролиферацию и миграцию с помощью гистологического и иммуногистохимического анализа. Полученные результаты свидетельствовали о том, что инъекция экзосом ускоряла наступление фазы анагена и задерживала наступление катагена у мышей, что приводило к формированию более длинных и толстых по структуре волос [59]. Кроме того, это сопровождалось усилением экспрессии молекул, включенных в сигнальные пути, имеющие решающее значение в развитии волосных фолликулов и росте волос, такие как Wnt/ β -катенин и Sonic Hedgehog (SHH), а также уровни экспрессии факторов роста FGF-5 или IGF-1 [61].

Возможно, экзосомы, полученные из стволовых клеток, могут стать высокоэффективным инструментом в трихологии и косметологии для лечения нарушений роста волос [62].

Заключение

Исследования показывают, что экзосомы имеют серьезный потенциал для разработки новых методов диагностики и лечения кожных заболеваний.

Однако использование экзосом в клинической практике ограничено проблемами многонаправленности действия молекул, содержащихся в экзосомах, что вызывает сложности в стандартизации процесса получения микровезикул и оценке эффективности их применения. Кроме того, свойства экстраклеточных везикул по-прежнему недостаточно исследованы не только в дерматологии, но и в других биомедицинских областях и, безусловно, требуют дальнейшего изучения. ■

Литература/References

1. Karimi N, Ali Hosseinpour Feizi M, Safaralizadeh R, et al. Serum overexpression of miR-301a and miR-23a in patients

with colorectal cancer. J Chin Med Assoc. 2019;82(3):215–220. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000031

2. Fu F, Jiang W, Zhou L, Chen Z. Circulating Exosomal miR-17-5p and miR-92a-3p Predict Pathologic Stage and Grade of Colorectal Cancer. *Transl Oncol*. 2018;11(2):221–232. doi: 10.1016/j.tranon.2017.12.012
3. Li J, Xue H, Li T, Chu X, Xin D, Xiong Y, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via miR-let7 mediated infiltration and polarization of M2 macrophage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;510(4):565–572. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.005
4. Khare D, Or R, Resnick I, Barkatz C, Almogi-Hazan O, Avni B. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Exosomes Affect mRNA Expression and Function of B-Lymphocytes. *Front Immunol*. 2018;9:3053. doi: 10.3389/fimmu.2018.03053
5. Hu W, Song X, Yu H, Sun J, Zhao Y. Released Exosomes Contribute to the Immune Modulation of Cord Blood-Derived Stem Cells. *Front Immunol*. 2020;11:165. doi: 10.3389/fimmu.2020.00165
6. PubMed Central. National Library of Medicine. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed: 01.02.2004).
7. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367(6478):eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977
8. Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta*. 1981;645(1):63–70. doi: 10.1016/0005-2736(81)90512-5
9. Guo S, Zhao L, Tao S, Zhang C. [Research progress on the role of extracellular vesicles in bacterial pathogenesis]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(12):1597–1604. Chinese. doi: 10.7507/1002-1892.201805075
10. Danesh A, Inglis HC, Jackman RP, Wu S, Deng X, Muench MO, et al. Exosomes from red blood cell units bind to monocytes and induce proinflammatory cytokines, boosting T-cell responses in vitro. *Blood*. 2014;123(5):687–696. doi: 10.1182/blood-2013-10-530469
11. Aatonen MT, Ohman T, Nyman TA, Laitinen S, Grönholm M, Siljander PR. Isolation and characterization of platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2014;3. doi: 10.3402/jev.v3.24692
12. Yu X, Huang C, Song B, Xiao Y, Fang M, Feng J, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells-derived exosomes prolonged kidney allograft survival in a rat model. *Cell Immunol*. 2013;285(1–2):62–68. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.06.010
13. Luga V, Wrana JL. Tumor-stroma interaction: Revealing fibroblast-secreted exosomes as potent regulators of Wnt-planar cell polarity signaling in cancer metastasis. *Cancer Res*. 2013;73(23):6843–6847. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1791
14. Ju R, Zhuang ZW, Zhang J, Lanahan AA, Kyriakides T, Sessa WC, et al. Angiopoietin-2 secretion by endothelial cell exosomes: regulation by the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and syndecan-4/syntenin pathways. *J Biol Chem*. 2014;289(1):510–519. doi: 10.1074/jbc.M113.506899
15. Kim SM, Yang Y, Oh SJ, Hong Y, Seo M, Jang M. Cancer-derived exosomes as a delivery platform of CRISPR/Cas9 confer cancer cell tropism-dependent targeting. *J Control Release*. 2017;266:8–16. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.09.013
16. Kharaziha P, Ceder S, Li Q, Panaretakis T. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(1):103–111. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.03.006
17. Tiwari A, Singh A, Verma S, Stephenson S, Bhowmick T, Sangwan VS. Mini Review: Current Trends and Understanding of Exosome Therapeutic Potential in Corneal Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:684712. doi: 10.3389/fphar.2021.684712
18. Buschow SI, Liefhebber JM, Wubbolts R, Stoorvogel W. Exosomes contain ubiquitinated proteins. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35(3):398–403. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.08.005
19. Yuan X, Bhat OM, Lohner H, Zhang Y, Li PL. Endothelial acid ceramidase in exosome-mediated release of NLRP3 inflammasome products during hyperglycemia: Evidence from endothelium-specific deletion of Asah1 gene. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(12):158532. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.158532
20. Zhang H, Freitas D, Kim HS, Fabijanic K, Li Z, Chen H, et al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation. *Nat Cell Biol*. 2018;20(3):332–343. doi: 10.1038/s41556-018-0040-4
21. Fu M, Gu J, Jiang P, Qian H, Xu W, Zhang X. Exosomes in gastric cancer: roles, mechanisms, and applications. *Mol Cancer*. 2019;18(1):41. doi: 10.1186/s12943-019-1001-7
22. Aksenenko MB, Palkina NV, Sergeeva ON, Sergeeva EYu, Kirichenko AK, Ruksha TG. miR-155 overexpression is followed by downregulation of its target gene, NFE2L2, and altered pattern of VEGFA expression in the liver of melanoma B16-bearing mice at the premetastatic stage. *Int J Exp Pathol*. 2019;100(5–6):311–319. doi: 10.1111/iep.12342
23. Segura MF, Hanniford D, Menendez S, Reavie L, Zou X, Alvarez-Diaz S, et al. Aberrant miR-182 expression promotes melanoma metastasis by repressing FOXO3 and microphthalmia-associated transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(6):1814–1819. doi: 10.1073/pnas.0808263106
24. Conde-Vancells J, Rodriguez-Suarez E, Embade N, Gil D, Matthiesen R, Valle M, et al. Characterization and comprehensive proteome profiling of exosomes secreted by hepatocytes. *J Proteome Res*. 2008;7(12):5157–5166. doi: 10.1021/pr8004887
25. Lo Cicero A, Delevoye C, Gilles-Marsens F, Loew D, Dingli F, Guéré C, et al. Exosomes released by keratinocytes modulate melanocyte pigmentation. *Nat Commun*. 2015;6:7506. doi: 10.1038/ncomms8506
26. Khan AQ, Akhtar S, Prabhu KS, Zarif L, Khan R, Alam M, et al. Exosomes: Emerging Diagnostic and Therapeutic Targets in Cutaneous Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9264. doi: 10.3390/ijms21239264
27. Wang X, Tian L, Lu J, Ng IO. Exosomes and cancer — Diagnostic and prognostic biomarkers and therapeutic vehicle. *Oncogenesis*. 2022;11(1):54. doi: 10.1038/s41389-022-00431-5
28. Oba R, Isomura M, Igarashi A, Nagata K. Circulating CD3+HLA-DR+ Extracellular Vesicles as a Marker for Th1/Tc1-Type Immune Responses. *J Immunol Res*. 2019;2019:6720819. doi: 10.1155/2019/6720819
29. Chen XM, Zhao Y, Wu XD, Wang MJ, Yu H, Lu JJ, et al. Novel findings from determination of common expressed plasma exosomal microRNAs in patients with psoriatic arthritis, psoriasis vulgaris, rheumatoid arthritis, and gouty arthritis. *Discov Med*. 2019;28(151):47–68.
30. Chen C, Wang D, Moshaverinia A, Liu D, Kou X, Yu W, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in tight-skin mice identifies miR-151-5p as a therapeutic target for systemic sclerosis. *Cell Res*. 2017;27(4):559–577. doi: 10.1038/cr.2017.11
31. Shi H, Wang M, Sun Y, Yang D, Xu W, Qian H. Exosomes: Emerging Cell-Free Based Therapeutics in Dermatologic Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:736022. doi: 10.3389/fcell.2021.736022
32. Jiang M, Fang H, Shao S, Dang E, Zhang J, Qiao P, et al. Keratinocyte exosomes activate neutrophils and enhance skin inflammation in psoriasis. *FASEB J*. 2019;33(12):13241–13253. doi: 10.1096/fj.201900642R
33. Paolino G, Buratta S, Mercuri SR, Pellegrino RM, Urbanelli L, Emiliani C, et al. Lipidic Profile Changes in Exosomes and Microvesicles Derived From Plasma of Monoclonal Antibody-Treated Psoriatic Patients. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:923769. doi: 10.3389/fcell.2022.923769
34. Colletti M, Galardi A, De Santis M, Guidelli GM, Di Giannatale A, Di Luigi L, et al. Exosomes in Systemic Sclerosis: Messengers Between Immune, Vascular and Fibrotic Components? *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4337. doi: 10.3390/ijms20184337
35. Zhu T, Wang Y, Jin H, Li L. The role of exosome in autoimmune connective tissue disease. *Ann Med*. 2019;51(2):101–108. doi: 10.1080/07853890.2019.1592215
36. Nasiri Kenari A, Cheng L, Hill AF. Methods for loading therapeutics into extracellular vesicles and generating extracellular vesicles mimetic-nanovesicles. *Methods*. 2020;177:103–113. doi: 10.1016/j.jymeth.2020.01.001
37. Tao SC, Guo SC, Li M, Ke QF, Guo YP, Zhang CQ. Chitosan Wound Dressings Incorporating Exosomes Derived from MicroRNA-126-Overexpressing Synovium Mesenchymal Stem Cells Provide Sustained Release of Exosomes and Heal Full-Thickness Skin Defects in a Diabetic Rat Model. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(3):736–747. doi: 10.5966/sctm.2016-0275

38. Liu W, Yu M, Xie D, Wang L, Ye C, Zhu Q, et al. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):259. doi: 10.1186/s13287-020-01756-x
39. Brennan MA, Layrolle P, Mooney DJ. Biomaterials functionalized with MSC secreted extracellular vesicles and soluble factors for tissue regeneration. *Adv Funct Mater.* 2020;30(37):1909125. doi: 10.1002/adfm.201909125
40. Dainichi T, Hanakawa S, Kabashima K. Classification of inflammatory skin diseases: a proposal based on the disorders of the three-layered defense systems, barrier, innate immunity and acquired immunity. *J Dermatol Sci.* 2014;76(2):81–89. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.010
41. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62(2):151–161. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564
42. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606–613. doi: 10.20344/amp.11963
43. Shin KO, Ha DH, Kim JO, Crumrine DA, Meyer JM, Wakefield JS, et al. Exosomes from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Epidermal Barrier Repair by Inducing de Novo Synthesis of Ceramides in Atopic Dermatitis. *Cells.* 2020;9(3):680. doi: 10.3390/cells9030680
44. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):187. doi: 10.1186/s13287-018-0939-5
45. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, Salimi M, Gutowska-Owsiak D, Chen YL, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med.* 2016;213(11):2399–2412. doi: 10.1084/jem.20160258
46. Jacquin-Porretaz C, Cordonnier M, Nardin C, Boullerot L, Chanteloup G, Vautrot V, et al. Increased Levels of Interleukin-17A Exosomes in Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(12):1143–1147. doi: 10.2340/00015555-3300
47. Zhang Y, Yan J, Li Z, Zheng J, Sun Q. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Psoriasis-like Skin Inflammation. *J Interferon Cytokine Res.* 2022;42(1):8–18. doi: 10.1089/jir.2021.0146
48. Hu P, Yang Q, Wang Q, Shi C, Wang D, Armato U, et al. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration. *Burns Trauma.* 2019;7:38. doi: 10.1186/s41038-019-0178-8
49. Kim YJ, Yoo SM, Park HH, Lim HJ, Kim YL, Lee S, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;493(2):1102–1108. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.056
50. Zhang B, Wang M, Gong A, Zhang X, Wu X, Zhu Y, et al. HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing. *Stem Cells.* 2015;33(7):2158–2168. doi: 10.1002/stem.1771
51. Fang S, Xu C, Zhang Y, Xue C, Yang C, Bi H, et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Suppress Myofibroblast Differentiation by Inhibiting the Transforming Growth Factor- β /SMAD2 Pathway During Wound Healing. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(10):1425–1439. doi: 10.5966/sctm.2015-0367
52. Goodarzi P, Larjani B, Alavi-Moghadam S, Tayanloo-Beik A, Mohamadi-Jahani F, Ranjbaran N, et al. Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes for Wound Regeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1119:119–131. doi: 10.1007/5584_2018_251
53. Nawaz M, Fatima F, Vallabhaneni KC, Penforinis P, Valadi H, Ekström K, et al. Extracellular Vesicles: Evolving Factors in Stem Cell Biology. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1073140. doi: 10.1155/2016/1073140
54. Li X, Xie X, Lian W, Shi R, Han S, Zhang H, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model. *Exp Mol Med.* 2018;50(4):1–14. doi: 10.1038/s12276-018-0058-5
55. Zhao B, Zhang Y, Han S, Zhang W, Zhou Q, Guan H, et al. Exosomes derived from human amniotic epithelial cells accelerate wound healing and inhibit scar formation. *J Mol Histol.* 2017;48(2):121–132. doi: 10.1007/s10735-017-9711-x
56. Ma T, Fu B, Yang X, Xiao Y, Pan M. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote cell proliferation, migration, and inhibit cell apoptosis via Wnt/ β -catenin signaling in cutaneous wound healing. *J Cell Biochem.* 2019;120(6):10847–10854. doi: 10.1002/jcb.28376
57. Zhang W, Bai X, Zhao B, Li Y, Zhang Y, Li Z, et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2018;370(2):333–342. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.06.035
58. Wang X, Jiao Y, Pan Y, Zhang L, Gong H, Qi Y, et al. Fetal Dermal Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Accelerate Cutaneous Wound Healing by Activating Notch Signaling. *Stem Cells Int.* 2019;2019:2402916. doi: 10.1155/2019/2402916
59. Fukuoka H, Narita K, Suga H. Hair Regeneration Therapy: Application of Adipose-Derived Stem Cells. *Curr. Stem Cell Res Ther.* 2017;12(7):531–534. doi: 10.2174/1574888X12666170522114307
60. Zhou L, Wang H, Jing J, Yu L, Wu X, Lu Z. Regulation of hair follicle development by exosomes derived from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;500(2):325–332. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.067
61. Ha DH, Kim HK, Lee J, Kwon HH, Park GH, Yang SH, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells.* 2020;9(5):1157. doi: 10.3390/cells9051157
62. Carrasco E, Soto-Herederó G, Mittelbrunn M. The Role of Extracellular Vesicles in Cutaneous Remodeling and Hair Follicle Dynamics. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2758. doi: 10.3390/ijms20112758

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн статьи, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи — Н.В. Палкина; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Р.Д. Зенаишвили; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Т.Г. Рукша.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design of the article, editing the text of the article, approval of the final version of the article — Nadezhda V. Palkina; literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Revaz D. Zenaishvili; literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Tatiana G. Ruksha.

Информация об авторах

***Рукша Татьяна Геннадьевна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>; eLibrary SPIN: 5412-2148; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Палкина Надежда Владимировна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6801-3452>; eLibrary SPIN: 7534-4443; e-mail: mosmannv@yandex.ru

Зенаишвили Реваз Дмитриевич — аспирант; e-mail: ya.zrevaz@yandex.ru

Information about the authors

***Tatiana G. Ruksha** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 1 Partizan Zheleznyak street, 660022 Krasnoyarsk, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>; eLibrary SPIN: 5412-2148; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Nadezhda V. Palkina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6801-3452>; eLibrary SPIN: 7534-4443; e-mail: mosmannv@yandex.ru

Revaz D. Zenaishvili — PhD, Student; e-mail: ya.zrevaz@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 05.06.2023

Принята к публикации: 13.02.2024

Опубликована онлайн: 29.04.2024

Submitted: 05.06.2023

Accepted: 13.02.2024

Published online: 29.04.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv14876>

Гнойный гидраденит: определение, эпидемиология, этиология, диагностика (часть 1)

© Олисова О.Ю.¹, Соколовский Е.В.², Хайрутдинов В.Р.³, Кохан М.М.⁴, Рахматулина М.Р.⁵, Булова С.А.⁶, Котрехова Л.П.⁷, Пирогова А.С.^{1*}, Аравийская Е.А.², Самцов А.В.³

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия

⁵Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

⁶Национальная академия микологии, Москва, Россия

⁷Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Гнойный гидраденит (ГГ) — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, которое характеризуется развитием аутоиммунного воспаления инфундибулярной части волосяного фолликула и апокриновых потовых желез, расположенных в подмышечных впадинах, паховой, аногенитальной областях, в субмаммарных складках, области около ареол молочных желез и околопупочной зоне. ГГ тяжело поддается терапии и оказывает крайне негативное влияние на качество жизни. Это заболевание выделено в отдельную нозологию, принципиально отличающуюся по этиопатогенезу от острого бактериального гидраденита. Точная распространенность ГГ неизвестна, однако она сильно варьирует в различных исследованиях, составляя в общей популяции от 0,03 до 4%. Обнаружение ИЛ-1 β , ИЛ-23 и ИЛ-17 в очагах поражения указывает на ключевую роль аутоиммунного воспаления с участием Th17-лимфоцитов в патогенезе ГГ. Факторами риска при этом также являются курение, ожирение, механическое трение, генетическая предрасположенность. Для постановки диагноза необходимо наличие трех обязательных критериев: типичная локализация, типичные высыпания и хроническое рецидивирующее течение. Не существует «золотого стандарта» в оценке тяжести заболевания, так как все имеющиеся системы оценки имеют множество ограничений, поэтому в настоящее время нерешенными остаются многие вопросы в отношении этого заболевания — от терминологии и четких, максимально объективных оценочных критериев тяжести процесса до разработки отечественных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: гнойный гидраденит; эпидемиология; этиопатогенез; диагностика; качество жизни

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

Источник финансирования: статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма».

Для цитирования: Олисова О.Ю., Соколовский Е.В., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Рахматулина М.Р., Булова С.А., Котрехова Л.П., Пирогова А.С., Аравийская Е.А., Самцов А.В. Гнойный гидраденит: определение, эпидемиология, этиология, диагностика (часть 1). Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):18–30. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14876>



<https://doi.org/10.25208/vdv14876>

Hidradenitis suppurativa: definition, epidemiology, etiology, diagnosis (part 1)

© Olga Yu. Olisova¹, Evgeny V. Sokolovskiy², Vladislav R. Khairutdinov³, Muza M. Kohan⁴, Margarita R. Rakhmatulina⁵, Sofia A. Burova⁶, Lubov P. Kotrekhova⁷, Anna S. Pirogova^{1*}, Elena R. Araviyskaya², Aleksey V. Samtsov³

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

²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

⁴Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia

⁵State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

⁶National Academy of Mycology, Moscow, Russia

⁷North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic recurrent skin disease characterized by development of autoimmune inflammation in the infundibulum of the hair follicle and apocrine sweat glands located in the axillary, inguinal, anogenital regions, submammary folds, near the areola of mammary glands and the umbilical region. HS is difficult to treat and has an extremely negative impact on the quality of life. HS is separated into a distinct clinical entity fundamentally different in etiopathogenesis from acute bacterial hidradenitis. The exact prevalence of HS is unknown, it varies greatly in different studies ranging from 0.03 to 4% in general population. The detection of IL-1 β , IL-23, and IL-17 in the lesions indicates the key role of autoimmune inflammation involving Th17-lymphocytes in the pathogenesis of HS. Risk factors include smoking, obesity, mechanical friction, genetic predisposition. The diagnosis of HS relies on three obligatory criteria: characteristic distribution, typical morphology of the lesions and relapsing, chronic disease course. There is no “gold standard” in assessing the severity of the disease, since all available scoring systems have many limitations, therefore many questions regarding this disease remain unsolved at present — from terminology and clear and most objective assessment criteria for the severity of the process to the development of native clinical guidelines.

Keywords: hidradenitis suppurativa; epidemiology; etiopathogenesis; diagnosis; quality of life

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

Funding source: medical writing support was funded by Novartis Pharma LLC.

For citation: Olisova OYu., Sokolovskiy EV, Khairutdinov VR, Kohan MM, Rakhmatulina MR, Burova SA, Kotrekhova LP, Pirogova AS., Araviyskaya ER., Samtsov AV. Hidradenitis suppurativa: definition, epidemiology, etiology, diagnosis (part 1). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(2):18–30.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14876>



■ Актуальность

Гнойный гидраденит (*Hidradenitis Suppurativa*; ГГ) — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, которое характеризуется развитием аутоиммунного воспаления инфундибулярной части волосяного фолликула и апокриновых желез, локализованных в подмышечных впадинах, паховой области, субмаммарных складках и перианальной области и тяжело поддается терапии [1]. До конца XX в. ГГ рассматривался как инфекционный процесс сально-волосяных фолликулов. Так, согласно определению В. Anderson (1982), ГГ — редкий воспалительный дерматоз, манифестирующий как инфекционный процесс апокриновых потовых желез, который распространяется из первичного очага и вовлекает прилежащую дерму и другие структуры. Неадекватная терапия приводит к хронизации процесса, формированию подкожных свищевых ходов и в отдельных случаях — к малигнизации.

Диагностика ГГ в большинстве случаев осуществляется на основании анализа клинических и анамнестических данных с использованием диагностических критериев. Современное определение и критерии диагноза ГГ впервые были согласованы во время Первого научно-исследовательского симпозиума по ГГ в 2006 г. в г. Дессау (Германия). ГГ был четко выделен в отдельную нозологию, принципиально отличающуюся по этиопатогенезу от острого бактериального гидраденита.

Согласно общепринятым критериям, пересмотренным во время Второго научно-исследовательского симпозиума по ГГ в 2009 г. в Сан-Франциско (США), для постановки диагноза необходимо наличие трех обязательных критериев:

1) типичные высыпания — глубокие болезненные воспалительные узлы («слепые» фурункулы), абсцессы, подкожные свищевые ходы, двойные открытые псевдокомедоны, «шнуровидные» рубцы;

2) типичная локализация — интертригинозные участки, поражение более одной типичной зоны: подмышечные области, пах, ягодичная область, промежность и субмаммарная область;

3) тип течения — хроническое, рецидивирующее (более двух рецидивов за 6 месяцев).

В международной клинической практике существует значительная неопределенность с терминологией, так как в некоторых рекомендациях заболевание указывается как гидраденит (острый), в других — как ГГ. В литературе также встречается термин «инверсные акне» как синоним, а ранее ГГ был известен как синдром фолликулярной окклюзии. Этот термин был предложен в 1956 г. D. Pillsbury и A. Kligman. В настоящий момент ГГ считается самостоятельным дерматологическим заболеванием, не относящимся ни к группе акнеформных дерматозов, ни к группе пиодермий. Основное отличие ГГ от острого бактериального гидраденита заключается в том, что он не является инфекционным заболеванием, а его патогенез связан с патологически усиленной иммунной реакцией в ответ на нарушение работы терминального волосяного фолликула. Бактерии при ГГ вовлечены в развитие заболевания опосредованно, становясь триггерным фактором для нарушенного иммунного ответа.

Точная распространенность ГГ неизвестна, однако она сильно варьирует в различных исследованиях, составляя в общей популяции от 0,03 до 4% [2–13]. Согласно данным этих исследований, наименьшая распро-

страненность ГГ зафиксирована в азиатских странах, тогда как наибольшая — в странах Европейского континента. Предположительно в Российской Федерации распространенность ГГ приближается к европейским показателям. Возраст развития ГГ — постпубертатный (20–30 лет). ГГ редко развивается в препубертатном периоде [2, 3]. Наибольшая заболеваемость ГГ приходится на возрастную группу 30–39 лет [1] и снижается у пациентов после 55 лет [1, 4]. Женщины подвержены заболеванию в 3 раза чаще, однако, по данным С.А. Буровой и К.С. Бородулиной, в когорте больных ГГ со среднетяжелой и тяжелой стадиями (Hurley II и III) на примере поступивших в стационар для хирургического лечения преобладали пациенты мужского пола (67,3%) [14].

В настоящее время этиология и патогенез ГГ до конца не изучены. Однако многие ученые сходятся во мнении, что это мультифакторное заболевание, при котором развиваются фолликулярный гиперкератоз, расширение и деструкция волосяного фолликула на фоне иммуноопосредованного воспаления, приводящего к значительному повреждению вовлеченных в процесс тканей [15]. Существует мнение, что запускают провоспалительный процесс нарушения регуляции биогенеза микро-РНК фолликулярного юнита (комплекса) (*pilosebaceum unit*). Активация пораженных кератиноцитов приводит к увеличению секреции антимикробных пептидов, таких как псориазин и кальгранулин, и выработке воспалительных цитокинов/хемокинов (интерлейкина-1 β , интерферон- γ индуцибельного протеина 10 (IP-10), RANTES, он же CCL5) [16, 17]. Воспалительный процесс, затрагивающий кератиноциты фолликулярного эпителия, приводит к увеличению продукции цитокератина 16 в области инфундибулярной части волосяного фолликула, развитию фолликулярного гиперкератоза и вовлечению в воспалительный процесс сальных и апокриновых потовых желез [18]. Гиперактивация иммуноопосредованного воспаления в области апокринных желез усиливает путь Th-17 и косвенно способствует развитию микробного дисбиоза, что, в свою очередь, приводит к активации и миграции нейтрофилов и формированию абсцессов и подкожных свищевых ходов [19, 20].

В настоящее время существенная роль в патогенезе ГГ отводится генетической предрасположенности. И хотя ряд ученых считает, что ГГ может возникать спорадически, нельзя не обратить внимание на то, что около трети больных имеют семейный анамнез. Считается, что семейные формы наследуются по аутосомно-доминантному типу при мутации одного гена с высокой пенетрантностью, тогда как спорадические случаи возникают в результате дефектов в нескольких генах [21]. О генетической предрасположенности можно судить и по тому, что ГГ входит в ряд наследственных синдромов, при которых он может сочетаться с аутовоспалительными заболеваниями кожи и опорно-двигательного аппарата. К таким синдромам относятся PASH (гангренозная пиодермия, акне, ГГ), PAPASH (гангренозная пиодермия, акне, ГГ, асептический пиогенный артрит), PsAPASH (PASH-синдром, сочетающийся с псориазическим артритом), PASS (гангренозная пиодермия, акне, ГГ, спондилоартрит). Для синдромов PASH и PAPASH выявлены мутации в локусе гена *PSTPIP1* (взаимодействующий с пролин-серин-треонин-фосфатазой белок 1). Описаны единичные случаи мутаций в гене *NCSTN* (никастрин) при PASH, также установлены

связи между мутациями в гене *IL1RN* (113890284G > A p.A106T) и гене *MEFV* (chr16:3293407T > C p.M694V; chr16:3293310A > G p.V726A) при PAPASH-синдроме [22]. На основании генетической гетерогенности выделяют три разные формы: спорадическую, семейную и синдромальную. Дальнейшее изучение характера генетических изменений позволит разработать наиболее эффективную терапевтическую стратегию для каждой из форм [23].

Нельзя недооценивать роль бактерий в патогенезе ГГ. Многочисленные микробиологические исследования продемонстрировали постоянное присутствие в очагах поражения комменсальной условно-патогенной бактериальной биоты [20, 24].

Результаты микробиологических исследований, проведенных при помощи секвенирования 16S-рибосомальной РНК-гена-ампликона, позволили установить зависимость состава микробиома от тяжести течения ГГ. Чем тяжелее протекает заболевание, тем многообразнее становится микробиота в очагах поражения [25]. У больных ГГ с легкой степенью тяжести (Hurley I) приблизительно в половине случаев нет видовой разнообразия бактерий, и из очагов поражения выделяют либо *Staphylococcus lugdunensis* (25%), либо *Cutibacterium* spp. (25%). Однако у другой половины больных с легкой тяжестью течения (Hurley I) и у всех больных со среднетяжелой и тяжелой стадиями (Hurley II и III) в очагах наблюдается полимикробный состав биоты с преобладанием строго анаэробных видов (наиболее распространены *Prevotella* и *Porphyromonas*), но также присутствуют и аэротолерантные анаэробы — *Actinomyces* spp., возбудители группы *Streptococcus anginosus* и *Corynebacterium* spp. При этом в очагах поражения отсутствуют *Staphylococcus epidermidis* и *Cutibacterium* spp. — комменсалы, обычно присутствующие на интактной коже. Разнообразие и количество микробиоты увеличиваются пропорционально увеличению

степени тяжести ГГ [20, 26, 27]. *Fusobacterium*, *Campylobacter* и *Dialister* встречаются почти исключительно в поражениях кожи при тяжелой стадии (Hurley III) [26]. Выявленные особенности позволили авторам сделать вывод о корреляции тяжести ГГ и микробиологического фенотипа в очагах поражения и предположить, что следует применять различные терапевтические антимикробные стратегии в зависимости от тяжести течения ГГ. Использование комбинаций антибиотиков, направленных против изолированных возбудителей, приводило к полной ремиссии у пациентов с легкой стадией (Hurley I) и значительному улучшению у пациентов с тяжелым ГГ [28, 29].

Клинически заболевание проявляется образованием болезненных узлов, абсцессов, подкожных свищевых ходов и рубцов. Развитие ГГ тесно связано с микробиомом кожи: при определенных условиях микроорганизмы, живущие на коже, могут попадать во внутренние ее структуры, стимулируя пролиферацию кератиноцитов и развитие воспалительного процесса в коже. Обнаружение ИЛ-1 β , ИЛ-23 и ИЛ-17 в очагах поражения указывает на ключевую роль аутоиммунного воспаления с участием Th17-лимфоцитов в патогенезе ГГ. Факторами риска при этом также являются курение, ожирение, механическое трение. При ГГ формируются хроническое воспаление и дисбаланс факторов развития фиброза.

Не существует «золотого стандарта» в оценке тяжести заболевания, так как все имеющиеся системы оценки имеют множество ограничений. Идеальная шкала должна быть легко применима как на практике, так и в клинических исследованиях, а также отражать реальные динамические изменения в ходе лечения. Созданные и применяющиеся системы оценки тяжести заболевания представлены в табл. 1 [30–40]. Наиболее широко применяемые шкалы приводятся в виде отдельных таблиц (табл. 2–6) и на рис. 1.

Таблица 1. Системы оценки тяжести гнойного гидраденита
Table 1. Severity assessment instruments for hidradenitis suppurativa

Название шкалы	Аббревиатура	Английский эквивалент
Система стадирования по Hurley	—	Hurley staging classification
Модифицированная шкала Sartorius	MSS	Modified Sartorius Score
Индекс тяжести гнойного гидраденита	HSSI	Hidradenitis Suppurativa Severity Index
Шкала оценки тяжести гнойного гидраденита по индексу PGA (общая оценка врача)	HS-PGA	Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment scale
Шкала оценки клинического ответа на лечение гнойного гидраденита	HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response
Международная система оценки тяжести гнойного гидраденита	IHS4	International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System
Индекс тяжести инверсных акне	AISI	Acne Inversa Severity Index
Модифицированный индекс распространенности и степени тяжести гнойного гидраденита	HASI-R	Hidradenitis Suppurativa Area and Severity Index Revised
Модифицированная шкала оценки гнойного гидраденита	mHSS	modified Hidradenitis Suppurativa Score
Оценка тяжести гнойного гидраденита	SAHS	Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa score
Оценка тяжести и площади гнойного гидраденита	SASH	Severity and Area Score for Hidradenitis
Модифицированная шкала стадирования по Hurley	—	Hurley Staging Refined

Таблица 2. Модифицированная шкала Sartorius (MSS)
Table 2. Modified Sartorius Score (MSS)

Анализируемые аспекты	Способ подсчета
Вовлеченные анатомические области: подмышечная, молочные железы, перианальная, пахово-бедренная, промежность, другие зоны	Количество вовлеченных областей × 3
Морфологические элементы	Количество подкожных свищевых ходов × 4
	Количество узлов × 2
	Количество абсцессов × 1
	Количество рубцов × 1
Наибольшее расстояние между очагами	Другие морфологические элементы (фолликулит, пустулы) × 0,5
	Количество зон с расстоянием < 5 см между очагами × 2
	Количество зон с расстоянием 5–10 см между очагами × 4
Очаги отчетливо разграничены участками здоровой кожи в каждой области	Количество зон с расстоянием > 10 см между очагами × 8
	Да = 0 Нет = 6
Общая сумма баллов	

Таблица 3. Шкала оценки тяжести гнойного гидраденита по индексу PGA (общая оценка врача) (HS-PGA)
Table 3. Hidradenitis suppurativa Physician's Global Assessment scale (physician global assessment) (HS-PGA)

Стадия	Степень тяжести	Описание
1	Чистая кожа	Отсутствие абсцессов, подкожных свищевых ходов, воспалительных узлов и невоспалительных элементов
2	Минимальная	Отсутствие абсцессов, подкожных свищевых ходов, воспалительных узлов, присутствие невоспалительных узлов
3	Умеренная	Отсутствие абсцессов, подкожных свищевых ходов и < 5 воспалительных узлов или 1 абсцесс или подкожный свищевой ход и 0 воспалительных узлов
4	Средняя	Отсутствие абсцессов, подкожных свищевых ходов и ≥ 5 воспалительных узлов, либо 1 абсцесс или подкожный свищевой ход и ≥ 1 воспалительного узла, либо 2–5 абсцессов или подкожных свищевых ходов и < 10 воспалительных узлов
5	Тяжелая	2–5 абсцессов или подкожных свищевых ходов и ≥ 10 воспалительных узлов
6	Очень тяжелая	> 5 абсцессов или подкожных свищевых ходов

Таблица 4. Индекс тяжести гнойного гидраденита (HSSI)
Table 4. Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)

Индекс	Количество вовлеченных областей	Пораженная площадь поверхности	Морфологические элементы (эритема, болезненность)	Количество перевязок, часы работы	Визуально-аналоговая шкала боли
0	0	0	0	0	0–1
1	1	1	1		1–2
2	2	2–3	2–3	1	2–4
3	3	4–5	4–5	> 1	5–7
4	> 4	> 5	> 5		8–10

Примечание. Соответствие баллов степеням тяжести гнойного гидраденита: легкая — 0–7; средняя — 8–12; тяжелая — ≥ 13.

Note. The clinical evaluation of hidradenitis suppurativa severity according to the index: mild — 0–7; moderate — 8–12; severe — ≥ 13.

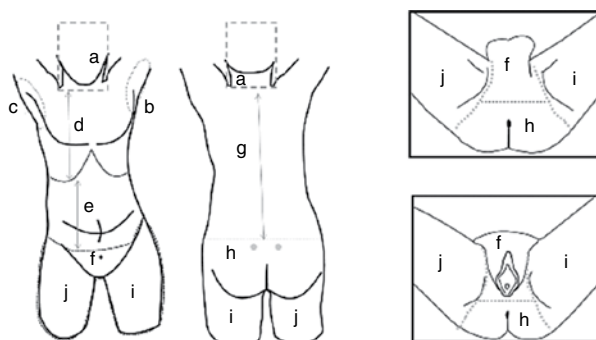
Таблица 5. Шкала оценки клинического ответа на лечение гнойного гидраденита (HiSCR)
Table 5. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)

Клинический ответ на терапию (по сравнению с исходными данными)
Уменьшение количества абсцессов и воспалительных узлов не менее чем на 50%
Количество абсцессов не увеличилось
Количество функционирующих (с отделяемым) подкожных свищевых ходов не увеличилось

Таблица 6. Международная система оценки тяжести гнойного гидраденита (IHS4)
Table 6. International hidradenitis suppurativa severity score system (IHS4)

Воспалительные элементы	Кoeffициент
Количество воспалительных узлов	× 1
Количество абсцессов	× 2
Количество функционирующих (с отделяемым) подкожных свищевых ходов	× 4
Суммарно	

Примечание. Соответствие баллов степеням тяжести гнойного гидраденита: легкая — ≤ 3; средняя — 4–10; тяжелая — ≥ 11.
Note. The clinical evaluation of hidradenitis suppurativa severity according to the score system: mild — ≤ 3; medium — 4–10; severe — ≥ 11.



Вовлеченная зона	а. Голова и шея	б. Левая подмышечная область	в. Правая подмышечная область	д. Грудь	е. Живот	ф. Лобок и гениталии	г. Спина	h. Ягодицы, включая межъягодичную складку	и. Левое бедро	j. Правое бедро
Максимальная площадь поверхности зоны, %	10	2	2	9	9	2	15	9	9	9
Пораженная площадь поверхности тела										
Воспалительное изменение цвета Изменение цвета в очаге: красного, фиолетового или другого цвета	Нет	0								
	Легкая	1								
	Умеренная	2								
	Тяжелая	3								
Воспалительное уплотнение Средний уровень воспалительного отека, исключая изменение кожи вследствие рубцевания	Нет	0								
	Легкая	1								
	Умеренная	2								
	Тяжелая	3								
Открытая поверхность кожи Степень избыточности грануляционной ткани, эрозии и изъязвления, единичные и множественные	Нет	0								
	Легкая	1								
	Умеренная	2								
	Тяжелая	3								
Свищевые ходы Протяженность, единичные или множественные, функционирующие или без отделяемого	Нет	0								
	Легкая	1								
	Умеренная	2								
	Тяжелая	3								

Рис. 1. Модифицированный индекс распространенности и степени тяжести гнойного гидраденита (HASI-R)
Fig. 1. Hidradenitis Suppurativa Area and Severity Index Revised (HASI-R)

Таблица 7. Система стадирования тяжести гнойного гидраденита по Hurley
Table 7. Hurley staging system for hidradenitis suppurativa severity assessment

Стадия	Абсцессы	Подкожные свищевые ходы	Рубцевание
I	Единичные или множественные	–	–
II	Рецидивирующие, не соединены друг с другом	+ (не взаимосвязаны друг с другом)	+
III	+++	++ (множественные, взаимосвязаны друг с другом)	++

Оценка степени тяжести заболевания в рамках исследовательских работ чаще всего осуществляется по нескольким шкалам одновременно, а набор используемых классификаций зависит от страны, конкретной экспертной группы и тенденций в научной сфере.

Наиболее простая в применении и распространенная среди специалистов система стадирования по Hurley (1989) выделяет три степени тяжести заболевания (табл. 7):

1) I стадия (легкая) — единичные или множественные абсцессы без рубцевания и формирования подкожных свищевых ходов;

2) II стадия (среднетяжелая) — рецидивирующие абсцессы с формированием рубцов и подкожных сви-

щевых ходов, разделенные широкими участками здоровой кожи;

3) III стадия (тяжелая) — практически полное и диффузное поражение кожи, множественные абсцессы и связывающие их подкожные свищевые ходы.

Данная система стадирования плохо отражает динамические изменения состояния процесса у пациента в процессе терапии и не применяется для мониторинга эффективности лечения. Шкала Hurley указывает на то, насколько далеко зашло заболевание на момент оценки, но при этом не позволяет оценить уровень воспаления в данный момент. Пересмотр стадирования по Hurley осуществлен экспертной группой из Дании (B. Horváth и соавт., 2016) (рис. 2) [41].

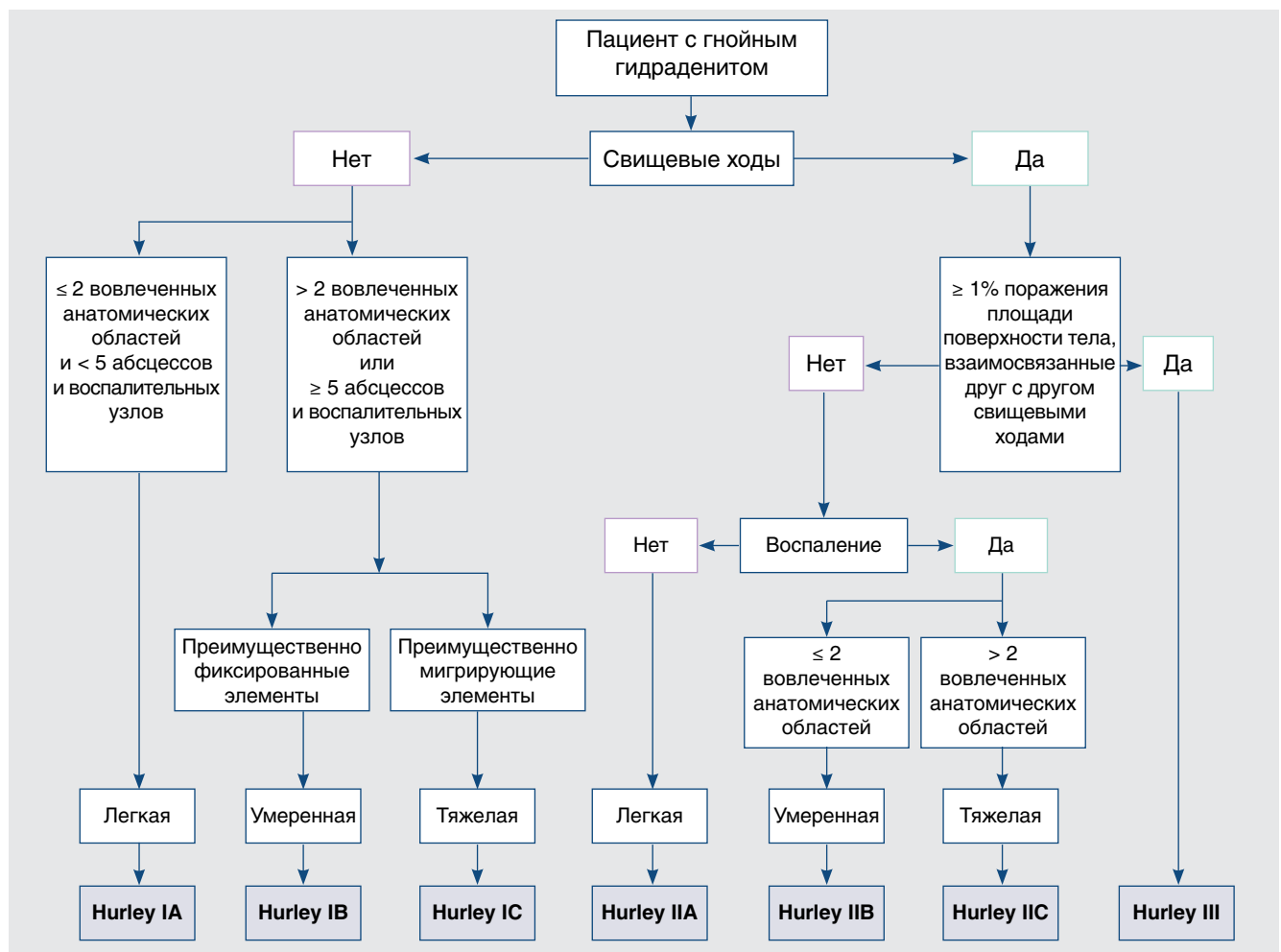


Рис. 2. Модифицированная шкала стадирования по Hurley (mHSS)
Fig. 2. Modified Hidradenitis Suppurativa Score (mHSS)

Оценка качества жизни у больных гнойным гидраденитом

Особое внимание уделяется качеству жизни и его оценке у пациентов с ГГ. По сравнению с другими хроническими дерматозами, например псориазом, атопическим дерматитом, алопецией, акне, болезнью Хейли–Хейли и болезнью Дарье, у пациентов с ГГ наблюдается самое низкое качество жизни согласно стандартизованному опроснику DLQI (индекс качества жизни дерматологических пациентов). Значительное снижение качества жизни обусловлено несколькими причинами. В первую очередь это мучительная, изнуряющая боль, возникающая при каждом обострении ГГ. Отделяемый абсцессов и подкожных свищевых ходов имеет резкий, неприятный запах и мешает больным вести активную социальную жизнь. Локализация высыпаний на гениталиях, в промежности и перианальной области значительно или полностью ограничивает сексуальную жизнь пациентов. У больных ГГ значительно ограничена трудоспособность, при этом многие пациенты связывают свои профессиональные неудачи с заболеванием [42]. Таким

образом, частыми являются жалобы больных на боль, зуд, неприятный запах, нарушения сна, половой жизни и изменение психоэмоционального состояния [43].

Именно поэтому для ГГ было разработано значительное количество нозологически-специфических опросников, оценивающих влияние болезни на качество жизни. Основные шесть шкал представлены в табл. 8 [44].

Фенотипические классификации

Необходимость разработки фенотипической классификации обусловлена тем, что клиническая картина и ответ на лекарственную терапию пациентов с ГГ чрезвычайно гетерогенны. Классификация должна послужить основой для персонализированного подхода к лечению пациентов в рамках клинических исследований.

Первая фенотипическая классификация ГГ была представлена в 2013 г. F. Canoui-Poitrine и соавт. (табл. 9) [45].

С 2013 г. предпринимаются неоднократные попытки разработать классификации, учитывающие все

Таблица 8. Оценка качества жизни у пациентов с гнойным гидраденитом
Table 8. Quality of life assessment in hidradenitis suppurativa

Название (аббревиатура)	Количество шкал	Период оценки	Подсчет баллов
Качество жизни при гнойном гидрадените (HS-QoL)	7 субшкал: физическое состояние, симптомы гнойного гидраденита, сексуальная сфера, эмоциональное состояние, социальный статус, профессиональные последствия и социальная поддержка	Последние 6 месяцев	Пятибалльная шкала от 1 до 5 (от «никогда» до «всегда»)
«Бремя» болезни гнойного гидраденита (HSBOD)	5 доменов: симптомы и чувства, повседневная деятельность, досуг, работа/учеба и личные отношения	Две части с разным периодом оценки: за последние 4 недели и за весь период болезни	Визуальная аналоговая шкала от 0 до 10
Качество жизни пациентов с гнойным гидраденитом (HiSQoL)	3 субшкалы: симптомы, активность и адаптация, психосоциальные аспекты	Последняя неделя	Пятибалльная шкала от 0 до 4 (от полного отсутствия до крайней степени)
Качество жизни пациентов с гнойным гидраденитом-24 (HSQoL-24)	6 доменов: психосоциальный, экономический, профессиональный, отношенческий, личный и клинический	Последние 4 недели	Пятибалльная шкала от 0 до 4 (от «никогда» до «всегда»)
HIDRAdisk	Одномерная	Период не определен	Визуальная аналоговая шкала от 0 до 10
Оценка последствий гнойного гидраденита (HSIA)	Одномерная	Последняя неделя	Пункты 1–16 оцениваются по шкале от 0 до 10 (от отсутствия до экстремального влияния), пункты 17 и 18 не учитываются в общей сумме баллов

Таблица 9. Фенотипическая классификация гнойного гидраденита [15]
Table 9. Hidradenitis suppurativa phenotypes [15]

Тип	Процентное соотношение	Локализация	Морфологические элементы
Аксиллярно-маммарный	48	Грудь и подмышечные области	Гипертрофические рубцы
Фолликулярный	26	Грудь, подмышечные области, уши, грудь, спина и нижние конечности	Эпидермальные кисты, эпителиальный копчиковый ход, комедоны, тяжелые акне
Ягодичный	26	Поражение ягодич	Фолликулярные папулы и фолликулит

потребности врачей-клиницистов и исследователей, однако ни одна из них не получила всеобщего признания. Сводные данные по всем имеющимся в настоящий момент публикациям представлены в табл. 10 [46–53].

Предпринимаются попытки разработать классификации ГГ на основании генотипо-эндотипо-фенотипического анализа. A. González-Manso и соавт. (2021) представили подобную работу на базе двухэтапного кластерного анализа. Основные результаты приведены в табл. 11 [50]. Данная классификация не учитывает

синдромальные варианты ГГ в рамках аутовоспалительных синдромов.

Важная задача классификации — выявление группы пациентов с агрессивным течением заболевания, в первую очередь кандидатов для получения генно-инженерной биологической терапии, так как именно эта группа получит наилучший эффект подобной тактики лечения. Работу, учитывающую эти потребности, представили A. Martorell и соавт. во время ежегодной конференции Европейского фонда ГГ в 2023 г.,

Таблица 10. Фенотипические классификации гнойного гидраденита
Table 10. Hidradenitis suppurativa phenotypes

Название классификации по автору	Год	Фенотипическая схема классификации
F. Canoui-Poitrine et al.	2013	Аксиллярно-маммарный. Фолликулярный. Ягодичный
H.H. Van der Zee and G.B.E. Jemec	2015	Привычный тип. Вариант по типу рубцующегося фолликулита. Вариант по типу фрикционного фурункулеза. Синдромальный тип. Конглобатный тип. Эктопический тип
H. Naasan, A. Affleck	2015	Типичный. Атипичный
J.W. Frew et al.	2019	Типичный. Атипичный (рубцующийся фолликулярный подтип). Атипичный (конглобатный подтип). Синдромальный
A. Martorell et al.	2020	Воспалительный подтип. Фолликулярный подтип
A. González-Manso et al.	2021	Кластер 1 (C1) — фолликулярный. Кластер 2 (C2) — воспалительный
S. Cazzaniga et al.	2021	Аксиллярно-маммарно-паховый (LC1). Аксиллярно-ягодично-паховый (LC2). Аксиллярно-паховый (LC3)
L. Thorlacius et al.	2022	«Нижний» тип. «Верхний» тип
K. Dudink et al.	2022	Привычный тип. Вариант по типу рубцующегося фолликулита. Вариант по типу фрикционного фурункулеза. Конглобатный тип

Таблица 11. Классификация двух эндотипов гнойного гидраденита на основании двухэтапного кластерного анализа [50]
Table 11. Classification in two endotypes of hidradenitis suppurativa with two-step cluster analysis [50]

Критерий сравнения	Кластер 1 (C1) — фолликулярный	Кластер 2 (C2) — воспалительный
Преимущественная локализация высыпаний	Задние части тела	Передние части тела
Преобладающие морфологические элементы	Воспалительные узлы	Абсцессы и подкожные свищевые ходы
Эпителиальный копчиковый ход	Есть в анамнезе	Нет
Масса тела пациента	Нормальная	Ожирение
Возраст манифестации	Раннее начало	Позднее начало
Значения интерлейкинов	Повышение ИЛ-10	Повышение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17
Мутации в гене гамма-секретазы	Обнаружены	Не обнаружены

Таблица 12. Модифицированная фенотипическая классификация A. Martorell и соавт. (12-я ежегодная конференция Европейского фонда гнойного гидраденита, 2023)
Table 12. Modified phenotypic classification of A. Martorell et al. (12th conference of the European Hidradenitis Suppurativa Foundation e. V. 2023)

Фолликулярный фенотип	Смешанный фенотип	Воспалительный фенотип
Женщины : мужчины (3 : 1)	Женщины : мужчины (2 : 1)	Женщины : мужчины (1 : 2)
Отягощенный семейный анамнез по гнойному гидрадениту	Отягощенный семейный анамнез по гнойному гидрадениту	Не отягощенный или минимально отягощенный анамнез по гнойному гидрадениту
Раннее начало (14–18 лет)	Раннее начало (14–18 лет)	Позднее начало (18–25 лет или старше 35), редкие инфантильные кейсы с началом в 8–12 лет
Типичные зоны поражения (подмышечные области / бедра)	Типичные зоны поражения (подмышечные области / бедра)	Типичные зоны поражения (паховые и подмышечные области, ягодицы)
Присутствие фолликулита и/или комедонов	Присутствие фолликулита и/или комедонов	Фолликулиты, комедоны, эпидермальные кисты и узлы немногочисленные
Основной морфологический элемент — узел	Основной морфологический элемент — абсцесс	Основные морфологические элементы — абсцессы, распространенные подкожные свищевые ходы с выраженным фиброзом
Индивидуальная предрасположенность к формированию эпидермальных кист	Индивидуальная предрасположенность к формированию эпидермальных кист	Явной предрасположенности к формированию эпидермальных кист нет
Встречается поствоспалительная пигментация	Встречается поствоспалительная пигментация	Тенденция к образованию сливных рубцовых и воспалительных бляшек
Абсцессы и подкожные свищевые ходы редкие, последние — мелкие и не сообщающиеся друг с другом	Абсцессы и подкожные свищевые ходы не редкие, последние — мелкие и не сообщающиеся друг с другом	Выявляются подкожные и межфасциальные пенетрирующие свищевые ходы
Непрогрессирующее течение	Умеренное прогрессирующее течение	Агрессивное прогрессирующее течение

модифицировав свою классификацию 2020 г. По результатам проспективного исследования с минимальным пятилетним периодом наблюдения среди 124 пациентов с фолликулярным фенотипом (по классификации 2020 г.) выявлено 24 пациента с более агрессивным течением, впоследствии выделенных в отдельный фенотип (табл. 12). Подход к лечению такой категории пациентов должен отличаться от стандартного и требует более ранней и активной противовоспалительной терапии.

Заключение

Таким образом, одной из актуальных проблем дерматологии является ГГ — воспалительное заболевание,

характеризующееся рецидивирующими глубоко расположенными узлами, абсцессами, подкожными свищевыми ходами и рубцами в подмышечных впадинах, паховой области, субмаммарных складках и перианальной области и тяжело поддающееся терапии. Заболевание приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. В настоящее время нерешенными остаются многие вопросы в отношении этого заболевания: путаница в терминологии, отсутствие четких и максимально объективных оценочных критериев тяжести процесса, значительная степень неопределенности в международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГГ, а также отсутствие отечественных клинических рекомендаций. ■

Литература/References

- Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1045–1058. doi: 10.1016/J.JAAD.2019.08.090
- Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguet V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):917–924. doi: 10.1111/BJD.16101
- Delany E, Gormley G, Hughes R, McCarthy S, Kirthy S, Markham T, et al. A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):467–473. doi: 10.1111/JDV.14686
- Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5Suppl 1):S4–7. doi: 10.1016/J.JAAD.2015.07.052
- Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2017;318(20):2019–2032. doi: 10.1001/jama.2017.16691
- Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017;153(8):760–764. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0201
- Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis

- suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):819. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.042
8. Palmer RA, Keeffe M. Early-onset hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(6):501–503. doi: 10.1046/J.1365-2230.2001.00876.X
9. Ingram JR. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):23–28. doi: 10.1016/j.det.2015.07.002
10. Jemec GBE, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(2Pt1):191–194. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90321-7
11. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):596–601. doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.020
12. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(10):1784–1790. doi: 10.1111/jdv.15071
13. Calao M, Wilson JL, Spelman L, Billot L, Rubel D, Watts AD, et al. Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200683. doi: 10.1371/journal.pone.0200683
14. Бурова С.А., Бородулина К.С. Гнойный гидраденит: вопросы патогенеза, оценочные шкалы, лечение (часть 2). Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(3):265–269. [Burova SA, Borodulina KS. Hidradenitis suppurativa: issues of pathogenesis, rating scales, treatment. Overview (part 2). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2019;18(3):265–269. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201918031265
15. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol.* 2018;9:2965. doi: 10.3389/fimmu.2018.02965
16. Hessam S, Sand M, Skrygan M, Gambichler T, Bechara FG. Inflammation induced changes in the expression levels of components of the microRNA maturation machinery Drosha, Dicer, Drosha co-factor DGRC8 and Exportin-5 in inflammatory lesions of hidradenitis suppurativa patients. *J Dermatol Sci.* 2016;82(3):166–174. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.02.009
17. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, Surenaud M, Jean-Louis F, Tisserand P, et al. Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2016;136(9):1768–1780. doi: 10.1016/j.jid.2016.04.036
18. Janse IC, Blok JL, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Hidradenitis suppurativa: a disease of infundibular epidermis rather than pilosebaceous units? *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1659–1661. doi: 10.1111/bjd.14992
19. Jenei A, Dajnoki Z, Medgyesi B, Gáspár K, Béke G, Kinyó Á, et al. Apocrine Gland–Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2019;139(4):964–968. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.020
20. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, Lilje B, Bay L, Riis PT, et al. The Follicular Skin Microbiome in Patients with Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatology.* 2017;153(9):897–905. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0904
21. Schrader AMR, Deckers IE, Van Der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(3):460–467. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.001
22. Genovese G, Moltrasio C, Garcovich S, Marzano A V. PAPA spectrum disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(5):542–550. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06629-8
23. Moltrasio C, Tricarico PM, Romagnuolo M, Marzano AV, Crovella S. Hidradenitis Suppurativa: A Perspective on Genetic Factors Involved in the Disease. *Biomedicines.* 2022;10(8):2039. doi: 10.3390/biomedicines10082039
24. Constantinou CA, Fragoulis GE, Nikiphorou E. Hidradenitis suppurativa: infection, autoimmunity, or both? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19895488. doi: 10.1177/1759720X19895488
25. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, Chandran NS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Fabbrocini G, et al. What causes hidradenitis suppurativa? — 15 years after. *Exp Dermatol.* 2020;29(12):1154–1170. doi: 10.1111/exd.14214
26. Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, Coignard-Biehler H, Duchatelet S, Delage M, et al. The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):282–291. doi: 10.1093/cid/cix285
27. Naik HB, Jo JH, Paul M, Kong HH. Skin microbiota perturbations are distinct and disease severity-dependent in hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2020;140(4):922–925.e3. doi: 10.1016/j.jid.2019.08.445
28. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais JP, Delage M, Guet-Revillet H, Poirée S, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):513–520. doi: 10.1093/jac/dkv361
29. Delage M, Jais JP, Lam T, Guet-Revillet H, Ungeheuer MN, Consigny PH, et al. Rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy for severe Hurley stage 1 hidradenitis suppurativa: prospective short-term trial and 1-year follow-up in 28 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):94–100. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.007
30. Hurley HJ. Axillary Hyperhidrosis, Apocrine Bromhidrosis, Hidradenitis Suppurativa, and Familial Benign Pemphigus: Surgical Approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH. (eds). *Roeningk & Roeningk's Dermatologic Surgery: Principles and Practice.* 1st ed. N.Y.: Marcel Dekker, Inc.; 1989. P. 717–743.
31. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):831–839. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09198.x
32. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(2):205–217. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.050
33. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):846–855. doi: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004
34. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1401–1409. doi: 10.1111/bjd.15748
35. Chiricozzi A, Faleri S, Franceschini C, Caro RDC, Chimenti S, Bianchi L. AISI: A New Disease Severity Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa. *Wounds.* 2015;27(10):258–264.
36. Goldfarb N, Ingram JR, Jemec GBE, Naik HB, Piguet V, Hyde MJ, et al. Hidradenitis Suppurativa Area and Severity Index (HASI): a pilot study to develop a novel instrument to measure the physical signs of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):240–242. doi: 10.1111/bjd.18335
37. Hessam S, Scholl L, Sand M, Schmitz L, Reitenbach S, Bechara FG. A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):330–335. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5890
38. Kirby JS, Butt M, King T. Severity and area score for hidradenitis (SASH): A novel outcome measurement for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;182(4):940–948. doi: 10.1111/bjd.18244
39. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* 2010;49(8):950–955. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04545.x
40. Daoud M, Suppa M, Benhadou F, Daxhelet M, Njimi H, White J, et al. Overview and comparison of the clinical scores in hidradenitis suppurativa: A real-life clinical data. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1145152. doi: 10.3389/fmed.2023.1145152
41. Horváth B, Janse IC, Blok JL, Driessen RJB, Boer J, Mekkes JR, et al. Hurley Staging Refined: A Proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(3):412–413. doi: 10.2340/00015555-2513

42. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepletowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):706–708.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.021

43. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):50–61. doi: 10.1111/jdv.16677

44. Chernyshov PV, Finlay AY, Tomas-Aragones L, Poot F, Sampogna F, Marron SE, et al. Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa: An Update. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):6131. doi: 10.3390/ijerph18116131

45. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1506–1511. doi: 10.1038/jid.2012.472

46. Van Der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5Suppl 1):S23–6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.047

47. Naasan H, Affleck A. Atypical hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(8):891–893. doi: 10.1111/ced.12655

48. Frew JW, Hawkes JE, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG. Inter-rater reliability of phenotypes and exploratory genotype-

phenotype analysis in inherited hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):566–571. doi: 10.1111/bjd.17695

49. Martorell A, Jfri A, Koster SBL, Gomez-Palencia P, Solera M, Alfaro-Rubio A, et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1309–1318. doi: 10.1111/jdv.16183

50. González-Manso A, Agut-Busquet E, Romani J, Vilarrasa E, Bittencourt F, Mensa A, et al. Hidradenitis Suppurativa: Proposal of Classification in Two Endotypes with Two-Step Cluster Analysis. *Dermatology.* 2021;237(3):365–371. doi: 10.1159/000511045

51. Cazzaniga S, Pezzolo E, Bettoli V, Abeni D, Marzano AV, Patrizi A, et al. Characterization of Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: A Multidimensional Latent Class Analysis of the National Italian Registry IRHIS. *J Invest Dermatol.* 2021;141(5):1236–1242.e1. doi: 10.1016/j.jid.2020.08.032

52. Thorlacius L, Riis PT, List EK, Christensen R, Jemec GBE. Subclassification of Hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Arch Dermatol Res.* 2022;314(2):207–212. doi: 10.1007/s00403-020-02149-z

53. Dudink K, Aarts P, Ardon CB, Vossen ARJV, Koster SBL, Van Den Bosch JF, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Hidradenitis Suppurativa Phenotypes in a Large Dutch Cohort. *Dermatology.* 2022;238(3):600–602. doi: 10.1159/000518965

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция, дизайн и редактирование статьи — О.Ю. Олисова; редактирование — Е.В. Соколовский, В.П. Хайрутдинов, Е.А. Аравийская, А.В. Самцов; сбор и обработка материала — М.М. Кохан, М.Р. Рахматулина, С.А. Бурова; написание текста — Л.П. Котрехова, А.С. Пирогова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. The concept, design and editing of the article — Olga Yu. Olisova; editing — Evgeny V. Sokolovsky, Vladislav R. Khairutdinov, Elena R. Araviyskaya, Aleksey V. Samtsov; collection and processing of the material — Muza M. Kohan, Margarita R. Rakhmatulina, Sofia A. Burova; writing of the text — Lubov P. Kotrekhova, Anna S. Pirogova.

Информация об авторах

***Пирогова Анна Сергеевна** — аспирант; адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубечья, д. 8, стр. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-1321>; eLibrary SPIN: 1419-2147; e-mail: annese@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: olisovaolga@mail.ru

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

Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru

Кохан Муза Михайловна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>; eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.ru

Рахматулина Маргарита Рафиковна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Бурова София Алексеевна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0017-621X>; eLibrary SPIN: 5420-5508; e-mail: doctorburova@mail.ru

Котрехова Любовь Павловна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2995-4249>; eLibrary SPIN: 6628-1260; e-mail: zurupalubov@inbox.ru

Аравийская Елена Роальдовна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@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

Information about the authors

***Anna S. Pirogova** — MD, Graduate Student; address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-1321>; eLibrary SPIN: 1419-2147; e-mail: annese@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: olisovaolga@mail.ru

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

Vladislav R. Khairutdinov — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru

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

Margarita R. Rakhmatulina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Sofia A. Burova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0017-621X>; eLibrary SPIN: 5420-5508; e-mail: doctorburova@mail.ru

Lubov P. Kotrekhova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2995-4249>; eLibrary SPIN: 6628-1260; e-mail: zurupalubov@inbox.ru

Elena R. Araviyskaya — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru

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

Статья поступила в редакцию: 14.09.2023

Принята к публикации: 09.04.2024

Опубликована онлайн: 23.04.2024

Submitted: 14.09.2023

Accepted: 09.04.2024

Published online: 23.04.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv1403>

Профиль метилирования ДНК и экспрессия гена филагрина в крови у пациентов с атопическим дерматитом: исследование «случай–контроль»

© Антонова С.Б.^{1,2*}, Уфимцева М.А.^{1,2}, Макеев О.Г.^{1,3}, Десятова М.А.¹, Мильникова Е.С.^{1,2}, Николаева К.И.^{1,2}, Ефимова М.С.¹

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Свердловский областной кожно-венерологический диспансер, Екатеринбург, Россия

³Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

Обоснование. Атопический дерматит (АД) — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи, которое поражает до 20,0% детей и 2,0–8,0% взрослых по всему миру.

У пациентов с АД обычно наблюдаются сухость кожи и зуд, они подвержены более высокому риску развития астмы, а также аллергического ринита. Особенности клинического течения АД связаны как с взаимодействием генов, так и с влиянием факторов окружающей среды. Понять наиболее вероятные механизмы, с помощью которых факторы окружающей среды влияют на экспрессию генов и способствуют развитию АД, можно с помощью изучения эпигенетических механизмов.

Цель исследования — проведение комплексного молекулярно-генетического анализа (оценка уровня глобального метилирования ДНК и экспрессии гена филагрина (*FLG*) у пациентов с АД среднетяжелого и тяжелого течения.

Методы. Исследование «случай–контроль», проведенное в период с января по июнь 2022 г., включало 32 пациента с АД и 6 здоровых добровольцев. Произведена оценка уровня глобального метилирования ДНК в крови пациентов с АД и здоровых лиц. Методом полимеразной цепной реакции в лейкоцитарной фракции крови был определен уровень экспрессии гена *FLG*. В ходе ПЦР применялся трехэтапный цикл. Для определения уровня экспрессии гена *FLG* выделяли тотальную РНК с последующей реакцией обратной транскрипции, амплификации и детекции.

Результаты. Установлено, что у пациентов с АД наблюдается гиперметилирование генома, в 2,3 раза превышающее метилирование пациентов группы контроля ($p = 0,003$), также установлено, что уровень экспрессии гена *FLG* (экзон 3, позиция 7–8, и экзон 1) в лейкоцитарной фракции крови у пациентов с АД статистически значимо не отличается от контрольной группы ($p = 0,41$).

Заключение. Установлено, что эпигеном больных АД отличается от эпигенома здоровых лиц. Изучение патогенетических механизмов является основой для разработки новых методов таргетной терапии данного социально значимого дерматоза.

Ключевые слова: атопический дерматит; эпигеном; метилирование ДНК; экспрессия гена

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование проведено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) Минздрава России в рамках выполнения государственного задания 2021–2023 гг., регистрационный номер 121032400217-9 от 24.03.2021.

Для цитирования: Антонова С.Б., Уфимцева М.А., Макеев О.Г., Десятова М.А., Мильникова Е.С., Николаева К.И., Ефимова М.С. Профиль метилирования ДНК и экспрессия гена филагрина в крови у пациентов с атопическим дерматитом: исследование «случай–контроль». Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):31–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1403>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1403>

DNA methylation profile and expression of the phylagrin gene in patients with atopic dermatitis: case-control study

© Svetlana B. Antonova^{1,2*}, Marina A. Ufimtseva^{1,2}, Oleg G. Makeev^{1,3}, Maria A. Desyatova¹, Ekaterina S. Mylnikova^{1,2}, Kristina I. Nikolaeva^{1,2}, Maria S. Efimova¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Sverdlovsky Regional Skin and Venereological Dispensary, Yekaterinburg, Russia

³Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia

Background. Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory skin diseases, affecting up to 20.0% of children and 2.0–8.0% of adults worldwide. Patients with atopic dermatitis usually have dry skin and itching, they are at higher risk of developing asthma, as well as allergic rhinitis. Features of the clinical course of AD are associated with both interaction of genes and influence of environmental factors. Studying epigenetic mechanisms could provide understanding of the most likely mechanisms by which environmental factors influence gene expression and contribute to the development of AD. The aim of the study is to conduct a comprehensive molecular genetic analysis (assessment of the level of global DNA methylation and expression of the filaggrin gene (*FLG*) in patients with moderate to severe AD. Material and methods: The case-control study was conducted from January 2022, through June 2022. A total of 32 patients with AD and 6 healthy volunteers were recruited. The level of global DNA methylation in the blood of patients with AD and healthy individuals was assessed. The *FLG* expression was measured by polymerase chain reaction in the leukocyte fraction of blood. A three-stage cycle is used during PCR. To determine the expression level of the *FLG* gene, total RNA was isolated, followed by a reverse transcription, amplification, and detection reaction.

Results. A hypermethylation of the genome in patients with AD is 2.3 times higher than the methylation of genome in controls ($p = 0.003$), it was also found that the expression level of the *FLG* gene (exon 3, position 7–8, and exon 1) in the leukocyte fraction of blood in patients with AD did not significantly differ from the control group ($p = 0.41$).

Conclusion. The current study found that the epigenome of AD patients differs from healthy individuals. The study of pathogenetic mechanisms is the basis for the development of new methods of targeted therapy for this socially significant dermatosis.

Keywords: atopic dermatitis; epigenomics; DNA methylation; gene expression

Conflict of interest: authors confirm that there is no conflict of interest that needs to be reported.

Funding source: the study was conducted with the financial support (financial support) of the Ministry of Health of the Russian Federation as part of the implementation of the state task 2021–2023, registration number 121032400217-9 dated 03.24.2021.

For citation: Antonova SB, Ufimtseva MA, Makeev OG, Desyatova MA, Mylnikova ES, Nikolaeva KI, Efimova MS. DNA methylation profile and expression of the phylagrin gene in patients with atopic dermatitis: case-control study. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(2):31–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1403>



Обоснование

Атопический дерматит (АД) — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи, которое поражает до 20,0% детей и 2,0–8,0% взрослых по всему миру. В промышленно развитых странах в течение последних трех десятилетий распространенность АД возросла в 3 раза [1–3].

Данный дерматоз обычно дебютирует на первом году жизни — в 50,0% случаев в течение первых 6 месяцев, у части пациентов проходит спонтанно, у некоторых сохраняется во взрослом возрасте и приобретает тяжелое течение. Спонтанная ремиссия наступает у 70% пациентов после года, у остальных ремиссия наблюдается в первые 5 лет жизни. У 40–70% детей, имевших АД в младенческом возрасте, спонтанная ремиссия наступает до 12 лет. У некоторых пациентов после многолетней длительной ремиссии наблюдаются рецидивы заболевания во взрослом периоде. Кроме того, растет число пациентов с поздним дебютом АД [4].

Выделяют следующие типы АД: экзогенный (extrinsic) и эндогенный (intrinsic) [5]. Экзогенный, или аллергический АД характеризуется высокими уровнями общего IgE в сыворотке и наличием специфических IgE к аллергенам окружающей среды и пищевым аллергенам, тогда как эндогенный, или неаллергический, АД демонстрирует нормальные значения общего IgE и отсутствие специфических IgE. Экзогенный АД является классическим типом с высокой распространенностью, частота эндогенного АД составляет примерно 20,0% с преобладанием у лиц женского пола [5]. Однако, согласно исследованию С. Flohret и соавт. (2011), частота атопии у пациентов с АД варьирует от 47,0 до 75,0% [6].

Для пациентов с диагнозом АД характерными симптомами являются сухая кожа, избыточная трансэпидермальная потеря воды, дисфункция эпидермального барьера с повышенной проницаемостью [7–9]. Кожа большинства пациентов с АД преимущественно колонизована золотистым стафилококком, что способствует развитию дерматоза [10]. АД — мультифакториальное заболевание с генетической составляющей [8, 9, 11]. Развитие воспалительной реакции в коже при АД происходит при участии Т-лимфоцитов с преобладанием Th2-иммунного ответа. Кроме Th2-клеток в воспалении с инфильтрацией в очагах поражения участвуют Th1-лимфоциты, а также другие линии Т-клеток, такие как Th17 и Th22, в отличие от псориаза, при котором преобладают Th1- и Th17-лимфоциты [12–15].

Существенную роль в патогенезе АД играет изменение в системе Т-регуляторных (Treg) клеток, для которых характерен фенотип CD4+CD25+. Данный фенотип контролируется фактором транскрипции FoxP3 [16].

При стимуляции Treg-клетки секретируют IL-10 с трансформирующим ростковым фактором роста β (TGFβ) или без него. Treg-клетки способны оказывать существенное действие на наивные Th0-клетки и на Th1- и Th2-лимфоциты, а также на тучные клетки, базофилы и эозинофилы, также через влияние на В-лимфоциты они могут подавлять продукцию IgE [17].

Особенности клинического течения АД связаны с взаимодействием неаллельных генов и факторов окружающей среды. Известно более 70 генов, ассоциированных с развитием АД [18], которые можно разделить на следующие группы:

- влияющие на функцию эпидермального барьера (например, ген филагрина (*FLG*));

- влияющие на врожденные иммунные механизмы (гены Th2-ответа: IL-4, IL-5, IL-13);
- влияющие на адаптивный иммунитет (ген тимусно-стромального лимфопоэтина TSLPR);
- кодирующие алармины, продуцируемые кератиноцитами (IL-25 и IL-33);
- регулирующие метилирование ДНК (ген *KIF3A*);
- регулирующие пути поступления витамина D (гены *CYP27A1*, *CYP2R1*, *VDR*) [18, 19].

Заслуживает внимания ген *OVOL1* (овоподобный репрессор транскрипции) — фактор транскрипции, который регулирует экспрессию филагрина (*FLG*). Интересно, что *FLG*, *OVOL1* и IL-13 являются наиболее значимыми генами в возникновении АД среди 31 восприимчивого локуса генов, о которых сообщалось в метаанализе полногеномных исследований [20].

Однако описанные выше генетические ассоциации характерны лишь для некоторых пациентов с АД, а также наблюдаются у здоровых лиц. Кроме того, существуют пациенты с мутацией в других генах, связанных с АД, с неидентифицируемой мутацией. Данная особенность заболевания только у части носителей мутации и возникновение у пациентов без мутации обусловлены эпигенетической регуляцией экспрессии генов и являются одним из факторов патогенеза АД, наряду с патогенными мутациями [18].

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что несколько факторов окружающей среды приводят к увеличению частоты развития АД. Наиболее распространенным примером является отсутствие контакта с бактериальными антигенами в детстве, известная гипотеза в этом направлении — «гигиеническая теория» [21, 22].

В наших клетках, помимо наследуемой информации в виде генома — генетического кода, зашифрованного последовательностью ДНК, существует нехромосомная наследственность, отвечающая за хранение, кодирование и передачу части наследственной информации. Нехромосомная наследственность реализуется с помощью особого класса наследственных единиц — эпигеномов. Эпигеном — это «второй код», высший механизм, контролирующий экспрессию «первого кода». В ядре ДНК обернута вокруг нуклеосом, построенных из щелочных белков, гистонов (H1, H2A, H2B, H3, H4), которые вместе формируют структуру хроматина [7, 8, 11].

Термин «эпигеном» объединяет модификации хроматина, такие как ковалентные модификации гистоновых белков или метилирование ДНК, а также некодирующую РНК-зависимую регуляцию. Эпигеном может влиять на ДНК и гистоновые белки и, следовательно, регулировать экспрессию генов в геноме. Следует подчеркнуть, что эпигенетические изменения не модифицируют сам генетический код, т.е. последовательность ДНК. Однако модификации структуры хроматина могут приводить к активации или ингибированию процесса транскрипции определенных генов и, следовательно, процессу трансляции новой мРНК в полипептидную цепь [18].

Завершение расшифровки генома человека в конце XX в. позволило понять зашифрованный код, начаты исследования эпигенома человека [23].

Идентифицировано большое количество механизмов, с помощью которых эпигенетические изменения могут регулировать экспрессию генов, в частности:

1) посттрансляционные изменения гистоновых белков, такие как ацетилирование, фосфорилирование, метилирование, убиквитинирование, сумоилирование, влияющие на архитектуру хроматина, а также на его плотность и доступность для ферментных комплексов. Ацетилирование гистонов приводит к тому, что хроматин становится более плотно упакованным, что блокирует транскрипцию, тогда как деацетилирование ослабляет структуру хроматина, активируя транскрипцию гена в этом регионе [9, 11, 21, 24];

2) метилирование, гидроксиметилирование или деметилирование цитозина в последовательностях регуляторных генов (промотор или энхансер) изменяют транскрипцию гена. Основания ДНК цитозин и гуанин при нахождении рядом друг с другом могут осуществлять сайленсинг отдельных генов в результате добавления метильной группы к молекуле ДНК, что приводит к их инактивации и предотвращению транскрипции. Напротив, деметилирование промотора запускает процесс транскрипции и индуцирует экспрессию определенного гена [9, 11, 21, 24];

3) некодирующие РНК, включая микро-РНК, малые интерферирующие РНК (ми-РНК), круговые РНК (цирк-РНК), длинные некодирующие РНК (днк-РНК) и Рivi-взаимодействующие РНК (пи-РНК), также представляют собой важный сигнальный и регуляторный инструмент. Это влияет на процесс транскрипции, а также может изменять экспрессию генов на посттранскрипционных уровнях [9, 11, 21, 24].

Исследованиями было продемонстрировано, что метилирование ДНК играет важную роль в регуляции экспрессии генов. Гипо- и гиперметилирование через геном способствует изменению в экспрессии генов [25, 26]. Таким образом, определение статуса метилирования ДНК является важным инструментом в эпигенетических исследованиях. Предположительно у пациентов с АД наблюдается изменение уровня метилирования участков промоторов генов [27].

Цель исследования — комплексный молекулярно-генетический анализ, включающий оценку уровня глобального метилирования ДНК и экспрессии гена филагрина (*FLG*) у пациентов с АД среднетяжелого и тяжелого течения.

Методы

Дизайн исследования

В исследовании «случай–контроль» в период с января по июнь 2022 г. приняли участие 32 больных с АД обоих полов. Все пациенты были разделены на две группы по возрастному критерию: 10 пациентов — в возрасте от 7 до 17 лет; 22 больных — в возрасте от 18 до 57 лет. Для определения степени тяжести для каждого пациента высчитывался индекс SCORAD (<http://www.atopic.ru/phase/index.htm>). Индекс тяжести SCORAD соответствовал среднетяжелой (SCORAD 25–50) и тяжелой (SCORAD \geq 50) степени у 24 и 8 пациентов соответственно. В группу контроля было включено 6 здоровых добровольцев, соответствующих больным основной группы по возрасту и полу.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов:

- возраст от 7 до 60 лет;
- подтвержденный диагноз АД в соответствии с общепринятыми международными критериями;

- информированное согласие пациента или законного представителя (в отношении несовершеннолетнего, не достигшего возраста, установленного ч. 2 ст. 54 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») на проведение исследования, диагностических мероприятий;
- отсутствие системной и наружной терапии АД за 10 дней до взятия биообразцов крови.

Критерии исключения:

- возраст пациента менее 7 или более 60 лет;
- наличие ВИЧ-инфекции, гепатита В, С, сифилиса, онкологических заболеваний (в том числе в анамнезе);
- беременность, обострение хронической соматической патологии;
- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ СО СОКВД), г. Екатеринбург.

Продолжительность исследования

В статье представлены результаты первого этапа исследования, полученные за первое полугодие 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

От пациентов было произведено взятие биоматериала в виде образцов цельной крови (собраны в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой). Далее полученный материал использовали для проведения исследований. Комплекс исследований проведен на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Уральского государственного медицинского университета.

Определение общего IgE

Количественное определение общего IgE в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Labodia–Хема (Швейцария–Россия).

Анализ уровня метилирования

В исследовании применяли лейкоцитарную фракцию крови. Выделение лейкоцитарной фракции из крови у пациентов с АД и здоровых добровольцев проводили с помощью метода седиментации в градиенте плотности фикоколл-урографина. В центрифужную пробирку на 2 мл раствора фикоколл-урографина ($\rho = 1,077$ г/мл) насливали 2 мл разведенной в физиологическом растворе крови без плазмы. Центрифугировали в течение 15 мин при 5000 об/мин. Слой лейкоцитов осторожно собирали по всей площади сечения пробирки, переносили в чистую, сухую центрифужную пробирку и разводили физиологическим раствором. Содержимое пробирки центрифугировали 10 мин при 4500 об/мин. Концентрированный осадок собирали и переносили в чистую пробирку типа Эппендорф и замораживали при -85 °С.

Геномную ДНК выделяли при помощи набора QIAamp DNA BloodKit (Qiagen, UK) из лейкоцитарной

фракции крови пациентов в соответствии с инструкцией производителя. Клетки лизировали в растворе, содержащем хаотропную соль, для обеспечения денагурации, а этанол использовали для осаждения ДНК, когда лизат пропускали через кварцевую мембрану. Затем ДНК элюировали раствором Трис-ЭДТА (10 мМ Трис-НСI; 0,5 мМ ЭДТА; рН 9,0) и определяли концентрацию ДНК спектрометрически (260 нм) при помощи Ultraspec 1100 pro, Amersham Biosciences. Уравнение (OD₂₆₀ × 100 (коэффициент разбавления) × 50 мкг/мл) использовали для определения концентрации ДНК. Гель-электрофорез проводили на 1% агарозном геле для подтверждения целостности элюированной ДНК.

Метилированную ДНК количественно определяли из геномной ДНК с использованием набора Imprint® Methylated DNA Quantification Kit (MDQ1, Sigma, Ирландия) по протоколу, рекомендованному производителем. Геномную ДНК связывали с лунками, с последующим использованием антител к 5-метилцитозину для связывания метилированной ДНК, а антитела для вторичной детекции применяли для формирования колориметрического изменения, которое количественно определяет уровень метилированной ДНК. Каждый эксперимент проводили трехкратно. Результаты представлены в табл. 1 как среднее значение оптической плотности при поглощении 450 нм ± стандартное отклонение.

Анализ экспрессии гена FLG

Для определения уровня экспрессии гена *FLG* выделяли тотальную РНК при помощи Tri-Reagent (Sigma Aldrich, Германия) в соотношении 1:4, согласно инструкции производителя. Полученные сухие осадки РНК растворяли в 10 мкл Rnase free water (Quiagen, США), после чего проводили реакцию обратной транскрипции при 37 °С в течение 60 мин с использованием Random гексамеров в 10 мкл смеси, состоящей из 4 мкл 5х буфера для обратной транскрипции (Promega, США), 2,5 мкл 10 мМ dNTP, 1 мкл 100 пМ/мкл рандомизированного праймера, 1 мкл MMLV обратной транскриптазы (Promega), 0,5 мкл Rnasin (Promega) и 1 мкл ddH₂O. Для проведения реакций ПЦР–РВ использовали 2,5 мкл кДНК в расчете на одну реакцию.

Реакции по определению экспрессии гена *FLG* проводили в моноплексном формате на приборе Roche LightCycler 96 (Roche Diagnostics, Германия) с параметрами термоциклирования: 95 °С — 2 мин и далее 30 циклов: 95 °С — 15 с, 54 °С — 15 с с использованием мастер-микса (Promega), состоящего из 5х буфера 5 мкл, dNTP (10мМ) 2 мкл, Mg²⁺ (50 мМ) 1,75 мкл, каждого праймера (2,5 пМ/мкл) 3 мкл, зонда (5 пМ/мкл) 1 мкл, 7,75 мкл ddH₂O и Taq полимеразы 0,5 мкл и 1 мкл кДНК. Для определения экспрессии использовались праймеры к 3 экзону (прямой) Forward Sequence: GCTGAAGGAACCTCTGGAAAAGG, (обратный) Reverse Sequence: GTTGTGGTCTATATCCAAGTGATC с добавлением интеркалирующего зонда FAM при длине волны возбуждения 470 нм и эмиссией с длиной волны 514 нм. В качестве единиц измерения экспрессии генов применена копияность (число копий гена).

Для визуализации образцы амплифицировали на программируемом термостате «Терцик» с точным алгоритмом в объеме реакционной смеси, равном 50 μl, с использованием M-Mul-V Taq полимеразы. В ходе ПЦР применялся трехэтапный цикл. Детекцию продук-

Таблица 1. Показатели уровня метилирования группы пациентов с атопическим дерматитом и группы контроля
Table 1. Indicators of the methylation level of the group of patients with atopic dermatitis and the control group

Номер	Оптическая плотность	Уровень глобального метилирования
<i>Группа пациентов с атопическим дерматитом</i>		
1	1,175	97,5657254
2	1,169	96,9814995
3	1,097	89,9707887
4	1,47	126,290166
5	1,303	110,029211
6	1,262	106,037001
7	1,671	145,861733
8	1,56	135,053554
9	1,385	118,013632
10	1,1	90,2629017
11	1,083	88,6075949
12	0,965	77,1178189
13	1,186	68,6368062
14	0,97	77,6046738
15	1,136	93,7682571
16	0,994	79,9415774
17	1,129	93,0866602
18	1,147	94,8393379
19	1,151	95,2288218
20	0,985	79,0652386
21	0,884	69,2307692
22	1,184	98,4420643
23	1,102	90,4576436
24	0,965	77,1178189
25	0,769	58,0331061
26	0,821	63,0963973
27	1,078	88,12074
28	0,943	74,9756573
29	1,114	91,6260954
30	0,853	66,2122687
31	0,746	55,7935735
32	0,963	76,9230769
<i>Группа контроля</i>		
1(Н)	0,641	45,5696203
2(Н)	0,85	65,9201558
3(Н)	0,478	29,69815
4(Н)	0,571	38,7536514
5(Н)	0,674	48,7828627
6(Н)	0,878	68,6465433

тов амплификации производили методом вертикального агарозного гель-электрофореза в 1,5% геле. В лунки полученного геля помещали 10 µl амплификата. Электрофорез проводили в течение 180 мин при 60 В.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол заседания № 6 от 18 июня 2021 г.). Во время исследования соблюдались этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Лица, участвующие в исследовании, заполняли информированное согласие пациента или законного представителя в отношении несовершеннолетнего, не достигшего возраста, установленное ч. 2 ст. 54 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» на проведение исследования, диагностических и лечебных мероприятий. Каждый участник исследования получал информационный листок для пациентов, содержащий цель и структуру исследования.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проведен в программе RStudio (Version 1.1.419-2018 RStudio, Inc.). Нормальность распределения значений в группе определяли тестом Шапиро–Уилка. Гомогенность дисперсий оценивалась с помощью теста Бартлетта. Для определения статистически значимых различий количественных параметров двух групп использовался *T*-критерий Стьюдента, для попарного сравнения — ранговый критерий Манна–Уитни.

Результаты

В анализируемой выборке экзогенный (аллергический) тип АД установлен у 71,9% пациентов, эндогенный тип АД был определен у 28,1% исследуемых.

На рис. 1 представлены данные исследования уровня метилирования в виде диаграммы размаха (boxplot). В нашем исследовании у пациентов с АД наблюдается гиперметилирование генома, в 2,3 раза превышающее метилирование пациентов группы контроля ($p < 0,05$). Различия по *U*-критерию Манна–Уитни статистически значимы ($w = 7$; p -value = 0,00039).

Уровни экспрессии гена *FLG* у пациентов с АД и здоровых добровольцев представлены в табл. 2 и на рис. 2 в виде диаграммы размаха (box-plots). Как видно из представленных графиков, отмечается тенденция к снижению уровня экспрессии гена *FLG* (экзон 3, позиция 7–8, и экзон 1) в лейкоцитарной фракции крови в опытной группе (АД) по сравнению с контрольной. Однако различия по *U*-критерию Манна–Уитни статистически не значимы ($w = 75$; p -value = 0,4076). В нашем исследовании не удалось установить значимую степень корреляции между величиной экспрессии гена *FLG* и степенью тяжести заболевания.

Обсуждение

Известно, что эпигенетические механизмы могут регулировать экспрессию генов, одним из таких механизмов является метилирование. Любые отклонения от нормальных глобальных уровней метилирования ДНК наблюдаются при развитии опухолей, неврологических расстройствах, аутоиммунных (дискоидной красной волчанке), сердечно-сосудистых заболеваниях и старении [28, 29].

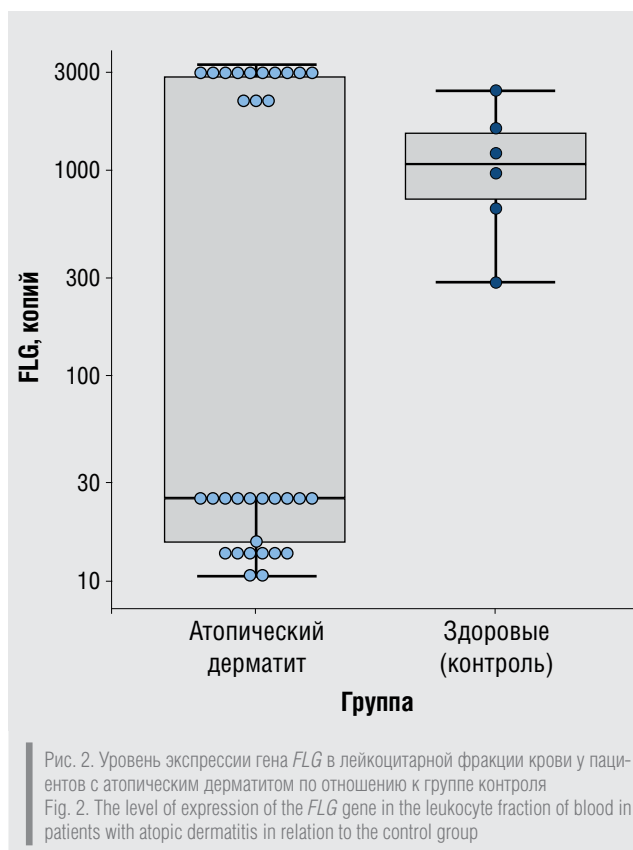
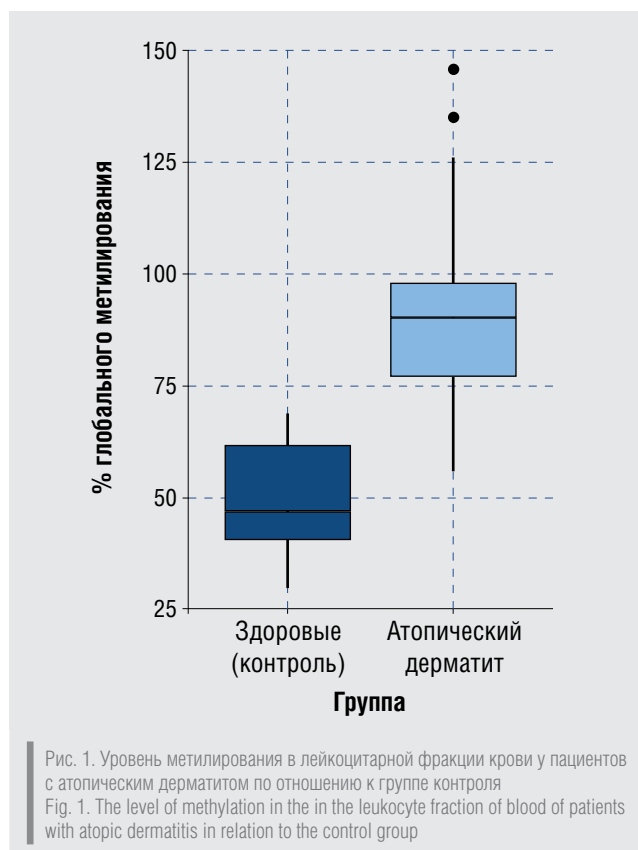


Таблица 2. Значения экспрессии гена филаггрина у группы пациентов с atopическим дерматитом и группы контроля
 Table 2. Values of the expression of the filaggrin gene in the group of patients with atopic dermatitis and the control group

Номер	Экспрессия гена <i>FLG</i> (копийность)
<i>Группа пациентов с atopическим дерматитом</i>	
1	12,8
2	25,3
3	13
4	25,3
5	25,3
6	25,3
7	25,3
8	2049,1
9	2806,45
10	11,2
11	15,6
12	14,3
13	2970,3
14	2300
15	3100,1
16	25,3
17	25,3
18	25,3
19	2760,5
20	13,9
21	14,8
22	3008,2
23	25,3
24	3111,4
25	25,3
26	14,5
27	3000,5
28	2985,5
29	2307,9
30	10,5
31	2890,9
32	3205,8
<i>Группа контроля</i>	
1(Н)	1600,5
2(Н)	2440,2
3(Н)	970
4(Н)	1209,3
5(Н)	654,5
6(Н)	285,3

В недавних исследованиях была подчеркнута потенциальная роль эпигенетических изменений и в развитии аллергических заболеваний [21]. Анализ литературы показал небольшое количество публикаций по метилированию при АД. J. Han и соавт. (2012) изучили уровень метилирования ДНК по всему геному наивных CD4+ Т-клеток у пациентов с псориазом, больных АД и у здоровых людей, используя метод ChIP-seq. Исследование подтвердило гиперметилирование при псориазе, неизменный уровень метилирования при АД по сравнению со здоровым контролем [25]. Однако позднее группа шведских ученых (N. Acevedo et al., 2020) сравнили уровни метилирования ДНК по всему геному и экспрессию микро-РНК в четырех популяциях лимфоцитов крови (CD4+, CD4+ CD45RA+ наивные, CD4+, CLA+ и CD8+) и выявили изменения метилирования ДНК. Десять гипометилированных и 25 гиперметилированных генов было обнаружено у пациентов с АД в CD4+ CLA+ Т-клетках по сравнению с группой контроля [30].

Е. Rodríguez и соавт. (2014) исследовали ДНК из цельной крови, Т-клеток, В-клеток, а также пораженного и неповрежденного эпидермиса у пациентов с АД и здоровых людей. В ходе исследования не были выявлены изменения уровня метилирования ДНК в цельной крови, Т- и В-лимфоцитах, но установлены различия в метилировании между эпидермисом очагов поражения у пациентов с АД и здоровым эпидермисом контрольной группы, что частично коррелировало с измененными уровнями транскриптов генов, преимущественно имеющих отношение к дифференцировке эпидермиса и врожденному иммунному ответу [27].

В другом зарубежном исследовании изучались различия в метилировании ДНК в цельной крови олигомеризации связывания нуклеотидов и генов рецепторов, содержащих пириновый домен (NLRP), которые по-разному экспрессировались при АД с ранним началом по сравнению с контрольной группой. Известно, что NLRP модулируют врожденный иммунный ответ, активируя активность транскрипционного фактора NF-κB. В этом исследовании авторы выявили снижение экспрессии NLRP2 у годовалых детей с АД по сравнению со здоровыми сверстниками. Полногеномное бисульфитное секвенирование образцов пуповинной крови, полученных от подгруппы этих пациентов при рождении, было проведено для определения изменений метилирования ДНК. NLRP2-гиперметилирование промотора было идентифицировано и коррелировало со сниженными уровнями экспрессии NLRP2 [31].

Группа российских исследователей под руководством проф. О.Ю. Олисовой (2020) провела исследование по изучению полногеномных профилей метилирования кожи пациентов с АД и здоровых людей. Это исследование «случай–контроль» включало 12 пациентов с АД и 6 здоровых добровольцев. Уровни метилирования ДНК в образцах кожи анализировали с использованием чипа Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip. В ходе исследования было обнаружено, что профиль метилирования кожи пациентов с АД значительно отличался от такового у здоровых людей. Дифференциальное метилирование ДНК наблюдалось для генов, участвующих в ряде связанных с АД процессов, включая регуляцию иммунного ответа, активацию лимфоцитов, пролиферацию клеток, апоптоз и дифференцировку эпидермиса [32].

Другой группой российских ученых (Е.П. Быстрицкая и др.) в 2022 г. проведено полногеномное исследование метилирования ДНК в образцах кожи. С использованием технологии секвенирования нового поколения и с помощью полимеразной цепной реакции в образцах кожи и мононуклеарных клетках крови был определен уровень экспрессии генов *TLR2*, *TLR9*, *IL-4*, *IL-13* у пациентов с АД. Было установлено повышение уровней экспрессии исследуемых генов в крови у пациентов с АД по отношению к группе сравнения, а также выявлены дифференциально метилированные участки, различающиеся у пациентов с АД и здоровых доноров [33].

Эпигенетические изменения играют важную роль в процессах дифференцировки субпопуляций Т-лимфоцитов, значимых в патогенезе АД. Эпигенетическая активация Th2-лимфоцитов, продуцирующих цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, в результате активации фактора транскрипции GATA3 происходит за счет деметилирования промоторов генов *IL-13*, *IL-4* и метилирования гистона H3 в этой области, а также увеличения уровня метилирования промотора гена *IFG* и снижения уровня ацетилирования гистона H3 в этой области гена.

Напротив, активация Th1-лимфоцитов требует метилирования CpG-островков в промоторах генов *IL-4*, *IL-13*, *IL-17A* и гена *RORC*, кодирующего фактора транскрипции, а также деметилирования *IFG* и *TBX21*, увеличения уровня ацетилирования и снижения уровня метилирования соответствующих гистонов H3 [33–35].

Деметилирование области в промоторном гене *FOXP3*, ацетилирование остатка H3 и метилирование, сопровождающееся гиперметилированием гена *RORC* и метилированием остатка H3, способствуют дифференцировке клеток Th0 в направлении регуляторного Т (Treg) фенотипа. Напротив, метилирование в промоторном гене *FOXP3*, а также деметилирование гена *RORC* приводят к дефициту Treg-клеток, одной из составляющей патогенеза АД [21, 35–38].

Представленные данные нашего исследования являются первым этапом обработки результатов, полученных при сравнении лейкоцитарной фракции крови от пациентов с АД и здоровых контролей. Было установлено, что у пациентов с АД наблюдается гиперметилирование генома, превышающее метилирование пациентов группы контроля. При сравнении полученных результатов с данными литературы наблюдается расхождение в объектах метилирования: так, в работах N. Acevedo и соавт. (2020), L. Thürmann и соавт. (2018) проведена оценка локус-специфического метилирования генов, потенциально вовлеченных в патогенез АД, но не оценка тотального метилирования генома при АД [30, 31]. Применяемая нами лейкоцитарная фракция включает в свой состав лимфоидные клетки и может в значительной степени достоверно отражать иммунную составляющую течения АД.

Метилирование ДНК имеет важное значение для жизни клетки, несмотря на подверженность мутациям. Помимо белок-кодирующих участков генов, ЦГ-динуклеотиды часто расположены в регуляторных областях генов, например в промоторах. Метилирование входящих в них дезоксицитидинов приводит к снижению транскрипции соответствующих генов, а, напротив, удаление метильных групп — к активации транскрипции.

Таким образом, изменение уровня метилирования оказывает влияние на экспрессию генов.

Мутации в гене филаггрина (*FLG*), который кодирует эпидермальный белок, имеющий решающее значение для полноценного функционирования эпидермального барьера, ранее были идентифицированы как основной предрасполагающий фактор в этиопатогенезе АД.

Две распространенные мутации потери функции (LOF) (p.R501X и c.2282del4) гена филаггрина (*FLG*) были идентифицированы в европейских популяциях у пациентов с вульгарным ихтиозом и АД [39, 40].

Однако часть исследований свидетельствует об относительно низкой частоте нулевых мутаций *FLG* среди больных АД определенных этнических групп, таких как азиатские популяции, включая японцев, китайцев, корейцев. Связь между генотипом *FLG* и количеством филаггрина в эпидермисе при АД не является прямой. M.D. Howell и соавт. (2007) в своем исследовании показали, что уровни мРНК и белка филаггрина снижаются как в видимо здоровой коже, так и в коже очагов поражения независимо от генотипа *FLG*, однако гетерозиготность *FLG* дополнительно снижает количество мРНК и белка филаггрина при острой стадии АД [41]. Кроме того, примерно у 40% пациентов с нулевыми аллелями (нефункциональная копия гена, вызванная генетической мутацией с нулевой экспрессией *FLG*) нет клинических проявлений АД, что потребовало анализа эпигенетической регуляции, которая может контролировать экспрессию *FLG* без изменения последовательности его ДНК [42–45].

Исследование A.H. Ziyab и соавт. (2013), в котором авторы сообщают о метилировании ДНК в одном сайте CpG гена *FLG*, показало значительное взаимодействие с вариантами LOF *FLG* в отношении риска развития АД [46].

Исследования J. Lee и соавт. (2020) *in vitro* продемонстрировали, что метилирование ДНК в *FLG* с островковым промотором, отличным от CpG, отвечает за регуляцию транскрипции *FLG* в недифференцированных клетках эпидермальных кератиноцитов. Частота метилирования в одном CpG-сайте промотора *FLG* была значительно выше в поврежденном эпидермисе, чем в совпадающем неповрежденном эпидермисе пациентов с тяжелым течением АД [26].

Z. Rasheed и соавт. (2018) исследовали маркеры атопии (уровень филаггрина, главный основной белок эозинофилов (MBP), общий IgE) в сыворотке крови у детей с различными атопическими заболеваниями (АД, аллергический ринит, бронхиальная астма). По результатам исследования уровни белка филаггрина были выше у детей с АД по сравнению с группой контроля без атопии. Уровень MBP в сыворотке пациентов с атопией был значительно выше по сравнению со здоровыми сверстниками, самые высокие показатели зафиксированы у пациентов с аллергическим ринитом, за которыми следовали пациенты с АД и бронхиальной астмой. Значения общего IgE в сыворотке пациентов с АД были значительно выше по сравнению с группой пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой [47].

В нашем исследовании в анализируемой выборке пациентов с АД повышенный уровень общего IgE (более 100 МЕ/мл) был зафиксирован у 71,9% пациентов, что коррелирует с данными зарубежных исследователей [5, 6, 47] и подтверждает роль общего IgE в патогенезе АД.

В отличие от результатов Z. Rasheed и соавт. (2018), в нашем исследовании не удалось установить значимую степень корреляции между величиной экспрессии гена *FLG* в крови, степенью тяжести заболевания, семейным анамнезом, а также зависимости от возраста, наличия сопутствующей патологии или клинической формы. Возможно, это связано с небольшой выборкой пациентов, а также неоднозначностью роли мутации и экспрессии гена *FLG* в возникновении и развитии АД, что подтверждается, в частности, в популяционной распространенности мутаций этого гена в литературных источниках [42–45].

Таким образом, хотя внутренняя дисфункция эпителиального барьера является центральной в патофизиологии АД, существуют другие важные факторы (генетические или окружающей среды), которые необходимы для развития аллергического воспаления кожи и прогрессирования течения атопии.

Создание патогенетически обоснованных подходов к терапии АД на смену симптоматическим является перспективной задачей будущего. На сегодняшний день представлены единичные исследования о терапии препаратами, влияющими на эпигенетические процессы при атопическом дерматите. С.-J. Wue и соавт. (2013) на животной модели АД продемонстрировали, что ингибитор метилирования ДНК 5-азацитидин может избирательно снизить экспрес-

сию цитокинов Th2-типа, приводя к регрессу симптомов АД [48]. Для разработки эффективной терапии АД и аллергии, действующей посредством преднамеренной модификации генов, ответственных за смещение Th2-типа иммунного ответа на эпигенетическом уровне, требуется дальнейшее тщательное изучение сложных механизмов патогенеза, биомоделирования заболевания.

Заключение

АД представляет собой гетерогенное заболевание, при котором взаимодействие между геномными изменениями, связанными с мутациями в ключевых генах, ответственных за нарушение эпидермального барьера, иммунную дисфункцию, и рядом факторов окружающей среды играет фундаментальную роль в патогенезе. Исследования указывают на важность эпигенетических изменений, а именно метилирования ДНК, ацетилирования гистоновых белков, и действия некодирующих РНК в развитии данного заболевания. При АД изменения уровня метилирования в крови могут быть информативны и вносить определенный вклад в экспрессию гена филагрина. Установлено, что эпигеном больных АД отличается от эпигенома здоровых лиц. Глубокое понимание патогенетических механизмов является основой для разработки новых методов таргетной терапии социально значимого дерматоза. ■

Литература/References

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1–20. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
- Wollenberg A, Szepletowski J, Taieb A, Ring J. Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019;33(7):1436. doi: 10.1111/jdv.15719
- Silverberg JL. Atopic Dermatitis in Adults. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):157–176. doi: 10.1016/j.mcna.2019.08.009
- Kim YJ, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. Four Years Prospective Study of Natural History of Atopic Dermatitis Aged 7–8 Years at an Individual Level: A Community-Based Survey by Dermatologists' Skin Examination in Childhood. *Ann Dermatol*. 2016;28(6):684–689. doi: 10.5021/ad.2016.28.6.684
- Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2010;58(1):1–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.02.008
- Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:1–34. doi: 10.1159/000323290
- Løset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology*. 2019;235(5):355–364. doi: 10.1159/000500402
- Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2450605. doi: 10.1155/2019/2450605
- Mu Z, Zhang J. The Role of Genetics, the Environment, and Epigenetics in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:107–140. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_4
- Tótté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
- Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2020;11(4):442. doi: 10.3390/genes11040442
- Rebane A, Akdis CA. MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):15–26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.011
- Nedoszytko B, Sokołowska-Wojdyło M, Ruckemann-Dziurdzińska K, Roszkiewicz J, Nowicki RJ. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(2):84–91. doi: 10.5114/pdia.2014.40920
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
- Samotij D, Nedoszytko B, Bartosińska J, Batorycka-Baran A, Czajkowski R, Dobrucki IT, et al. Pathogenesis of psoriasis in the “omic” era. Part I. Epidemiology, clinical manifestation, immunological and neuroendocrine disturbances. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(2):135–153. doi: 10.5114/ada.2020.94832
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(2):128–135. [Balabolkin II, Bulgakova VA, Eliseeva TI. Atopic dermatitis in children: immunologic aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatr n.a. G.N. Speransky*. 2017;96(2):128–135. (In Russ.)]
- Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczak J, et al. Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6484. doi: 10.3390/ijms21186484

19. Makeev O.G., Antonova S.B., Ufimtseva M.A., Efimova M.S., Mylnikova E.S., Korotkov A.V., et al. Современные представления о патогенезе, клинико-иммунологических особенностях и новых методах лечения atopического дерматита. Казанский медицинский журнал. 2022;103(1):100–109. [Makeev OG, Antonova SB, Ufimtseva MA, Efimova MS, Mylnikova ES, Korotkov AV, et al. Modern vision of pathogenesis, clinical and immunological features and new methods of atopic dermatitis treatment. Kazan Medical Journal. 2022;103(1):100–109. (In Russ.)] doi: 10.17816/KMJ2022-100
20. Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. *Cell Death Dis.* 2017;8(7):e2931. doi: 10.1038/cddis.2017.322
21. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):15–24. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.009
22. Kantor R, Silverberg JL. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660
23. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell.* 2007;128(4):669–681. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.033
24. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):315–328. doi: 10.1007/s12016-015-8508-5
25. Han J, Park SG, Bae JB, Choi J, Lyu JM, Park SH, et al. The characteristics of genome-wide DNA methylation in naive CD4+ T cells of patients with psoriasis or atopic dermatitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;422(1):157–163. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.04.128
26. Lee J, Jang A, Seo SJ, Myung SC. Epigenetic Regulation of Filaggrin Gene Expression in Human Epidermal Keratinocytes. *Ann Dermatol.* 2020;32(2):122–129. doi: 10.5021/ad.2020.32.2.122
27. Rodríguez E, Baurecht H, Wahn AF, Kretschmer A, Hotze M, Zeilinger S, et al. An integrated epigenetic and transcriptomic analysis reveals distinct tissue-specific patterns of DNA methylation associated with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(7):1873–1883. doi: 10.1038/jid.2014.87
28. Аскандирова А.Б., Омарбаева Н.А., Абдрахманова А.Ж., Гончарова Т.Г., Оразгалиева М.Г., Эдилбай Д.Г., и др. Роль эпигенетических исследований в диагностике и лечении рака молочной железы. Онкология и радиология Казахстана. 2019;52(2):39–44. [Askandirova AB, Omarbayeva NA, Abdrakhmanova AZ, Goncharova TG, Orazgalieva MG, Adylbai DG, et al. The role of epigenetic research in diagnostics and treatment of breast cancer. *Oncology and radiology of Kazakhstan.* 2019;52(2):39–44. (In Russ.)]
29. Козлов В.А. Метилирование ДНК клетки и патология организма. Медицинская иммунология. 2008;10(4–5):307–318. [Kozlov VA. Methylation of cellular DNA and pathology of the organism. *Medical Immunology (Russia).* 2008;10(4–5):307–318. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-307-318
30. Acevedo N, Benfeitas R, Katayama S, Bruhn S, Andersson A, Wikberg G, et al. Epigenetic alterations in skin homing CD4+CLA+T cells of atopic dermatitis patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):18020. doi: 10.1038/s41598-020-74798-z
31. Thürmann L, Grützmann K, Klös M, Bieg M, Winter M, Polte T, et al. Early-onset childhood atopic dermatitis is related to NLRP2 repression. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1482–1485.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.018
32. Olsiova OY, Kochergin NG, Kayumova LN, Zavarykina TM, Dmitriev AA, Asanov AY. Skin DNA methylation profile in atopic dermatitis patients: A case-control study. *Exp Dermatol.* 2020;29(2):184–189. doi: 10.1111/exd.14064
33. Быстрицкая Е.П., Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Наумова Е.А., Свитич О.А. Полногеномный профиль метилирования ДНК и экспрессия генов TLR2, TLR9, IL4, IL13 при atopическом дерматите у детей и подростков. Иммунология. 2022;43(3):255–265. [Bystritskaya EP, Murashkin NN, Materikin AI, Naumova EA, Svitich OA. Genome-wide DNA methylation profile and expression of TLR2, TLR9, IL4, IL13 genes in pediatric patients with atopic dermatitis. *Immunologiya.* 2022;43(3):255–265. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-255-265
34. Lee DU, Agarwal S, Rao A. Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene. *Immunity.* 2002;16(5):649–660. doi: 10.1016/s1074-7613(02)00314-x
35. Jones B, Chen J. Inhibition of IFN-gamma transcription by site-specific methylation during T helper cell development. *EMBO J.* 2006;25(11):2443–2452. doi: 10.1038/sj.emboj.7601148
36. Potaczek DP, Harb H, Michel S, Alhamwe BA, Renz H, Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics.* 2017;9(4):539–571. doi: 10.2217/epi-2016-0162
37. Botchkarev VA, Gdula MR, Mardaryev AN, Sharov AA, Fessing MY. Epigenetic regulation of gene expression in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2012;132(11):2505–2521. doi: 10.1038/jid.2012.182
38. Nedoszytko B, Sokotowska-Wojdyto M, Renke J, Lange M, Trzonkowski P, Sobjanek M, et al. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part III: Polymorphisms of genes involved in Tregs' activation and function. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(6):517–525. doi: 10.5114/pdia.2017.67053
39. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006;38(3):337–342. doi: 10.1038/ng1743
40. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441–446. doi: 10.1038/ng1767
41. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031
42. Hamada T, Sandilands A, Fukuda S, Sakaguchi S, Ohyama B, Yasumoto S, et al. De novo occurrence of the filaggrin mutation p.R501X with prevalent mutation c.3321delA in a Japanese family with ichthyosis vulgaris complicated by atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1323–1325. doi: 10.1038/sj.jid.5701164
43. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):689–693. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.002
44. Park J, Jekarl DW, Kim Y, Kim J, Kim M, Park YM. Novel *FLG* null mutations in Korean patients with atopic dermatitis and comparison of the mutational spectra in Asian populations. *J Dermatol.* 2015;42(9):867–873. doi: 10.1111/1346-8138.12935
45. Cheng J, Wu JJ, Han G. Epidemiology and Characterization of Atopic Dermatitis in East Asian Populations: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(3):707–717. doi: 10.1007/s13555-021-00516-w
46. Ziyab AH, Karmaus W, Holloway JW, Zhang H, Ewart S, Arshad SH. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e420–e423. doi: 10.1111/jdv.12000
47. Rasheed Z, Zedan K, Saif GB, Salama RH, Salem T, Ahmed AA, et al. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in pediatric patients: correlation with filaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:23. doi: 10.1186/s12948-018-0102-y
48. Wu CJ, Yang CY, Chen YH, Chen CM, Chen LC, Kuo ML. The DNA methylation inhibitor 5-azacytidine increases regulatory T cells and alleviates airway inflammation in ovalbumin-sensitized mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(4):356–364. doi: 10.1159/000343030

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — С.Б. Антонова, О.Г. Makeev, М.А. Уфимцева; сбор и обработка материала — К.И. Николаева, М.А. Десятова, Е.С. Мильникова, М.С. Ефимова; написание текста — С.Б. Антонова, М.А. Уфимцева, О.Г. Makeev; редактирование — М.А. Уфимцева, О.Г. Makeev.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Svetlana B. Antonova, Oleg G. Makeev, Marina A. Ufimtseva; collection and processing of material — Kristina I. Nikolaeva, Maria A. Desyatova, Ekaterina S. Mylnikova, Maria S. Efimova; text writing — Svetlana B. Antonova, Marina A. Ufimtseva, Oleg G. Makeev; editing — Marina A. Ufimtseva, Oleg G. Makeev.

Информация об авторах

***Антонова Светлана Борисовна** — к.м.н.; адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5989-1333>; eLibrary SPIN: 1042-8973; e-mail: ant-sveta13@rambler.ru

Уфимцева Марина Анатольевна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>; eLibrary SPIN: 4753-7210; e-mail: mail-m@mail.ru

Makeev Олег Германович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-3185>; eLibrary SPIN: 9604-8746; e-mail: larim@mail.ru

Десятова Мария Анатольевна — м.н.с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-5319>; eLibrary SPIN: 4741-2630; e-mail: mardesyatova@yandex.ru

Мильникова Екатерина Сергеевна — м.н.с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8620-4044>; eLibrary SPIN: 5101-0075; e-mail: e.s.mylnikova@mail.ru

Николаева Кристина Игоревна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5879-2018>; eLibrary SPIN: 5428-7774; e-mail: kris-nikol@yandex.ru

Ефимова Мария Сергеевна — м.н.с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3295-6686>; eLibrary SPIN: 1576-3776; e-mail: msergeevna24@gmail.com

Information about the authors

***Svetlana B. Antonova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 Repina street, 620028 Yekaterinburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5989-1333>; eLibrary SPIN: 1042-8973; e-mail: ant-sveta13@rambler.ru

Marina A. Ufimtseva — MD Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>; eLibrary SPIN: 4753-7210; e-mail: mail-m@mail.ru

Oleg G. Makeev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-3185>; eLibrary SPIN: 9604-8746; e-mail: larim@mail.ru

Maria A. Desyatova — Research Assistant; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-5319>; eLibrary SPIN: 4741-2630; e-mail: mardesyatova@yandex.ru

Ekaterina S. Mylnikova — Research Assistant; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8620-4044>; eLibrary SPIN: 5101-0075; e-mail: e.s.mylnikova@mail.ru

Kristina I. Nikolaeva — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5879-2018>; eLibrary SPIN: 5428-7774; e-mail: kris-nikol@yandex.ru

Maria S. Efimova — Research Assistant; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3295-6686>; eLibrary SPIN: 1576-3776; e-mail: msergeevna24@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 05.11.2022

Принята к публикации: 24.01.2024

Опубликована онлайн: 17.04.2024

Submitted: 05.11.2022

Accepted: 24.01.2024

Published online: 17.04.2024

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16759>

Эффективность и безопасность комбинированного препарата (5% бензоила пероксид / 1% клиндамицин) в терапии акне различной степени тяжести: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования

© Рахматулина М.Р.^{1*}, Кондрахина И.Н.¹, Егорова Е.П.¹, Новоселова Е.Ю.¹, Трактиров Г.Э.²

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Обоснование. Акне — одни из самых распространенных дерматозов, наличие которых значительно снижает качество жизни. Для пациентов с воспалительными, комедональными или комбинированными акне терапией первой линии является наружное применение фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Синергия их компонентов позволяет действовать на все звенья патогенеза акне, нормализуя процесс кератинизации, уменьшая воспаление и элиминируя *Cutibacterium acnes*.

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность препарата Зеркалин Интенсив (МНН бензоила пероксид + клиндамицин) в терапии акне в сравнении с препаратом Эффезел (МНН адапален + бензоила пероксид).

Методы. В открытое сравнительное клиническое исследование было включено 60 пациентов с акне различной степени тяжести: первая группа (группа исследования) — 30 пациентов, получавших терапию гелем Зеркалин Интенсив; вторая группа (группа сравнения) — 30 пациентов, получавших терапию гелем Эффезел. Препараты применялись наружно на область высыпаний 1 раз/сут вечером. Оценка эффективности терапии проводилась через 2 недели, 1, 2 и 3 месяца после начала лечения.

Результаты. Через 1 месяц терапии наблюдалось значительное улучшение (разрешение элементов не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными) у 9 (30%) пациентов группы исследования и у 9 (30%) пациентов группы сравнения ($p = 1,000$); улучшение (снижение выраженности патологического процесса не менее чем на 25%) у 12 (40%) и 18 (60%) пациентов соответственно ($p = 0,106$). Через 2 месяца использования геля Зеркалин Интенсив и геля Эффезел полное разрешение высыпаний наблюдалось у 11 (36,7%) и 6 (20%) пациентов соответственно ($p = 0,395$); значительное улучшение — у 13 (43,3%) и 11 (36,7%) пациентов ($p = 0,628$); улучшение — у 6 (20%) и 13 (43,3%) пациентов соответственно. Через 3 месяца терапии полное разрешение высыпаний наблюдалось у 24 (80%) пациентов группы исследования и у 12 (40%) пациентов группы сравнения ($p = 0,088$); значительное улучшение — у 5 (16,7%) и у 11 (36,6%) пациентов ($p = 0,236$); улучшение — у 1 (3,3%) и 7 (23,3%) пациентов соответственно. На фоне применения геля Эффезел у 20 (66,7%) пациентов отмечалось появление незначительной сухости кожи и покраснения. При использовании геля Зеркалин Интенсив побочных явлений не выявлено.

Заключение. Установлена высокая сопоставимая эффективность геля Зеркалин Интенсив и геля Эффезел в терапии акне. Вместе с тем применение геля Зеркалин Интенсив позволило достичь полного разрешения высыпаний и значительного улучшения клинической картины у большего числа пациентов, в более короткие сроки и на фоне лучшей переносимости препарата.

Ключевые слова: акне; Зеркалин Интенсив; Эффезел; бензоила пероксид; клиндамицин; адапален

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

Источник финансирования: спонсором клинического исследования является ООО «Ядран», Российская Федерация.

Для цитирования: Рахматулина М.Р., Кондрахина И.Н., Егорова Е.П., Новоселова Е.Ю., Трактиров Г.Э. Эффективность и безопасность комбинированного препарата (5% бензоила пероксид / 1% клиндамицин) в терапии акне различной степени тяжести: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):42–51. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16759>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16759>

Efficacy and safety of the combined drug (5% benzoyl peroxide / 1% clindamycin) in the treatment of acne: results of an open randomized comparative clinical study

© Margarita R. Rakhmatulina^{*}, Irina N. Kondrakhina¹, Elena P. Egorova¹, Elena Yu. Novoselova¹, Georgy E. Traktirov²

¹State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Background. Acne is one of the most common dermatoses, the presence of which significantly reduces the quality of life of patients. For patients with inflammatory, comedonal or combined acne, the external use of fixed combinations is a first-line therapy.

Aims. To study the efficacy and safety of the Zerkalin Intensive (benzoyl peroxide + clindamycin) in the treatment of acne in comparison with the Effezel (adapalene + benzoyl peroxide).

Methods. An open comparative clinical study included 60 patients with acne of varying severity: group 1 — 30 patients received therapy with Zerkalin Intensive, group 2 — 30 patients received therapy with Effezel 1 time a day in the evening. The effectiveness of therapy was evaluated 2 weeks, 1, 2 and 3 months after the start of treatment.

Results. After 1 month of therapy, there was a significant improvement (resolution of elements by at least 70%) in 9 (30%) patients of the group 1 and in 9 (30%) patients of the group 2 ($p = 1.000$); improvement (decrease in the severity of the pathological process by at least 25%) — in 12 (40%) and 18 (60%) patients, respectively ($p = 0.106$). After 2 months of using Zerkalin Intensive and Effezel, complete resolution of rashes was observed in 11 (36.7%) and 6 (20%), respectively ($p = 0.395$); significant improvement in 13 (43.3%) and 11 (36.7%) patients ($p = 0.628$); improvement in 6 (20%) and 13 (43.3%), respectively. After 3 months complete resolution of rashes was observed in 24 (80%) patients of the group 1 and in 12 (40%) patients of the group 2 ($p = 0.088$); significant improvement in 5 (16.7%) and 11 (36.6%) patients ($p = 0.236$); improvement in 1 (3.3%) and 7 (23.3%) patients, respectively. Against the background of the use of Effezel, 20 (66.7%) patients showed the appearance of slight dry skin and redness. No side effects were detected when using the Zerkalin Intensive.

Conclusions. A comparable high efficiency of Zerkalin Intensive and Effezel in acne therapy has been established. Use of Zerkalin Intensive made it possible to achieve the onset of a full clinical effect and a significant improvement in the clinical picture in a larger number of patients and in a shorter time.

Keywords: acne; Zerkalin Intensive; Effezel; benzoyl peroxide; clindamycin, adapalene

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

Funding source: the sponsor of the clinical trial is LLS “JADRAN”, Russian Federation.

For citation: Rakhmatulina MR, Kondrakhina IN, Egorova EP, Novoselova EYu, Traktirov GE. Efficacy and safety of the combined drug (5% benzoyl peroxide / 1% clindamycin) in the treatment of acne: results of an open randomized comparative clinical study. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(2):42–51.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16759>



Обоснование

Акне — одни из самых распространенных дерматозов, наличие которых значительно снижает качество жизни пациентов, вызывая психологические расстройства и социальную дезадаптацию. По современным оценкам, распространенность акне составляет от 35 до более 90% среди подростков [1], до 8% — у лиц в возрасте от 25 до 34 лет и до 3% — у лиц в возрасте от 35 до 44 лет [2, 3]. Примерно у 20% пациентов с акне развиваются тяжелые формы, которые приводят к образованию рубцов [4].

Акне являются мультифакториальным заболеванием, в развитии которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез. В патогенезе акне выделяют следующие механизмы: увеличение продукции кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, размножение *Cutibacterium acnes* и воспаление [5]. Воспаление при акне первично и предшествует фолликулярному гиперкератозу, а *C. acnes* принимают активное участие в формировании микрокомедонов. Соответственно, основные подходы к терапии базируются на влиянии лекарственных препаратов на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе акне.

Лечение акне проводится в зависимости от степени тяжести заболевания и включает наружную и системную терапию. При определении степени тяжести дерматоза учитывают распространенность, глубину кожного процесса, количество элементов, влияние заболевания на психоэмоциональную сферу, формирование рубцов. При легкой степени акне назначается только наружная терапия, при средней наружная терапия при необходимости сочетается с системной, при тяжелой степени заболевания основной является системная терапия [1–3].

Для пациентов с воспалительными, комедональными или комбинированными акне терапией первой линии выступает наружное применение фиксированных комбинаций лекарственных препаратов [3]. Синергия их компонентов позволяет действовать на все звенья патогенеза акне, нормализуя процесс кератинизации, уменьшая воспаление и элиминируя *C. acnes*. Кроме того, комбинация лекарственных средств дает возможность достичь снижения риска развития антибиотикорезистентности *C. acnes* и повышает приверженность к терапии вследствие назначения препарата 1 раз/день.

Одним из лекарственных препаратов данной группы является Зеркалин Интенсив, гель для наружного применения, представляющий собой комбинацию 1% клиндамицина и 5% бензоила пероксида. Клиндамицин — антибактериальный препарат группы линкозамидов, обладающий бактериостатическим действием против грамположительных аэробных микроорганизмов и широкого спектра анаэробных бактерий. Механизм действия клиндамицина при акне заключается в уменьшении колонизации сально-волосного фолликула *C. acnes*, что приводит к уменьшению воспаления, а инактивация бактериальных липаз под действием препарата способствует снижению концентрации свободных жирных кислот на поверхности кожи с 14 до 2%, что реализуется уменьшением комедонообразования [6]. Кроме того, клиндамицин напрямую уменьшает воспаление путем ингибирования хемотаксиса лейкоцитов [7].

Второй компонент Зеркалина Интенсив — бензоила пероксид — является высоколипофильным окислителем с бактерицидным и слабым кератолитическим действием. Препарат обладает неспецифическим бактерицидным механизмом действия, образуя активные формы кислорода, которые препятствуют появлению резистентных к клиндамицину микроорганизмов [8]. Эффективность бензоила пероксида в лечении акне в основном объясняется его бактерицидной активностью, особенно в отношении *C. acnes*, которая вызвана высвобождением активных или свободных кислородных радикалов, способных окислять бактериальные белки.

В ряде зарубежных исследований было установлено, что фиксированная комбинация клиндамицина / бензоила пероксида демонстрирует большую эффективность в сравнении с однокомпонентными препаратами для терапии акне [9], доказанно снижает как воспалительные, так и невоспалительные элементы высыпаний, демонстрируя лучшую динамику в сравнении с другими препаратами уже со 2-й недели применения [10, 11], и ее терапевтический эффект сопоставим с комбинацией адапален / бензоила пероксид, но достигается в более короткое время [10].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность препарата Зеркалин Интенсив (МНН бензоила пероксид + клиндамицин) в терапии акне различной степени тяжести в сравнении с препаратом Эффезел (МНН адапален + бензоила пероксид).

Методы

Дизайн исследования

В открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование было включено 60 соматически здоровых пациентов (30 пациентов женского и 30 пациентов мужского пола) в возрасте от 12 до 47 лет с жалобами на папуло-пустулезные и/или узловатые высыпания на коже лица, из них у 12 (20%) пациентов было диагностировано папуло-пустулезные акне легкой степени тяжести, у 41 (68,3%) — средней степени тяжести, у 7 (11,7%) — акне тяжелой степени тяжести. Первую группу (группу исследования) составили 30 пациентов, которые получали наружную терапию гелем Зеркалин Интенсив (действующие вещества — 1% клиндамицин и 5% бензоила пероксид), вторую группу (группу сравнения) — 30 пациентов, которые получали наружную терапию гелем Эффезел (действующие вещества — 0,1% адапален и 2,5% бензоила пероксид).

Исследование с общей продолжительностью 90 ± 5 дней включало скрининговый визит и фазу активного лечения (визиты 2, 3, 4 и 5) — через 2 недели, 1, 2 и 3 месяца после начала лечения. Перед началом исследования пациентам были разъяснены цели, методы, возможные риски и все иные аспекты исследования и получено добровольное подписанное и датированное информированное согласие. В процессе рандомизации пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, описанных ниже, случайным образом распределялись на две равные группы (1:1). Визиты проводились в амбулаторных условиях.

Для оценки эффективности проводимой терапии при каждом визите регистрировалась клиническая картина заболевания и определялась степень тяжести

акне на основании классификации, представленной в табл. 1. Оценка клинической эффективности терапии проводилась одним и тем же исследователем на всех визитах фазы активного лечения.

В рамках исследования тестировалась гипотеза не меньшей эффективности препарата Зеркалин Интенсив (1% клиндамицин / 5% бензоила пероксид) в сравнении с препаратом Эффезел (0,1% адапален / 2,5% бензоила пероксид) в терапии акне. При этом выполнялась проверка следующих статистических гипотез:

- Н0: между применением Зеркалина Интенсив и Эффезела нет статистически значимых различий, $U_{эм} > U_{кр}$;
- НА: между применением Зеркалина Интенсив и Эффезела есть статистически значимые различия, $U_{эм} < U_{кр}$.

Сравнение показателей двух групп выполнено путем вычисления 95%-го доверительного интервала с уровнем статистической значимости 0,05.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 12 лет и старше с наличием папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести, а также акне тяжелой степени тяжести при невозможности назначения препаратов системного изотретиноина.

Критерии невключения. Наличие повышенной чувствительности к любому из компонентов исследуемых препаратов, возраст менее 12 лет, беременность и период лактации, болезнь Крона, язвенный колит, псевдомембранозный колит, в том числе в анамнезе.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты, использующие любые средства для наружной и системной терапии акне, за исключением геля Зеркалин Интенсив (в группе исследования) и геля Эффезел (в группе сравнения), а также наружных увлажняющих и фотозащитных средств.

Условия проведения

Клиническое обследование пациентов проводилось на базе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (г. Москва).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в один этап с января по октябрь 2023 г., запланированная продолжительность исследования составила в среднем 90 ± 5 дней. В ходе исследования проводились: скрининг пациентов, рандомизация, оценка клинических симптомов и регистрация нежелательных лекарственных явлений через 2 недели, 1, 2 и 3 месяца после начала лечения. В ходе исследования смещение запланированных временных интервалов не происходило.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам основной группы с целью терапии акне назначался Зеркалин Интенсив, гель для наружного применения (МНН бензоила пероксид + клиндамицин), пациентам группы сравнения — Эффезел, гель для наружного применения (МНН адапален + бензоила пероксид). Указанные лекарственные средства наносились 1 раз/сут вечером на чистую и сухую кожу, избегая попадания геля в глаза, на губы, слизистые оболочки.

Исходы исследования

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям:

- клиническое выздоровление — полное исчезновение высыпных элементов;
- значительное улучшение — разрешение высыпаний не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными;
- улучшение — снижение выраженности патологического процесса не менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- отсутствие эффекта — снижение выраженности патологического процесса менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- ухудшение — отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием.

Анализ в подгруппах

В исследование включались пациенты в возрасте старше 12 лет с акне легкой и средней степени тяжести, а также с акне тяжелой степени тяжести при невозможности назначения препаратов системного изотретинои-

Таблица 1. Параметры оценки степени тяжести акне
Table 1. Parameters for assessing the severity of acne

Степень тяжести	Комедоны, количество ⁴	Папулы ¹ /пустулы ² , количество ⁴	Узлы ³ , количество ⁴	Осложнения: дисхромии/рубцы
Легкая	Менее 10	Менее 10	Нет	+/-
Средняя	От 10 до 50	От 10 до 30	Менее 5	++/+
Тяжелая	Свыше 50	Более 30	Свыше 5	+++/>++

¹ Папулы — воспалительные элементы диаметром менее 5 мм.

² Пустулы — нагноившиеся элементы диаметром менее 5 мм.

³ Узлы — воспалительные элементы диаметром более 5 мм.

⁴ Подсчет элементов производится на одной половине лица.

¹ Papules are inflammatory elements less than 5 mm in diameter.

² Pustules — suppurated elements less than 5 mm in diameter.

³ Nodes are inflammatory elements more than 5 mm in diameter.

⁴ The elements are counted on one half of the face.

на. Группы формировались без учета гендерных и возрастных характеристик пациентов.

Методы регистрации исходов

На всех временных точках исследования оценивались субъективные и объективные симптомы заболевания по отношению к клинической картине до назначения терапии. Эффективность проведенной терапии оценивалась в соответствии с критериями, указанными выше.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол заседания № 1 от 20 января 2023 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с Microsoft Windows 10 в программе STATISTICA-8 и Microsoft Excel 365. Анализ межгрупповых сравнений изменений проводился с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение двух рядов данных по их средним величинам и величинам стандартных отклонений проводилось с использованием *t*-критерия Стьюдента. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 12 до 47 лет (30 женщин и 30 мужчин) с акне различной степени тяжести, распределенных на две группы: группу исследования составили 30 пациентов (15 женщин и 15 мужчин), которым проводили терапию препаратом Зеркалин Интенсив; группу сравнения — 30 пациентов (15 женщин и 15 мужчин), которым проводили терапию препаратом Эффезел. Обе группы являлись сопоставимыми по количественному и гендерному составу ($p = 1,000$). Медиана возраста составила 22 года.

На визите скрининга у пациентов, включенных в исследование, была проведена оценка клинических проявлений акне. По результатам обследования в виде подсчета элементов на одной половине лица было установлено, что у 6 (20,0%) пациентов группы исследования наблюдались акне легкой степени тяжести, у 21 (70,0%) — средней степени и у 3 (10,0%) пациентов — акне тяжелой степени тяжести. Общее количество комедонов на группу составило 690 (среднее значение на одного человека — 23); папул и пустул — 498 (среднее значение на одного человека — 16,6); узлов — 37 (среднее значение на одного человека — 1,23). Дисхромии наблюдались у 24 (80,0%) пациентов, рубцы — у 6 (20,0%) пациентов данной группы.

В группе сравнения по результатам обследования и подсчета элементов на одной половине лица у 6 (20,0%) пациентов зарегистрированы акне легкой степени тяжести, у 20 (66,7%) — средней степени и у 4 (13,3%) пациентов — акне тяжелой степени тяжести. У пациентов группы сравнения общее количество комедонов на группу составило 652 (среднее значение на одного человека — 21,7); папул и пустул — 430 (среднее значение на одного человека — 14,3); узлов — 38 (среднее значение на одного человека —

1,3). Дисхромии наблюдались у 25 (83,3%) пациентов, рубцы — у 4 (13,3%) пациентов данной группы.

Основные результаты исследования

Через 2 недели после начала терапии у пациентов, применявших гель Зеркалин Интенсив, наблюдалась положительная динамика клинических проявлений — сократились следующие показатели: общее количество комедонов в группе — на 219 элементов (с 690 до 471); средний показатель клинических проявлений, рассчитанный на одну половину лица, — на 31,7% (с 23 до 15,7); общее количество папул и пустул в группе — на 152 элемента (с 498 до 346); средний показатель клинических проявлений на одного человека — на 30,5% (с 16,6 до 11,53); общее количество узлов в группе — на 11 элементов (с 37 до 26); среднее значение на одного человека — на 29,7% (с 1,23 до 0,87). Снижение интенсивности окраски поствоспалительных пятен наблюдалось у 5 (20,8%) пациентов, снижения выраженности рубцов не наблюдалось.

У пациентов, применявших гель Эффезел, через 2 недели после начала терапии общее количество комедонов в группе уменьшилось на 220 элементов (с 652 до 432); средний показатель клинических проявлений, рассчитанный на одну половину лица, — на 33,7% (с 21,7 до 14,4); общее количество папул и пустул в группе — на 180 элементов (с 430 до 250); средний показатель клинических проявлений на одного человека — на 41,8% (с 14,3 до 8,3); общее количество узлов в группе — всего на 3 элемента (с 38 до 35); среднее значение на одного человека — на 7,8% (с 1,27 до 1,17). Снижения интенсивности окраски поствоспалительных пятен и выраженности рубцов у пациентов 2 группы не наблюдалось.

Через 1 месяц терапии по сравнению с исходной клинической картиной в группе исследования на фоне применения геля Зеркалин Интенсив отмечалось уменьшение количества комедонов на 51,6% (на 336 элементов в группе; среднее значение на одного человека — 11,13); папул и пустул — на 59,4% (на 296 элементов в группе; среднее значение на одного человека — 6,73); узлов — на 62,6% (на 23 элемента на группу; среднее значение на одного человека — 0,47). Частичное снижение интенсивности окраски поствоспалительных пятен наблюдалось у 6 (25,0%) пациентов, незначительное сглаживание кожи в области рубцов — у 1 (16,7%) пациента.

На фоне применения геля Эффезел наблюдалось уменьшение количества комедонов на 42,1% (на 275 элементов в группе; среднее значение на одного человека — 12,56); папул и пустул — на 61,3% (на 269 элементов в группе; среднее значение на одного человека — 5,36); узлов — на 47,3% (на 18 элементов в группе; среднее значение на одного человека — 0,66). Снижения интенсивности окраски поствоспалительных пятен и выраженности рубцов не отмечалось.

На четвертом визите через 2 месяца терапии по сравнению с исходной клинической картиной у пациентов группы исследования отмечалось значительное уменьшение количества комедонов — на 68,7% (на 474 элемента в группе; среднее значение на одного человека — 7,2); папул и пустул — на 76,1% (на 379 элементов в группе; среднее значение на одного человека — 3,96); узлов — на 83,7% (на 31 элемент в группе; среднее значение на одного человека — 0,2).

Частичное снижение интенсивности окраски поствоспалительных пятен наблюдалось у 10 (41,7%) пациентов, незначительное сглаживание кожи в области рубцов — у 1 (16,7%) пациента.

Через 2 месяца у пациентов группы сравнения наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества комедонов на 59,5% (на 388 элементов в группе; среднее значение на одного человека — 8,8); папул и пустул — на 72,5% (на 312 элементов в группе; среднее значение на одного человека — 3,93); узлов — на 78,3% (на 30 элементов в группе; среднее значение на одного человека — 0,27). Частичное снижение интенсивности окраски поствоспалительных пятен наблюдалось у 3 (12,0%) пациентов, незначительное сглаживание кожи в области рубцов — у 1 (25,0%) пациента.

На заключительном визите исследования по сравнению с исходной клинической картиной у пациентов, применявших гель Зеркалин Интенсив, общее количество комедонов в группе уменьшилось на 586 элементов (с 690 до 104); средний показатель клинических проявлений, рассчитанный на одну половину лица, — на 84,9% (с 23 до 3,46); общее количество папул и пустул в группе — на 485 элементов (с 498 до 13); средний показатель клинических проявлений на одного человека — на 97,4% (с 16,6 до 0,43). У всех пациентов в группе исследования на пятом визите отсутствовали узлы. Частичное снижение интенсивности окраски поствос-

палительных пятен наблюдалось у всех 24 (100%) пациентов, незначительное сглаживание кожи в области рубцов — у 4 (66,7%) пациентов.

У пациентов, применявших гель Эффезел, через 3 месяца после начала терапии общее количество комедонов в группе уменьшилось на 481 элемент (с 652 до 171); средний показатель клинических проявлений, рассчитанный на одну половину лица, — на 73,7% (с 21,7 до 5,7); общее количество папул и пустул в группе — на 345 элементов (с 430 до 85); средний показатель клинических проявлений на одного человека — на 80% (с 14,3 до 2,8). Общее количество узлов в группе уменьшилось на 36 элементов (с 38 до 2), среднее значение на одного человека — на 95,0% (с 1,27 до 0,07). Частичное снижение интенсивности окраски поствоспалительных пятен наблюдалось у 12 (48,0%) пациентов, незначительное сглаживание кожи в области рубцов — у 1 (25,0%) пациента.

Динамика средних показателей клинических проявлений акне у пациентов исследуемых групп представлена в табл. 2–4 и на рис. 1–3.

Согласно полученным данным, через 1 месяц терапии наблюдалось значительное улучшение (разрешение элементов не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными) у 9 (30%) пациентов группы исследования и у 9 (30%) пациентов группы сравнения ($p = 1,000$); улучшение (снижение выраженности

Таблица 2. Средние показатели клинических проявлений (комедонов) на одну половину лица (количество первичных/вторичных элементов) у пациентов исследуемых групп
Table 2. Average indicators of clinical manifestations (comedones) per one half of the face (number of primary/secondary elements) in patients of the studied groups

Группа пациентов	Визит				
	1	2	3	4	5
1	23,0	15,7	11,13	7,2	3,46
2	21,7	14,4	12,56	8,8	5,70

Примечание. Сравнение групп (критерий Манна–Уитни), $U_{эм} > U_{кр}$.

Note. Comparison of groups (Mann–Whitney criterion), $U_{эм} > U_{кр}$.

Таблица 3. Средние показатели клинических проявлений (папулы/пустулы) на одну половину лица (количество первичных/вторичных элементов) у пациентов
Table 3. Average clinical manifestations (papules/pustules) per half of the face (number of primary/secondary elements) in patients

Группа пациентов	Визит				
	1	2	3	4	5
1	16,6	11,53	6,73	3,96	0,43
2	14,3	8,30	5,37	3,93	2,83

Примечание. Сравнение групп (критерий Манна–Уитни), $U_{эм} > U_{кр}$.

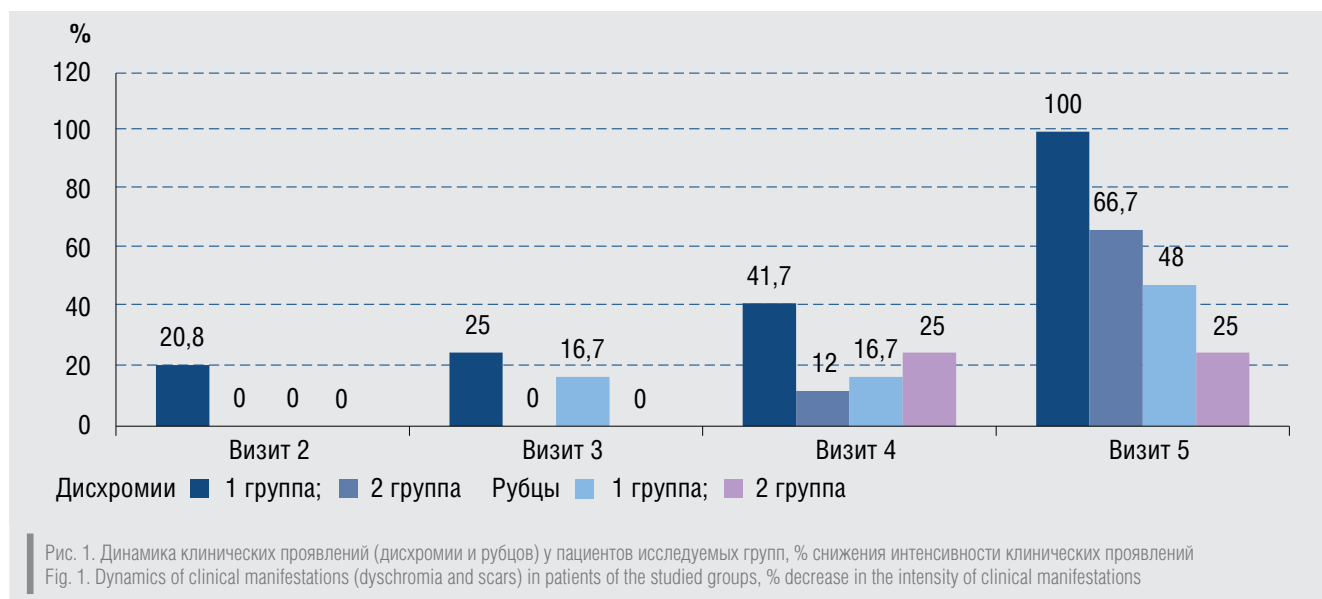
Note. Comparison of groups (Mann–Whitney criterion), $U_{эм} > U_{кр}$.

Таблица 4. Средние показатели клинических проявлений (узлы) на одну половину лица (количество первичных/вторичных элементов) у пациентов
Table 4. Average clinical manifestations (nodes) per half of the face (number of primary/secondary elements) in patients

Группа пациентов	Визит				
	1	2	3	4	5
1	1,23	0,87	0,47	0,20	0,00
2	1,27	1,17	0,67	0,27	0,07

Примечание. Сравнение групп (критерий Манна–Уитни), $U_{эм} > U_{кр}$.

Note. Comparison of groups (Mann–Whitney criterion), $U_{эм} > U_{кр}$.



патологического процесса не менее чем на 25%) — у 12 (40%) и 18 (60%) пациентов соответственно ($p = 0,106$). Через 2 месяца использования геля Зеркалин Интенсив и геля Эффезел полное разрешение высыпаний наблюдалось у 11 (36,7%) и 6 (20%) пациентов соответственно ($p = 0,395$); значительное улучшение —

у 13 (43,4%) и 11 (36,6%) пациентов ($p = 0,628$); улучшение — у 6 (20%) и 13 (43,3%) пациентов соответственно. Через 3 месяца терапии полное разрешение высыпаний наблюдалось у 24 (80%) пациентов группы исследования и у 12 (40%) пациентов группы сравнения ($p = 0,088$); значительное улучшение — у 5 (16,7%) и 11 (36,6%)

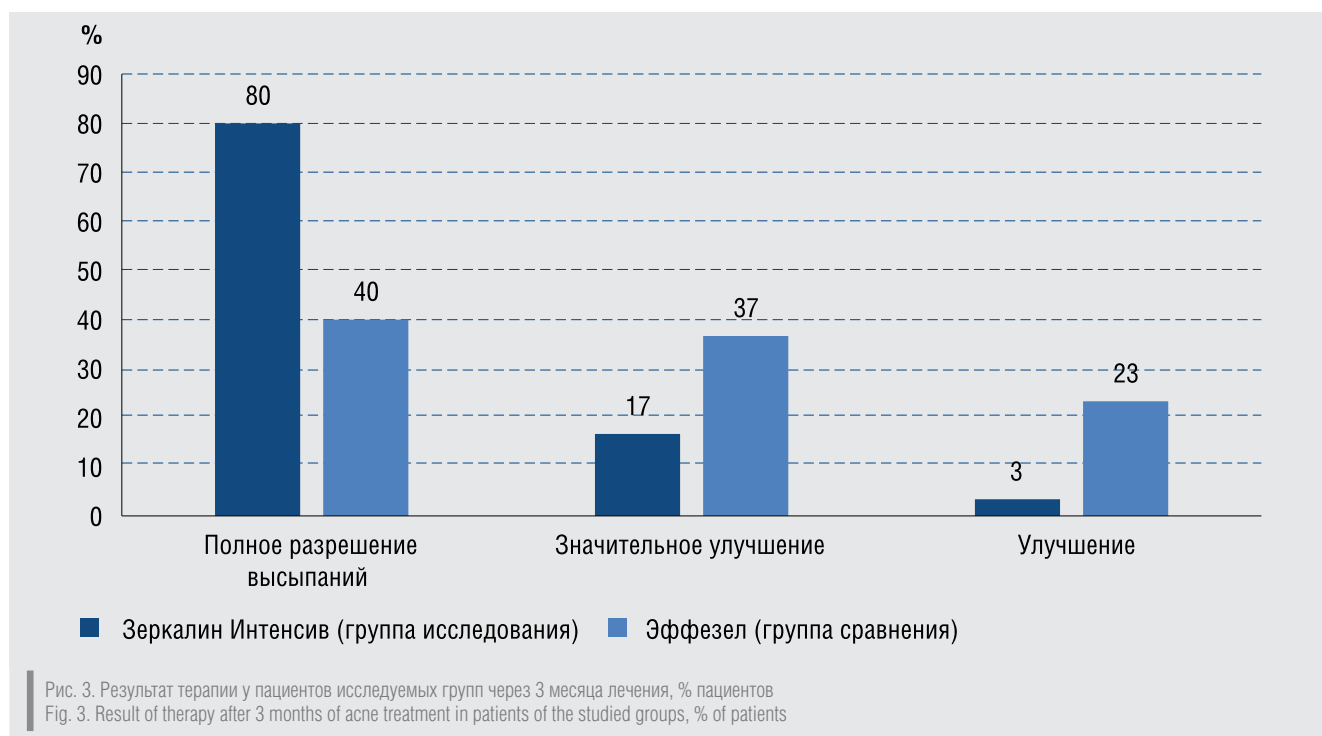


а



б

Рис. 2. Динамика клинических проявлений на фоне применения препарата Зеркалин Интенсив: а — до лечения; б — через 2 недели терапии
Fig. 2. Dynamics of clinical manifestations when using the Zerkalin Intensive: а — before treatment; б — after 2 weeks of therapy



пациентов ($p = 0,236$); улучшение — у 1 (3,3%) и 7 (23,3%) пациентов соответственно.

Отсутствия эффекта от проводимой терапии и ухудшения состояния клинической картины у пациентов в данном исследовании не наблюдалось.

Нежелательные явления

В процессе исследования серьезных нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых лекарственных средств, не зарегистрировано. При применении геля Эффезел у 20 (70,0%) пациентов начиная со 2-й недели использования отмечалось появление незначительной сухости кожи и покраснения, купируемое при применении эмолентов. При использовании геля Зеркалин Интенсив побочных явлений не отмечалось.

Обсуждение

Согласно современным зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям, для лечения папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести терапией первой линии являются фиксированные комбинации лекарственных препаратов, в том числе комбинация клиндамицина / бензоила пероксида [2, 3, 12, 13]. Благодаря синергизму данных компонентов осуществляется воздействие на основные патогенетические механизмы заболевания: применение клиндамицина определяет антибактериальный, противовоспалительный и антикомедогенный эффект; бензоила пероксида — антибактериальный и кератолитический эффект, дополнительно предотвращая развитие антибактериальной резистентности *S. aspe*. Эффективность применения данной комбинации препаратов подтверждена результатами зарубежных исследований. Так, в работе J.J. Leyden и соавт. (2001) при оценке эффективности и безопасности комбинации клиндамицин / бензоила пероксид и бензоила пероксида

было установлено, что по сравнению с монопрепаратом комбинированный препарат продемонстрировал значительно большее уменьшение воспалительных поражений ($p = 0,04$) и улучшение клинической картины по оценке как врачей ($p \leq 0,04$), так и пациентов ($p < 0,001$) [9]. Также зарубежными исследователями изучалась эффективность данной комбинации в сравнении с комбинацией адапален / бензоила пероксид. После 12 недель терапии среднее снижение количества воспалительных очагов составило 76,8 и 72,2% соответственно ($p = 0,076$). При оценке переносимости такие побочные эффекты терапии, как эритема, сухость, шелушение, зуд и жжение, наблюдались чаще в группе адапален / бензоила пероксид во все временные периоды начиная с 1-й недели ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что обе комбинации обладают одинаковой эффективностью при лечении воспалительных и невоспалительных поражений акне, но клиндамицин / бензоила пероксид обеспечивает больший общий успех лечения за меньшее время в сочетании со значительно лучшим профилем переносимости и заметно лучшим профилем безопасности [11].

Результаты проведенного нами исследования подтверждают мнение зарубежных авторов. В настоящем исследовании были установлены более раннее время наступления и бóльшая эффективность в отношении полного клинического разрешения элементов акне при использовании геля Зеркалин Интенсив в сравнении с гелем Эффезел — через 2 месяца терапии у 11 (36,7%) и 6 (20%) пациентов соответственно, через 3 месяца терапии — у 24 (80%) и у 12 (40%) пациентов. Кроме того, в нашем исследовании мы отметили более выраженный положительный клинический эффект геля Зеркалин Интенсив в отношении разрешения узлов при тяжелой степени акне, а также постакне: снижение интенсивности окраски поствоспалительных пятен наблюдалось у всех 24 (100%) пациентов группы

исследования и у 12 (48,0%) пациентов группы сравнения; снижение выраженности рубцов — у 4 (66,7%) пациентов и у 1 (25,0%) пациента соответственно. Также нами была зарегистрирована лучшая переносимость комбинации клиндамицин / бензоила перексид: побочные эффекты терапии (эритема, сухость и шелушение) наблюдались только у пациентов группы сравнения. Эти результаты согласуются с данными исследования L. Green и соавт. (2012), установивших, что средние показатели эритемы, сухости и шелушения были значительно выше при применении геля адапален / бензоил перексид, чем при применении геля клиндамицин / бензоил перексид на 1-й и 2-й неделях терапии ($p < 0,03$) [14]. Отсутствие побочных эффектов при применении геля Зеркалин Интенсив, по нашему мнению, достигается за счет включения в состав лекарственного средства вспомогательных компонентов (глицерола и диметикона), которые способствуют

увлажнению кожи и ее защите от сухости и раздражения. Таким образом, несмотря на отсутствие достоверных различий в эффективности применения исследуемых препаратов, можно констатировать клиническое преимущество геля Зеркалин Интенсив как по времени наступления и выраженности клинического эффекта, так и по отсутствию побочных явлений при применении препарата.

Заключение

Установлена сопоставимая высокая эффективность геля Зеркалин Интенсив и геля Эффезел в терапии акне. Вместе с тем применение геля Зеркалин Интенсив позволяет достичь полного разрешения высыпаний и значительного улучшения клинической картины у большего числа пациентов, в более короткие сроки и на фоне лучшей переносимости препарата. ■

Литература/References

1. Wolkenstein P, Machovcova A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):298–306. doi: 10.1111/jdv.14475
2. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
3. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
4. Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, Schlessinger J. Acne Vulgaris. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
5. O'Neill A, Gallo R. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome.* 2018;6(1):177. doi: 10.1186/s40168-018-0558-5
6. Монахов С.А. Раствор клиндамицина (1%) в терапии акне. Клиническая дерматология и венерология. 2012;10(5):85–88. [Monakhov SA. Clindamycin solution (1%) in the therapy of acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2012;10(5):85–88. (In Russ.)]
7. Олисова О.Ю., Шепелева А.В., Каюмова Л.Н. Опыт применения геля бензоила пероксида и клиндамицина в лечении акне легкой и средней степени тяжести. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023;26(6):605–621. [Olisova OY, Shepeleva AV, Kayumova LN. Experience of using benzoyl peroxide and clindamycin gel in the treatment of mild and moderate acne. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2023;26(6):605–621. (In Russ.).] doi: 10.17816/dv611037
8. Ковалева Ю.С., Кокина О.А., Шепилева Т.Н. Вопросы резистентности при акне: пути решения. Медицинский совет. 2023;17(2):76–82. [Kovaleva JS, Kokina OA, Shepeleva TN. Acne resistance issues: solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2023;17(2):76–82. (In Russ.)] doi: 10.21518/ms2023-040
9. Leyden JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J Cutan Med Surg.* 2001;5(1):37–42. doi: 10.1177/120347540100500109
10. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Huerter CJ, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(4):590–595. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70177-4
11. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J, Alió AB. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis.* 2009;84(4):223–229.
12. Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, Humphrey S, Hull P, Lynde C, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ.* 2016;188(2):118–126. doi: 10.1503/cmaj.14066547
13. Акне вульгарные: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. [Acne vulgaris: Clinical guideline / Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. (In Russ.)] URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/
14. Green L, Cirigliano M, Gwazdauskas JA, Gonzalez P. The Tolerability Profile of Clindamycin 1% / Benzoyl Peroxide 5% Gel vs. Adapalene 0.1% / Benzoyl Peroxide 2.5% Gel for Facial Acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(5):16–24.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — М.Р. Рахматулина, И.Н. Кондрахина; обработка и анализ данных — Е.П. Егорова, Е.Ю. Новоселова; интерпретация результатов — Е.П. Егорова, Г.Э. Трактиров; написание текста — М.Р. Рахматулина.

Authors' participation: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article. Concept and design of the study — Margarita R. Rakhmatulina, Irina N. Kondrakhina; collection and processing of material — Elena P. Egorova, Elena Yu. Novoselova; interpretation of the results — Elena P. Egorova, Georgy E. Traktirov; manuscript writing — Margarita R. Rakhmatulina.

Информация об авторах

***Ражматулина Маргарита Рафиковна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

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

Егорова Елена Петровна — врач-дерматовенеролог; e-mail: dr_pegorova@mail.ru

Новоселова Елена Юрьевна — врач-методист; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

Трактиров Георгий Эдуардович — студент; e-mail: traktirov@yandex.ru

Information about the authors

***Margarita R. Rakhmatulina** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 3 bldg 6 Korolenko street, Moscow 107076, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

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

Elena P. Egorova — MD, Dermatovenereologist; e-mail: dr_pegorova@mail.ru

Elena Yu. Novoselova — MD, Methodologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

Georgy E. Traktirov — Student; e-mail: traktirov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 22.01.2024

Принята к публикации: 09.04.2024

Опубликована онлайн: 24.04.2024

Submitted: 22.01.2024

Accepted: 09.04.2024

Published online: 24.04.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv15827>

Определение молекулярных типов и резистентности к макролидам у изолятов *Treponema pallidum*, выделенных на территории Российской Федерации

© Образцова О.А.*, Лагун К.М., Катунин Г.Л., Шпилева М.В., Носов Н.Ю.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. В 2022 г в Российской Федерации значительно выросло количество случаев заболевания сифилисом. Контроль гетерогенности субтипов *Treponema pallidum* важен для надзора за появлением и распространением антибиотикорезистентных штаммов.

Цель исследования. Определить молекулярные субтипы и устойчивость к макролидам у изолятов *T. pallidum*, выделенных на территории Российской Федерации в 2022 г.

Методы. Анализировали ДНК, выделенную из 49 образцов клинического материала, полученного в 2022 г. от пациентов лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля с диагнозами «первичный сифилис» и «вторичный сифилис», находящихся в трех федеральных округах Российской Федерации (Центральном, Сибирском и Северо-Кавказском). Выделение ДНК *T. pallidum* и подтверждение присутствия генетического материала проводили в соответствии с существующими алгоритмами. Для поиска генетических детерминант резистентности к макролидам анализировали фрагмент гена *23S rPHK*. Первичную расшифровку нуклеотидных последовательностей проводили в программе Sequencing Analysis 5.3.1. Для выравнивания анализируемых фрагментов целевых генов на референсные сиквенсы *T. pallidum* использовали программу Mega 11.

Результаты. В 2022 г. на территории представленных федеральных округов Российской Федерации идентифицированы три субтипа *T. pallidum* — 14d/f, 14d/g, 14d/d с продолжающимся доминированием субтипа 14d/f. В двух федеральных округах определен новый для Российской Федерации устойчивый к макролидам субтип 14d/d.

Заключение. На территории Российской Федерации продолжается расширение популяции *T. pallidum*, в том числе за счет появления азитромицин-устойчивых штаммов. Полученные данные подтверждают необходимость непрерывного мониторинга циркулирующих штаммов и могут облегчить понимание их географического распространения.

Ключевые слова: *Treponema pallidum*; макролиды; мутация A2058G; субтип

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: Образцова О.А., Лагун К.М., Катунин Г.Л., Шпилева М.В., Носов Н.Ю. Определение молекулярных типов и резистентности к макролидам у изолятов *Treponema pallidum*, выделенных на территории Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):52–58. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15827>



<https://doi.org/10.25208/vdv15827>

Determination of molecular types and resistance to macrolides in *Treponema pallidum* isolates isolated in the Russian Federation

© Olga A. Obraztsova*, Kseniya M. Lagun, Georgii L. Katunin, Marina V. Shpilevaya, Nikita Yu. Nosov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. The number of syphilis cases in the Russian Federation increased significantly in 2022. Control of heterogeneity of *Treponema pallidum* subtypes is important to monitor the emergence and spread of antibiotic-resistant strains

Aims. To determine molecular subtypes and resistance to macrolides in *T. pallidum* isolates isolated in the Russian Federation in 2022.

Methods. We analyzed DNA isolated from 49 samples of clinical material obtained from patients from dermatovenerological treatment and prevention facilities in three federal districts (CFD, SFD, SCFD) of the Russian Federation in 2022 with diagnoses of primary syphilis and secondary syphilis. *T. pallidum* DNA isolation and confirmation of the presence of genetic material were performed according to the existing algorithms. To search for genetic determinants of resistance to macrolides, a fragment of the 23S rRNA gene was analyzed. Primary decoding of nucleotide sequences was performed in Sequencing Analysis 5.3.1. Mega 11 program was used to align the analyzed fragments of target genes to *T. pallidum* reference sequences.

Results. In 2022, three subtypes of *T. pallidum* were identified in the territory of the represented federal districts of the Russian Federation: 14d/f, 14d/g, 14d/d with continued dominance of subtype 14d/f. The macrolide-resistant subtype 14d/d was identified in two federal districts, which is new for the Russian Federation.

Conclusions. The population of *T. pallidum* continues to expand in the Russian Federation, including the emergence of azithromycin-resistant strains. The data obtained confirm the need for continuous monitoring of circulating strains and may facilitate understanding of their geographic distribution.

Keywords: *Treponema pallidum*; macrolides; mutation A2058G; subtype

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

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

For citation: Obraztsova OA, Lagun KM, Katunin GL, Shpilevaya MV, Nosov NYu. Determination of molecular types and resistance to macrolides in *Treponema pallidum* isolates isolated in the Russian Federation. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(2):52–58. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv15827>



Обоснование

Сифилис, вызываемый *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum* (*T. pallidum*), является системным инфекционным заболеванием, передающимся половым путем. По данным официального государственного статистического наблюдения, в Российской Федерации показатель заболеваемости всеми формами сифилиса в 2019 г. составил 15,0 случая на 100 тыс. населения; в 2020 г. — 10,5; в 2021 г. — 14,5; в 2022 г. — 18,9 случая. Таким образом, за 2021–2022 гг. был зарегистрирован значительный рост заболеваемости сифилисом в целом по стране [1].

Важным инструментом для определения разнообразия и антибиотикоустойчивости циркулирующих изолятов *T. pallidum* является молекулярное типирование. В 1998 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) впервые представили схему типирования, основанную на определении количества повторов длиной 60 п.н. в гене *arp* и различий последовательностей в генах *tp11* [2], которая впоследствии была дополнена секвенированием участка гена *tp0548* [3]. Результат молекулярно-генетического типирования отдельного клинического изолята выражается тройным цифровым и буквенным обозначением (например, 14a/a), характеризующим обнаруженные у него варианты генов *arp*, *tp11* и *tp0548*. По результатам исследований, эндемичные для Российской Федерации субтипы *T. pallidum* относятся к линии Street Strain-14 (SS14) [4], которая занимает лидирующее положение в мире [5, 6]. В интервале 2014–2021 гг. на территории Российской Федерации идентифицировано восемь молекулярных субтипов *T. pallidum* — 14d/f, 14d/g, 14b/f, 14c/f, 14i/f, 9d/f, 14b/g и 14e/f с устойчивым доминированием субтипа 14d/f [7].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями препаратами первой линии для лечения сифилиса выступают препараты пенициллина [8]. Однако, несмотря на доказанную эффективность, лечение сифилитической инфекции данными препаратами ограничивается возможным развитием аллергических реакций [9–11]. В 1990-х годах для лечения больных ранними формами сифилиса начали применять азитромицин — антибиотик группы макролидов, который первоначально рассматривался как удобная альтернатива терапевтическому варианту бензатин бензилпенициллина G. Азитромицин прост в применении, не требует инвазивных процедур, имеет мало побочных эффектов и может использоваться в ускоренной партнерской терапии сифилиса [12]. В Российской Федерации с 1993 по 2003 г. азитромицин был включен в перечень препаратов резерва для лечения ранних манифестных форм сифилиса при непереносимости пенициллина и других препаратов резерва — доксициклина и цефалоспорины [13–15]. В связи с растущей устойчивостью *T. pallidum* к макролидам [16, 17] из последующих российских рекомендаций по лечению сифилиса азитромицин был удален. В настоящее время некоторые зарубежные руководства, в частности Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), включают данный антибиотик в качестве препарата второй линии для терапии ранних форм сифилиса [18].

Было показано, что существует тесная связь между устойчивостью к макролидам и мутациями A2058G и A2059G в 23S рРНК *T. pallidum* [19–21]. Особенностью *T. pallidum* является невозможность лабораторного те-

стирования ее антибиотикочувствительности ввиду некультивируемости возбудителя сифилиса, что обуславливает применение молекулярно-генетических методов исследования, позволяющих всесторонне изучить генетические детерминанты резистентности. В интервале 2014–2021 гг. на территории Российской Федерации идентифицированы три субтипа — 14d/g, 14b/g и 14b/f, несущие ассоциированную с резистентностью к азитромицину мутацию A2058G [7, 22].

Цель данной работы — исследовать молекулярные типы и устойчивость к макролидам у изолятов *T. pallidum*, выделенных на территории Российской Федерации в 2022 г.

Методы

В 2022 г. было получено 49 изолятов *T. pallidum* от пациентов лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля трех федеральных округов Российской Федерации, а именно 24 — из Сибирского, 23 — из Центрального и 2 — из Северо-Кавказского. Диагноз «сифилис» был установлен на основании клинических данных и лабораторных тестов: теста быстрых плазменных реакций (РПР), реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментного анализа (ИФА) [23]. Среди больных сифилисом, от которых были получены клинические изоляты (отделяемое эрозивно-язвенных элементов), содержащее бледную трепонему, было 35 мужчин и 14 женщин в возрасте от 16 до 76 лет. По диагнозу пациенты распределялись следующим образом: первичный сифилис (A51.1 по МКБ-10) был диагностирован у 14 пациентов, вторичный сифилис (A.51.3) — у 34, первичный сифилис других локализаций (A51.2) — у 1 пациента.

Выделение ДНК из образцов клинического материала проводили с использованием набора реагентов «Проба-НК» («ДНК-технология», Россия) согласно инструкции производителя. Присутствие генетического материала *T. pallidum* в образцах клинического материала подтверждалось методом ПЦР с праймерами к видоспецифичному гену *po1a*, кодирующему ДНК-полимеразу I данного микроорганизма (табл. 1) [24].

Молекулярное типирование образцов с подтвержденным наличием генетического материала *T. pallidum* проводили в соответствии с алгоритмом, рекомендованным Центром контроля и профилактики заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention, Druid Hills, Atlanta, Georgia). Алгоритм проведения и порядок оценки результатов метода описаны ранее [25]. Амплификацию генов *T. pallidum* осуществляли на основе пар праймеров [24] с использованием ДНК-амплификатора T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Очистка ПЦР-продукта после первого этапа амплификации проведена с использованием набора QIAquick PCR Purification Kit (Qiagen, Германия). Очищенный ПЦР-продукт был использован для второго этапа амплификации с применением меченых терминирующих нуклеотидов из набора реагентов Big Dye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Осажденные продукты ПЦР использовали для проведения секвенирования варибельного фрагмента гена 23S рРНК на приборе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с применением программного обеспечения 3130 Data Collection v. 3.0 [7]. Первичная расшифровка нуклеотидных последовательностей проведена в программе Sequencing Analysis 5.3.1. Для выравнивания анализируемых

Таблица 1. Последовательности праймеров, использованных для амплификации целевых генов *T. pallidum*
Table 1. Primer sequences used for amplification of *T. pallidum* target genes

Ген	Название праймера	Нуклеотидная последовательность
arp	ARP-1	5'-ATCTTTGCCGTCCCGTGTGC-3'
	ARP-2	5'-CCGAGTGGGATGGCTGCTTC-3'
	A-1	5'-ACTGGCTCTGCCACACTTGA-3'
tprII	B-2	5'-CTACCAGGAGAGGGTGACGC-3'
	IP-6	5'-CAGGTTTTGCCGTTAAGC-3'
	IP-7	5'-AATCAAGGGAGAATACCGTC-3'
tp0548	tp0548 sense	5'-GGTCCCTATGATATCGTGTTCG-3'
	tp0548 antisense	5'-GTCATGGATCTGCGAGTGG-3'
23 S	23 Sf	5'-GTCTCCCACCTATACTACACAT -3'
	23 Sr	5'-GGAGAGGTTTCGTGGTAACACA -3'

фрагментов целевых генов на референсные сиквенсы *T. pallidum* использовали программу Mega 5.

Результаты

В 49 клинических образцах методом ПЦР с праймерами к гену *poIA* было подтверждено присутствие ДНК *T. pallidum*. Молекулярное типирование изолятов по генам *arp*, *tpr* и *tp0548* позволило идентифицировать полный молекулярный субтип каждого изолята. Были выявлены по одному варианту генов *arp* (вариант 14) и *tprII* (вариант d) и 3 варианта гена *tp0548* (варианты d, f, g). Таким образом, в проанализированной популяции определены три молекулярных субтипа: 14d/f (32 штамма, 65%), 14d/d (10 штаммов, 20%) и 14d/g (7 штаммов, 15%), из которых 14d/d обнаружен впервые (рис. 1).

Транзиция A2058G с доказанной ролью в обеспечении высокого уровня резистентности к макролидным антибиотикам оказалась ассоциирована с субтипами 14d/d и 14d/g (всего 17 штаммов, 35%). Распределение изолятов по федеральным округам представлено в табл. 2.

Обсуждение

Ввиду того, что *T. pallidum* является некультивируемым патогеном и не растет на питательных средах, изучение антибиотикорезистентности данного микроорганизма проводится молекулярно-генетическими методами путем определения известных и вероятных

генетических детерминант резистентности. Особый интерес представляет поиск детерминант устойчивости *T. pallidum* к антибактериальным препаратам широкого спектра действия, применяемым в качестве альтернативной схемы терапии при непереносимости пенициллинов, отмеченной у 8–12% популяции [9–11]. В литературе упоминаются две мутации, идентифицированные в гене *23S pPHK*. Первая — A2058G — определяет устойчивость *T. pallidum* к макролидам с 14-членным (эритромицин, рокситриомидин, кларитромицин) и 15-членным (азитромицин) лактоновым кольцом [5]. Вторая мутация — A2059G — обеспечивает устойчивость одновременно к 14-, 15- и 16-членным (спирамицин, тилозин) макролидам [6]. Ограничением настоящего исследования является невозможность изучить клинические проявления выявленной устойчивости, так как азитромицин исключен из федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом. Тем не менее полученные данные об устойчивости к макролидам на основании проведенного молекулярного типирования клинических изолятов позволили осуществить анализ российской популяции *T. pallidum*.

В 2022 г. на территории представленных федеральных округов идентифицированы три субтипа *T. pallidum*. Можно отметить продолжающееся доминирование эндемичного для Российской Федерации субтипа 14d/f, сохраняющего чувствительность к макролидам. Устойчивый к макролидам субтип 14d/g ранее уже обнаружился в Сибирском и Центральном федеральных округе

Тип гена <i>tp0548</i>	Нуклеотидная последовательность																																			
d	c	-	-	-	a	g	g	g	t	c	c	a	g	t	g	g	t	t	c	c	g	a	c	a	g	t	g	a	t	g	g	c	a	a	g	c
f	c	t	g	g	a	g	g	g	t	c	c	a	g	t	g	g	t	t	g	c	a	g	c	g	a	t	a	a	t	g	g	c	a	a	c	c
g	c	e	a	g	a	g	a	g	t	c	c	a	g	t	g	g	t	t	g	c	a	g	c	g	a	t	a	a	t	g	g	c	a	a	c	c

Рис. 1. Варианты нуклеотидных последовательностей в гене *tp0548* *T. pallidum*
Fig. 1. Nucleotide sequence variants in the *tp0548* gene of *T. pallidum*

Таблица 2. Распределение субтипов *T. pallidum* по федеральным округам
Table 2. Distribution of *T. pallidum* subtypes by federal districts

Федеральный округ	Субъект РФ	Количество изолятов по субтипам		
		14d/f	14d/g*	14d/d*
Северо-Кавказский	г. Ставрополь	—	—	2
Сибирский	г. Кызыл	24	—	—
	г. Москва	8	6	8
Центральный	Калужская область	—	1	—

*Субтипы, содержащие мутацию устойчивости к макролидам.
*Subtypes containing a macrolide resistance mutation.

гах [7, 22]. В 2022 г. в Центральном (преимущественно) и Северо-Кавказском федеральных округах появился новый для Российской Федерации устойчивый к макролидам субтип 14d/d. Данный субтип *T. pallidum* никогда не был преобладающим ни в одной стране, однако является одним из наиболее распространенных в Аргентине [26], редко встречается в Чешской Республике [22], спорадически обнаруживается во Франции [27] и Австралии [28]. В Бразилии выделены изоляты *T. pallidum* данного субтипа с мутацией устойчивости к макролидам A2058G [29].

Данные исследования свидетельствуют о постоянном расширении популяции *T. pallidum* на территории Российской Федерации, в том числе за счет появления азитромицин-устойчивых штаммов. Так, в 2013 г. несущие ассоциированную с резистентностью к азитромицину мутацию A2058G в гене *23S pPHK* изоляты *T. pallidum* принадлежали субтипам 14d/g и 14b/f [23], в 2016 г. — к субтипу 14b/g [12], в 2022 г. — к субтипу 14d/d. Кроме того, в 2016 и 2017 гг. в Сибирском федеральном округе были идентифицированы изоляты 14b/g и 14e/f, не имеющие мутации устойчивости к макролидам [12]. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2022 г. в Москве выявлено в 2 раза больше больных с впервые в жизни установленным диагнозом сифилиса, чем годом ранее [1]. Одной из причин роста заболеваемости является увеличение миграционных потоков. Менее очевидной причиной может быть бесконтрольное использование антибиотиков, маскирующее симптомы заболевания.

Этическая экспертиза

В рамках нашего исследования не задействованы пациенты, не осуществляется вмешательство в ход лечения. В исследовании используются исключительно образцы биоматериала из субъектов РФ. Полученная информация не позволяет непосредственно или косвенно идентифицировать пациентов и не может повлечь за собой риск уголовной или гражданской ответственности пациентов, нанести ущерб их финансовому положению, положению на работе или репутации.

Заключение

Результаты молекулярного типирования клинических изолятов *T. pallidum*, проведенного в 2022 г., подтвердили существующую тенденцию: в 2022 г. среди образцов *T. pallidum*, циркулировавших на территории Российской Федерации, доминировал молекулярный тип 14d/f, другие субтипы встречались реже; все образцы с субтипом гена *tr 0548* «g» несли в себе доминанту резистентности к макролидам A2058G.

Поскольку Россия относится к географическим регионам с низкой распространенностью устойчивости к макролидам, появление изолятов, содержащих маркеры устойчивости к азитромицину, можно отнести за счет трансграничного переноса, связанного с трудовой миграцией или туризмом из определенного географического региона. Таким образом, проведение непрерывного мониторинга российской популяции *T. pallidum* может облегчить понимание географического распространения инфекции и антибиотикорезистентности штаммов *T. pallidum*. ■

Литература/References

1. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). [Edinaya mezhvedomstvennaya informacionno-statisticheskaya sistema (EMISS). (In Russ.)] URL: <https://fedstat.ru/indicator/41709> (accessed: 20.09.2023).
2. Pillay A, Liu H, Chen CY, Holloway B, Sturm AW, Steiner B, et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Transm Dis*. 1998;25(8):408–414. doi: 10.1097/00007435-199809000-00004
3. Marra CM, Sahi SK, Tantaló LC, Godornes C, Reid T, Behets F, et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical

distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis*. 2010;202(9):1380–1388. doi: 10.1086/656533

4. Образцова О.А., Алейникова К.А., Обухов А.П., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Генетические детерминанты резистентности к антимикробным препаратам и их распространенность у различных молекулярных субтипов *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(3):217–221. [Obraztsova OA, Aleynikova KA, Obukhov AP, Kubanov AA, Deryabin DG. Genetic antimicrobial resistance determinants and their prevalence in

molecular subtypes of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2018;20(3):217–221. (In Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2018.3.216-221

5. Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(2):583–589. doi: 10.1128/AAC.01095-09

6. Matejková P, Strouhal M, Smajs D, Norris SJ, Palzkill T, Petrosino JF, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* strain SS14 determined with oligonucleotide arrays. BMC Microbiol. 2008;8:76. doi: 10.1186/1471-2180-8-76

7. Образцова О.А., Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С. Распространенность мутации A2058G в гене 23S рРНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(4):369–374. [Obraztsova OA, Shpilevaya MV, Katunin GL, Obukhov AP, Shagabieva YuZ, Solomka VS. Prevalence of the A2058G mutation in 23S rRNA gene, which determines *Treponema pallidum* macrolide resistance in Russian population. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2022;24(4):369–374. (In Russ.)] doi: 10.36488/cmasc.2022.4.369-374

8. Сифилис: Клинические рекомендации РФ. М.; 2020. [Sifilis: Klinicheskie rekomendacii RF. Moscow; 2020. (In Russ.)]

9. Macy E, Poon K-YT. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. Am J Med. 2009;122(8):778.e1–778.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.034

10. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. Allergy Asthma Proc. 2014;35(6):489–494. doi: 10.2500/aap.2014.35.3791

11. Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Alvarez A, Armegol P, Barberá MJ, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? J Eur Acad Dermatol Venerol. 2018;32(10):1791–1795. doi: 10.1111/jdv.15078

12. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med. 2005;353(12):1236–1244. doi: 10.1056/NEJMoa044284

13. Лечение и профилактика сифилиса: Методические рекомендации. М.: Минздрав России; 1993. 31 с. [Lechenie i profilaktika sifilisa: Metodicheskie rekomendacii. Moscow: Minzdrav Rossii; 1993. 31 s. (In Russ.)]

14. Лечение и профилактика сифилиса: Методические указания № 98/273. М.: Минздрав России; 1999. 20 с. [Lechenie i profilaktika sifilisa: Metodicheskie ukazaniya No. 98/273. Moscow: Minzdrav Rossii; 1999. 20 s. (In Russ.)]

15. Приказ Минздрава России от 25.07.2003 № 327 «Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 25.07.2003 No. 327 "Ob utverzhenii protokola vedeniya bol'nyh "Sifilis". (In Russ.)] URL: <https://base.garant.ru/4179725/>

16. Centers for Disease Control and Prevention. Brief report: azithromycin treatment failures in syphilis infections — San Francisco, California, 2002–2003. MMWR Morb Wkly Rep. 2004;53(9):97–198.

17. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart S, Godornes C, Klausner JD. Azithromycin resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000–2004. Clin Infect Dis. 2006;42(3):337–345. doi: 10.1086/498899

18. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, CDC. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1

19. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. New Engl J Med. 2004;351(2):154–158. doi: 10.1056/NEJMoa040216

20. Molini BJ, Tantaló LC, Sahi SK, Rodriguez VI, Brandt SL, Fernandez MC, et al. Macrolide Resistance in *Treponema pallidum* Correlates With 23S rDNA Mutations in Recently Isolated Clinical Strains. Sex Transm Dis. 2016;43(9):579–583. doi: 10.1097/olq.0000000000000486

21. Пушков А.А., Савостьянова К.В., Никитин А.Г. Краткие рекомендации по подготовке рукописей, содержащих информацию о результатах молекулярно-генетических исследований. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(5):364–366. [Pushkov AA, Savostyanov KV, Nikitin AG. Brief Guidelines on Preparation of Manuscripts Containing Information on the Results of Molecular Genetic Research. Current Pediatrics. 2018;17(5):364–366. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v17i5.1951

22. Khairullin R, Vorobyev D, Obukhov A, Kuular U-H, Kubanova A, Kubanov A, et al. Syphilis epidemiology in 1994–2013, molecular epidemiological strain typing and determination of macrolide resistance in *Treponema pallidum* in 2013–2014 in Tuva Republic, Russia. APMIS. 2016;124(7):595–602. doi: 10.1111/apm.12541

23. Приказ Минздрава России от 26.03.2001 № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Приложение № 1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 26.03.2001 No. 87 "O sovershenstvovanii serologicheskoy diagnostiki sifilisa". Prilozhenie No.1 "Postanovka otborochnyh i diagnosticheskikh testov na sifilis". (In Russ.)] URL: <https://docs.cntd.ru/document/901788110>

24. Liu H, Rodes B, Chen CY, Steiner B. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. J Clin Microbiol. 2001;39(5):1941–1946. doi: 10.1128/JCM.39.5.1941-1946.2001

25. Кубанов А.А., Воробьев Д.В., Обухов А.П., Образцова О.А., Дерябин Д.Г. Молекулярная эпидемиология *Treponema pallidum* в приграничном регионе Российской Федерации (Республика Тыва). Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2017;35(1):26–30. [Kubanov AA, Vorob'ev DV, Obukhov AP, Obraztsova OA, Deryabin DG. Molecular epidemiology of *Treponema pallidum* in border region of Russian Federation (Tuva Republic). Molecular Genetics, Microbiology and Virology. 2017;35(1):26–30. (In Russ.)] doi: 10.18821/0208-0613-2017-35-1-26-30

26. Vaulet LG, Grillova L, Mikalova L, Casco R, Fermepin MR, Pando MA, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* isolates from Buenos Aires, Argentina: Frequent Nichols-like isolates and low levels of macrolide resistance. PLoS One. 2017;12(2):e0172905. doi: 10.1371/journal.pone.0172905

27. Grange PA, Allix-Beguec C, Chanal J, Benhaddou N, Gerhardt P, Morini J-P, et al. Molecular Subtyping of *Treponema pallidum* in Paris, France. Sex Transm Dis. 2013;40(8):641–644. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000006

28. Read P, Tagg KA, Jeffreys N, Guy RJ, Gilbert GL, Donovan B. *Treponema pallidum* Strain Types and Association with Macrolide Resistance in Sydney, Australia: New TP0548 Gene Types Identified. J Clin Microbiol. 2016;54(8):2172–2174. doi: 10.1128/JCM.00959-16

29. Sato NS, Morais FR, Polisel JO, Belda W, Fagundes LJ. Molecular typing and detection of macrolide resistance in *treponema pallidum* dna from patients with primary syphilis in São Paulo, Brazil. Sex Transm Infect. 2017;93(Suppl2):A1–A272. doi: 10.1136/sextrans-2017-053264.151

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Проведение молекулярно-биологических исследований — О.А. Образцова, К.М. Лагун; получение образцов клинического материала — Г.Л. Катунин; анализ и интерпретация данных — М.В. Шпилевая; редактирование — Н.Ю. Носов.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Conducting molecular biological research — Olga A. Obratsova, Kseniya M. Lagun; obtaining samples of clinical material — Georgii L. Katunin; analysis and interpretation of data — Marina V. Shpilevaya; editing — Nikita Yu. Nosov.

Информация об авторах

***Образцова Ольга Анатольевна** — к.б.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2139>; eLibrary SPIN: 6355-4699; e-mail: valeeva19@gmail.com

Легун Ксения Михайловна — ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9700-2455>; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru

Катунин Георгий Леонидович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; eLibrary SPIN: 1598-8595; e-mail: g.katunin@rambler.ru

Шпилева Марина Валентиновна — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

Носов Никита Юрьевич — к.б.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nnosov@cnikvi.ru

Information about the authors

***Olga A. Obratsova** — Cand. Sci. (Biol.); address: 3 blbg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2139>; eLibrary SPIN: 6355-4699; e-mail: valeeva19@gmail.com

Kseniya M. Lagun — ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9700-2455>; eLibrary SPIN: 4770-8904; e-mail: xobanaa@mail.ru

Georgii L. Katunin — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; eLibrary SPIN: 1598-8595; e-mail: g.katunin@rambler.ru

Marina V. Shpilevaya — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

Nikita Yu. Nosov — Cand. Sci. (Biol.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nnosov@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 26.09.2023

Принята к публикации: 09.04.2024

Опубликована онлайн: 17.04.2024

Submitted: 26.09.2023

Accepted: 09.04.2024

Published online: 17.04.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv3615>

Возможности применения инъекционных методов в лечении атрофических рубцов

© Акопян И.Х.* , Мураков С.В.

Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Атрофические рубцы являются распространенным осложнением, которым сопровождается заживление акне. Они достаточно широко распространены среди молодых людей, и их физические и психологические последствия при ненадлежащем лечении могут сохраняться на протяжении всей жизни. Существует множество методов терапии атрофических рубцов, но ограниченная эффективность и высокая частота побочных эффектов сдерживают их применение. Для оптимальной терапии рубцов необходимо с высокой вероятностью прогнозировать, какое лечение даст наиболее удовлетворительный результат за самый короткий период времени с минимальным количеством побочных эффектов у большинства респондентов. Анализ многочисленных исследований показывает, что не существует панацеи для лечения атрофических рубцов, это объясняет развивающуюся тенденцию к разработке комбинированных методов лечения. Целью нашего обзора является анализ инъекционных методов терапии атрофических рубцов с упором на последние достижения предшествующего десятилетия, поскольку за последние годы именно эти методы не только показали себя как одни из самых успешных в терапии, но и обладают, по мнению большинства авторов, огромным потенциалом повышения эффективности лечения тяжелых случаев. Хотя беспристрастное сравнение каждого метода терапии трудно провести из-за различных размеров выборки исследований, силы доказательной базы, особенностей проведения терапии и прочих факторов, тем не менее есть вероятность достижения консенсуса в отношении того, какие методы лечения оптимально подходят для определенных типов рубцов. Это должно являться безусловным определяющим фактором для выбора наилучшей терапевтической стратегии, будь то монотерапия или очетанное применение, при лечении атрофических рубцов с минимальным количеством побочных эффектов и осложнений.

Ключевые слова: рубцы; инъекционная терапия; филлеры; PRP-терапия; стволовые клетки

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Акопян И.Х., Мураков С.В. Возможности применения инъекционных методов в лечении атрофических рубцов. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):59–65.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv3615>



<https://doi.org/10.25208/vdv3615>

The possibilities of using injectables in the treatment of atrophic scars

© Inessa H. Akopyan*, Stanislav V. Murakov

Academy of Postgraduate education under Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

Atrophic scars are a common complication that accompanies the healing of vulgar acne. The condition is quite widespread among young people, and their physical and psychological consequences with improper treatment can persist throughout life. There are many therapies for atrophic scars, but limited efficacy and high frequency of side effects limit use of these methods. For optimal treatment of a patient's scar, it is necessary to predict which treatment will provide the most satisfactory result in the short period of time with the minimum number of side effects. Analysis of numerous studies shows that there is no panacea for the treatment of atrophic scars, which explains the developing trend towards the development of combined treatment methods. The purpose of our review is to analyze injectable methods of therapy for atrophic scars with an emphasis on the latest achievements of the previous decade, since in recent years these methods have shown themselves not only as one of the most successful in therapy, but also, according to most authors, there is a huge potential to increase the efficacy of treatment in severe cases. Although, it is difficult to make an unbiased comparison of each therapy method due to the different sample sizes of studies, the strength of evidence, the specifics of therapy and other factors, nevertheless, there is a possibility of reaching consensus on which treatment methods are optimally suited for certain types of scars. This should be an absolute determining factor for choosing the best therapeutic strategy, whether it is monotherapy or combination therapy, in the treatment of atrophic scars with minimum side effects.

Keywords: cicatrix; injections; dermal fillers; plasma skin regeneration; stem cells

Conflict of interest: the authors of this article have no conflict of interest to declare.

Funding source: the authors personally funded the preparation of the manuscript.

For citation: Akopyan IH, Murakov SV. The possibilities of using injectables in the treatment of atrophic scars. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(2):59–65. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv3615>



Введение

Вульгарные угри — распространенное дерматологическое заболевание, которым страдает большое количество людей. Его патогенез начинается с фолликулярной гиперкератинизации и андроген-опосредованной гиперпродукции кожного сала в сально-волосяных фолликулах [1]. Считается, что избыточная секреция способствует размножению *Cutibacterium acnes* в фолликулах, вызывая воспалительную реакцию, которая потенциально может приводить к рубцеванию. Однако в недавнем исследовании развития акне, в котором применялись технологии секвенирования, была выявлена важная роль равновесия между представителями микробиома и особенно между фило типами *Cutibacterium acnes* [2]. Вероятность рубцевания сильно зависит от интенсивности и продолжительности воспалительной реакции и несбалансированного соотношения матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов ММП (ТИМП) во время процесса ремоделирования внеклеточного матрикса. В частности, повышенное соотношение тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ к матриксным металлопротеиназам ослабляет синтез коллагена в процессе заживления и приводит к развитию атрофических рубцов, а обратное соотношение приводит к образованию гипертрофических или келоидных рубцов [3].

Исследования показывают, что более 80% рубцов от угревой сыпи атрофические. В этой категории V-образные (Ice-pick) рубцы являются преобладающим клиническим проявлением атрофического рубцевания (~ 60%), за ними следуют U-образные (Boxcar) (~25%) и M-образные (Rolling) рубцы (~ 15%) [4]. Известно, что из всех различных типов атрофических рубцов наиболее сложно поддаются лечению V-образные рубцы. Они представляют собой вертикальные углубления в коже шириной менее 2 мм, которые могут проникать через всю толщу дермы. U-образные рубцы представляют собой круглые углубления в коже с вертикальными стенками и плоским основанием, с более широким диаметром от 1 до 4 мм и глубиной в диапазоне от 0,1 до 0,5 мм. M-образные рубцы имеют наибольший диаметр (от 4 до 6 мм), но при этом их глубина меньше всего.

Поскольку каждый тип атрофического рубца имеет свои уникальные характеристики, для достижения оптимальных результатов требуется как правильный выбор лечения, так и его правильное выполнение. В этом обзоре мы проанализируем инъекционные методы лечения с особым акцентом на заслуживающие внимания достижения последнего десятилетия. Инъекционные методы позволяют доставить лекарственное средство непосредственно в место повреждения, что дает возможность добиться максимально целевого результата с минимальным воздействием на прилегающие области. Объектом поиска информации была база публикаций Национального центра биотехнологической информации PubMed (ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) с открытыми фильтрами по ключевым словам «atrophic scar treatment» и «injection», в поисковой выдаче анализировались статьи за последние 12 лет.

Дермальные филлеры

В последние годы дермальные филлеры зарекомендовали себя как один из самых популярных вариантов лечения пациентов с атрофическими рубцами поставк-

не. Существует огромное многообразие типов и марок филлеров, но в целом все их можно классифицировать по периоду терапевтического действия на препараты короткого действия, полупостоянные и постоянные (перманентные) [5]. Несмотря на то что многие бренды в своих клинических обзорах продемонстрировали высокоэффективные результаты, в выборе решения о том, какие филлеры будут применяться, должна учитываться вся информация о периоде и механизмах действия, неблагоприятных эффектах и экономической целесообразности тех или иных марок.

Филлеры короткого действия

Подверженность биодegradации — одна из причин варьирования периода действия филлеров [6]. Один из популярных филлеров — гиалуроновая кислота, представляющая собой вещество с высокой биоразлагаемостью, которое ферментативным путем расщепляется гиалуронидазой [7]. Современные технологические достижения позволяют стабилизировать гиалуроновую кислоту за счет перекрестного связывания ее молекул, которое продлевает клинический эффект разового введения от 6 до 18 месяцев [8]. Большое преимущество гиалуроновой кислоты — то, что ее эффекты являются как непосредственными, так и отсроченными во времени. Гидрофильные свойства молекулы гиалуроновой кислоты обеспечивают немедленную волкюмизацию тканей за счет удержания воды в дерме после инъекции [9]. В течение нескольких месяцев после введения активация фибробластов гиалуроновой кислоты индуцирует выработку коллагена [10], что способствует дополнительному увеличению объема мягких тканей. Филлеры гиалуроновой кислоты можно разделить на монофазные (однородная смесь низко- и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты) и двухфазные (считая гиалуроновая кислота в суспензии несшитой гиалуроновой кислоты). В многочисленных исследованиях сообщается о значительном улучшении состояния всех типов рубцов после введения гиалуроновой кислоты, в том числе показано, что микродозовые инъекции двухфазной гиалуроновой кислоты почти бесследно удаляют V-образные рубцы, оставшиеся после 2–5 циклов фракционной лазерной шлифовки [11–13]. Следует учитывать, что в то время как двухфазные филлеры более устойчивы к деградации гиалуронидазой и обладают продолжительным терапевтическим эффектом, инъекции монофазного филлера гораздо существенно увеличивают объем тканей [13].

Еще одним препаратом короткого действия является коллаген. Коллагеновые филлеры могут быть получены из биоматериала крупного рогатого скота или свиней. Препарат вводится непосредственно в глубокие слои дермы для восстановления потери объема, вызванной рубцами [14]. Основным недостатком коллагеновых филлеров — их аллергенный потенциал, который опосредует необходимость тестирования для каждого пациента в течение нескольких недель перед инъекцией.

Полупостоянные филлеры

Поли-L-молочная кислота (PLLA) представляет собой популярный класс филлеров, обладающих полупостоянным биостимулирующим эффектом [15]. PLLA оказывает свое действие, напрямую стимулируя синтез фибробластами коллагена в дерме [16]. В отличие

от гиалуроновой кислоты результаты не мгновенны и требуют от нескольких недель до нескольких месяцев для оптимальной выработки коллагена и ремоделирования внеклеточного матрикса [15]. Большая часть исследований показывает, что результаты сохраняются около 24 месяцев [17]. Недостатком использования PLLA является то, что она обеспечивает минимальную коррекцию V-образных рубцов [18]. Кроме того, инъекции PLLA могут вызвать болевые реакции, появление гематом, эритем и образование узелков, особенно при попадании вещества за пределы целевой зоны [19].

Гидроксипатит кальция (СаНА) — биостимулирующий полупостоянный филлер, который аналогичным образом стимулирует выработку коллагена и индуцирует формирование фиброзной ткани. Подобно PLLA, СаНА-филлеры состоят из микросфер, суспендированных в геле карбоксиметилцеллюлозы. После инъекции гель-носитель быстро деградирует, а оставшиеся микросферы обеспечивают восполнение объема. Что еще более важно, долгосрочное восстановление объема достигается за счет активации фибробластов, которые повышают выработку коллагена на срок до 24 месяцев или дольше [20]. Как и при использовании большинства других филлеров, V-образные рубцы не поддаются коррекции. В ряде исследований отмечаются такие побочные эффекты, как эритема и экстрезии, гематомы, экхимозы и образование узелков [21].

Перманентные филлеры

В целях улучшения результатов, безопасности и долговечности коллагеновых препаратов были разработаны полиметилметакрилатные (ПММА) филлеры. Полиметилметакрилат представляет собой небiorазлагаемый синтетический полимер, который первоначально использовался для конструирования зубных и офтальмологических имплантатов, но позже был адаптирован для наращивания мягких тканей [6].

В настоящее время ПММА-филлеры состоят из 20% ПММА, суспендированного в бычьем коллагене и лидокаине, которые позволяют достичь коррекции в большинстве случаев. Наряду с терапевтическим эффектом в ряде случаев отмечаются побочные проявления в виде гематом, экхимозов, эритем и боли в месте инъекции [18], но ни в одном из исследований не было зарегистрировано образования гранулем на всем периоде наблюдения. Тем не менее необходимо более длительное наблюдение, чтобы лучше оценить профиль безопасности ПММА-филлеров, поскольку известно, что гранулемы возникают отсроченно [6].

Инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы

Обогащенная тромбоцитами плазма представляет собой препарат с высокими концентрациями тромбоцитов, факторов роста и хемо/цитокинов, полученный из крови пациента. Использование аутологичных препаратов по сравнению с другими инъекционными методами имеет преимущества за счет низкой вероятности иммунологических реакций, что делает процедуру более безопасной, хорошо переносимой, с минимальными побочными эффектами и меньшей стоимостью, так как материал получают от пациента после забора периферической крови и ее центрифугирования. Ме-

ханизмы действия аутологичных концентратов тромбоцитов заключаются в доставке высоких концентраций факторов роста и других физиологически активных молекул к месту поражения. Биологически активные вещества секретируются тромбоцитами, связываются с трансмембранными рецепторами на клетках-мишенях, вызывая экспрессию белков, которые, в свою очередь, запускают такие эффекты, как пролиферация клеток, ангиогенез, синтез коллагена и формирование компонентов внеклеточного матрикса. Кроме того, активированные тромбоциты повышают экспрессию матриксных металлопротеаз, стимулируя удаление дефектных фрагментов коллагеновых фибрилл. Высвобождаемые факторы роста стимулируют синтез фибробластами новых, более организованных волокон коллагена, а также гиалуроновой кислоты, которая связывается с водой, увеличивая объем кожи и ее увлажнение [22].

Методика показывает положительные результаты как в индивидуальной терапии атрофических рубцов, так и в сочетании с другими методами, в частности с фракционной лазерной шлифовкой [23], химическим пилингом [24], субцизионной терапией и микронидлингом [25].

Кроме того, для усиления эффекта лечения атрофических рубцов обогащенная тромбоцитами плазма может применяться в сочетании с другими методами: показано, что комбинированная инъекционная терапия с введением аутологичной жировой ткани, клеток стромально-васкулярной фракции и обогащенной тромбоцитами плазмы значительно улучшает состояние пораженной кожи — нормализуется цвет кожи, повышается эластичность, снижается трансэпидермальная потеря воды, уменьшается окрас пятен и размер пор кожи [26].

Липолифтинг

Жировая ткань — практически идеальный материал для аугментации, так как она легко доступна и не способна отторгаться и вызывать аллергические или другие неблагоприятные реакции тканей на трансплантат. Процедура инъекции материала небольшими порциями при имплантации сразу в несколько зон обеспечивает максимальный доступ трансплантата к целевым участкам. Большинство пациентов достигают максимальных результатов примерно через три месяца после процедуры [27, 28]. Ряд исследований показывает, что инъекционная трансплантация аутологичной жировой ткани может быть более эффективна и достигает более высоких результатов, чем другие инъекционные методики [26, 29].

Терапия стволовыми клетками

Традиционная концепция терапии стволовыми клетками включает выделение эпидермальных (получаемых из кожи) стволовых клеток у пациентов, размножение, дифференцировку *in vitro* и последующую реинъекцию аутологичных клеток. В коже идентифицированы три отдельные эпидермальные ниши стволовых клеток: базальный слой эпидермиса, «область луковицы» волосяного фолликула и область основания сальных желез [30]. Более быстрый и простой альтернативный подход включает в себя локальную активацию и привлечение эндогенных (имеющихся в организме пациента) стволовых клеток к месту дефекта для регенерации новой ткани. Этот процесс может индуцироваться некоторыми

веществами (например, интерлейкином-1 α), которые будут способствовать пролиферации и дифференцировке стволовых клеток [31, 32]. Механизмы доставки стволовых клеток включают внутривенную или подкожную инъекцию, данные методы находятся на этапах разработок [33, 34].

Основываясь на бионических принципах, тканеинженерная искусственная кожа должна содержать достаточное количество полисахаридов и белков, кислорода и питательных веществ на ранних этапах трансплантации, что способствует уменьшению обострения воспалительной реакции, ангиогенезу и формированию нативных коллагеновых волокон. Разрабатываемые в настоящее время каркасы для трансплантации, засеянные стволовыми клетками, выделенными из жировой ткани, или нагруженные факторами роста каркасы, способные секретировать биоактивные вещества, продолжительное время после инъекции обладают потенциалом не только подавления образования рубцов, но и ускорения заживления раневых очагов [26, 35]. Многие исследователи считают, что высокими перспективами обладает сочетание терапии стволовыми клетками с аппаратными методами лечения атрофических рубцов. Результаты исследований показывают, что сочетание фракционного CO₂-лазера с инъекцией стволовых клеток не только позволяет достичь быстрых и эффективных результатов, но и практически полностью лишено побочных эффектов [36, 37].

Заключение

Рубцы как результат аномальной реакции заживления ран после повреждения кожи часто приводят не только к потере эстетики, но и к физической дисфункции. Существующие клинические стратегии, такие как хирургическое иссечение, лазерная терапия и применение лекарственных средств, дают достаточно большой набор методов коррекции пораженной кожи, но полностью избавиться от рубцов достаточно сложно.

Комбинированная стратегия, сочетающая инъекционные, химические и аппаратные методы, позволяет достичь наилучших результатов, однако она подразумевает большое количество сеансов терапии на протяжении длительного периода времени.

Терапия стволовыми клетками потенциально представляет собой самый перспективный метод лечения атрофических рубцов, так как имплантат будет полностью соответствовать нативной структуре заменяемой области, тем не менее до внедрения методики в повседневное применение еще может пройти длительный период времени.

Наиболее быстрым и безопасным методом устранения рубцов на сегодняшний день является инъекция мономерной гиалуроновой кислоты, хотя этот подход и обладает самым краткосрочным терапевтическим периодом. Однако благодаря биодеградации продукта данный метод может быть назван самым безопасным и в настоящее время представляется наиболее предпочтительным в лечении рубцов. ■

Литература/References

- Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne vulgaris: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(8):475–484.
- Zhou L, Liu X, Li X, He X, Xiong X, Lai J. Epidermal Barrier Integrity is Associated with Both Skin Microbiome Diversity and Composition in Patients with Acne Vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022;15:2065–2075. doi: 10.2147/CCID.S377759
- Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:893080. doi: 10.1155/2010/893080
- Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne scarring-pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):12–23.
- Wollina U, Goldman A. Hyaluronic acid dermal fillers: safety and efficacy for the treatment of wrinkles, aging skin, body sculpturing and medical conditions. *Clinical Medicine Reviews in Therapeutics*. 2011;3:107–121. doi: 10.4137/CMRT.S6928
- Gold MH, Sadick NS. Optimizing outcomes with polymethylmethacrylate fillers. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):298–304. doi: 10.1111/jocd.12539
- Buhren BA, Schrupf H, Bölke E, Kammers K, Gerber PA. Standardized in vitro analysis of the degradability of hyaluronic acid fillers by hyaluronidase. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):37. doi: 10.1186/s40001-018-0334-9
- Hussain SN, Goodman GJ, Rahman E. Treatment of a traumatic atrophic depressed scar with hyaluronic acid fillers: a case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:285–287. doi: 10.2147/CCID.S132626
- Turlier V, Delalleau A, Casas C, Rouquier A, Bianchi P, Alvarez S, et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci*. 2013;69(3):187–194. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.12.006
- Cabral LRB, Teixeira LN, Gimenez RP, Demasi APD, de Brito Junior RB, de Araújo VC, et al. Effect of Hyaluronic Acid and Poly-L-Lactic Acid Dermal Fillers on Collagen Synthesis: An in vitro and in vivo Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:701–710. doi: 10.2147/CCID.S266015
- Halachmi S, Ben Amitai D, Lapidot M. Treatment of acne scars with hyaluronic acid: an improved approach. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(7):e121–3.
- Schweiger ES, Sundick L. Focal Acne Scar Treatment (FAST), a new approach to atrophic acne scars: a case series. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(10):1163–1167.
- Park KY, Kim HK, Kim BJ. Comparative study of hyaluronic acid fillers by in vitro and in vivo testing. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014;28(5):565–568.
- Lee JH, Choi YS, Kim SM, Kim YJ, Rhie JW, Jun YJ. Efficacy and safety of porcine collagen filler for nasolabial fold correction in Asians: a prospective multicenter, 12 months follow-up study. *J Korean Med Sci*. 2014;29(Suppl3):S217–S221. doi: 10.3346/jkms.2014.29.S3.S217
- Fitzgerald R, Bass LM, Goldberg DJ, Graivier MH, Lorenc ZP. Physicochemical characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Aesthet Surg J*. 2018;38(suppl_1):S13–S17. doi: 10.1093/asj/sjy012
- Kim SA, Kim HS, Jung JW, Suh SI, Ryoo YW. Poly-l-lactic acid increases collagen gene expression and synthesis in cultured dermal fibroblast (Hs68) through the p38 MAPK pathway. *Ann Dermatol*. 2019;31(1):97–100. doi: 10.5021/ad.2019.31.1.97
- Vleggaar D. Facial volumetric correction with injectable poly-l-lactic acid. *Dermatol Surg*. 2005;31(11Pt2):1511–1517; discussion 1517–1518. doi: 10.2310/6350.2005.31236

18. Joseph JH, Shamban A, Eaton L, Lehman A, Cohen S, Spencer J, et al. Polymethylmethacrylate collagen gel-injectable dermal filler for full face atrophic acne scar correction. *Dermatol Surg.* 2019;45(12):1558–1566. doi: 10.1097/DSS.0000000000001863
19. da Costa A, Biccigo DGZ, de Souza Weimann ET, Mercadante LM, Oliveira PRG, Prebianchi SB, et al. Durability of three different types of hyaluronic acid fillers in skin: are there differences among biphasic, monophasic monodensified, and monophasic polydensified products? *Aesthet Surg J.* 2017;37(5):573–581. doi: 10.1093/asj/sjw161
20. Van Loghem J, Yutskovskaya A, Werschler WP. Calcium hydroxylapatite over a decade of clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(1):38–49.
21. Kadouch JA. Calcium hydroxylapatite: a review on safety and complications. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(2):152–161. doi: 10.1111/jocd.12326
22. Alser OH, Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: A literature review. *Scars Burns Heal.* 2018;4:2059513118808773. doi: 10.1177/2059513118808773
23. Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. The Efficacy of Autologous Platelet Rich Plasma Combined with Ablative Carbon Dioxide Fractional Resurfacing for Acne Scars: A Simultaneous Split-Face Trial. *Dermatol Surg.* 2011;37(7):931–938. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.01999.x
24. Mumtaz M, Hassan T, Shahzad MK, Hanif N, Anwar S, Anjum R. Comparing the Efficacy of Intra-dermal Platelet Rich Plasma (PRP) Versus 50% Trichloroacetic Acid (TCA) using Cross Technique for Atrophic Acne Scars. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(1):55–59. doi: 10.29271/jcpsp.2021.01.55
25. Bhargava S, Kroumpouzou G, Varma K, Kumar U. Combination therapy using subcision, needling, and platelet-rich plasma in the management of grade 4 atrophic acne scars: A pilot study. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(4):1092–1097. doi: 10.1111/jocd.12935
26. Nilforoushzadeh MA, Heidari-Kharaji M, Alavi S, Nouri M, Nikkhan N, Jahangiri F, et al. Transplantation of autologous fat, stromal vascular fraction (SVF) cell, and platelet-rich plasma (PRP) for cell therapy of atrophic acne scars: Clinical evaluation and biometric assessment. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(5):2089–2098. doi: 10.1111/jocd.14333
27. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski A, van der Hulst RRWJ. Autologous fat transfer to treat fibrosis and scar-related conditions: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(11):2033–2048. doi: 10.1016/j.bjps.2020.08.023
28. Gozali MV, Zhou B. Effective treatments of atrophic acne scars. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(5):33–40.
29. Han X, Ji D, Liu Y, Hu S. Efficacy and Safety of Transplantation of Autologous Fat, Platelet-Rich Plasma (PRP) and Stromal Vascular Fraction (SVF) in the Treatment of Acne Scar: Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2023;47(4):1623–1632. doi: 10.1007/s00266-023-03295-1
30. Еремина М.Г., Еремин А.В., Елдесбаева Я.С., Дроздова С.Б., Рощепкина Е.В., Чумаченко Ю.В. Регенеративные возможности кожи. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018;14(4):738–739. [Eremina MG, Eremin AV, Eldesbaeva YaS, Drozdova SB, Roshchepkina EV, Chumachenko YuV. Regenerative capabilities of the skin. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2018;14(4):738–739. (In Russ.)]
31. El-Hadidy MR, El-Hadidy AR, Bhaa A, Asker SA, Mazroa SA. Role of epidermal stem cells in repair of partial-thickness burn injury after using Moist Exposed Burn Ointment (MEBO®) histological and immunohistochemical study. *Tissue Cell.* 2014;46(2):144–151. doi: 10.1016/j.tice.2014.01.002
32. Lee P, Gund R, Dutta A, Pincha N, Rana I, Ghosh S, et al. Stimulation of hair follicle stem cell proliferation through an IL-1 dependent activation of $\gamma\delta$ T-cells. *eLife.* 2017;6:e28875. doi: 10.7554/eLife.28875
33. Oni G, Lequeux C, Cho MJ, Zhang D, Lazcano E, Brown SA, et al. Transdermal delivery of adipocyte-derived stem cells using a fractional ablative laser. *Aesthet Surg J.* 2013;33:109–116. doi: 10.1177/1090820X12469222
34. Ghosh A, Singh VK, Singh V, Basu S, Pati F. Recent Advancements in Molecular Therapeutics for Corneal Scar Treatment. *Cells.* 2022;11(20):3310. doi: 10.3390/cells11203310
35. Zhou S, Wang Q, Huang A, Fan H, Yan S, Zhang Q. Advances in Skin Wound and Scar Repair by Polymer Scaffolds. *Molecules.* 2021;26(20):6110. doi: 10.3390/molecules26206110
36. Zhou BR, Zhang T, Bin Jameel AA, Xu Y, Xu Y, Guo SL, et al. The efficacy of conditioned media of adipose-derived stem cells combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for atrophic acne scars and skin rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(3):138–148. doi: 10.3109/14764172.2015.1114638
37. Kwon HH, Yang SH, Lee J, Park BC, Park KY, Jung JY, et al. Combination Treatment with Human Adipose Tissue Stem Cell-derived Exosomes and Fractional CO₂ Laser for Acne Scars: A 12-week Prospective, Double-blind, Randomized, Split-face Study. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(18):adv00310. doi: 10.2340/00015555-3666

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

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 — Inessa K. Akopyan, Stanislav V. Murakov; collection and processing of material — Inessa K. Akopyan; text writing — Inessa K. Akopyan, Stanislav V. Murakov; editing — Inessa K. Akopyan, Stanislav V. Murakov.

Информация об авторах

*Акопян Инесса Хачатуровна — соискатель; адрес: Россия, 125371, Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1021-4606>; e-mail: ines-akopyan@yandex.ru

Мураков Станислав Вячеславович — д.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>; elibrary SPIN: 7341-2370; e-mail: dr.Stanislavb@list.ru

Information about the authors

***Inessa K. Akopyan** — MD, Candidate for a Degree; address: 91 Volokolamskoe highway, 125371 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1021-4606>; e-mail: ines-akopyan@yandex.ru

Stanislav V. Murakov — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>; elibrary SPIN: 7341-2370; e-mail: dr.Stanislavb@list.ru

Статья поступила в редакцию: 06.02.2023

Принята к публикации: 26.09.2023

Опубликована онлайн: 25.10.2023

Submitted: 06.02.2023

Accepted: 26.09.2023

Published online: 25.10.2023

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16757>

Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациента с псориазом и сопутствующей хронической почечной недостаточностью, находящегося на гемодиализе

© Кулакова Э.В. *, Рыбалкин С.Б.

Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Пенза, Россия

Псориаз представляет собой хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы. Распространенность заболевания, его хроническое течение, влияние на качество жизни пациента, а также связь с риском прогрессирования различных коморбидных состояний обуславливают необходимость детального и комплексного подхода к вопросам терапии этой группы пациентов. Отмечена корреляция псориаза с риском возникновения множества коморбидных патологий, таких как метаболический синдром, нарушения со стороны печени и почек. В литературе встречаются данные о связи хронической почечной недостаточности и псориаза, однако они носят ограниченный характер и требуют дальнейшего изучения. Согласно российским клиническим рекомендациям, при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза показано назначение системной иммуносупрессивной терапии, таргетных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Особый интерес вызывает определение тактики ведения и подбора терапии в случае наличия у пациента с псориазом сопутствующей патологии ввиду отсутствия достаточного количества исследований безопасности, учитывающих ту или иную коморбидность. Авторы приводят известные данные из обзора литературы по заявленной проблеме. Вследствие необходимости расширения данных реальной клинической практики о возможных рисках ведения пациентов с псориазом приведено описание собственного клинического опыта применения ГИБП — ингибитора интерлейкина 17А у пациента с хронической почечной недостаточностью и гемодиализом.

Ключевые слова: псориаз; хроническая почечная недостаточность; гемодиализ; наталимаб; ингибиторы ИЛ-17А; 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 в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Кулакова Э.В., Рыбалкин С.Б. Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациента с псориазом и сопутствующей хронической почечной недостаточностью, находящегося на гемодиализе. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):66–71. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16757>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16757>

Experience of using genetic engineering biological therapy in a patient with psoriasis and chronic renal failure under hemodialysis

© Elina V. Kulakova*, Sergey B. Rybalkin

Penza Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Penza, Russia

Psoriasis is a chronic immune-associated disease of a multifactorial nature. The prevalence of the disease, chronic course, impact on the patient's quality of life, as well as the connection with the risk of progression of various comorbid conditions necessitate a detailed and comprehensive approach to the treatment of this group of patients. There has been a correlation of psoriasis with the risk of many comorbid pathologies, such as psoriatic arthritis, metabolic syndrome, liver and kidney disorders. There is evidence in the literature about the relationship between chronic renal failure and psoriasis, but the data are limited and require further study. According to Russian clinical guidelines, for moderate and severe forms of psoriasis, the prescription of systemic immunosuppressive therapy, targeted and genetically engineered biological drugs is indicated. Of particular interest is the determination of management tactics and selection of therapy if a patient with psoriasis has concomitant pathology due to the lack of a sufficient number of safety studies taking into account this or that comorbidity. We present the data known to us from a literature review on the stated problem. In view of the need to expand the data of real clinical practice on the possible risks of managing patients with psoriasis, we present a description of our own clinical experience of using the inhibitor interleukin 17A in a patient with chronic renal failure and hemodialysis.

Keywords: psoriasis; chronic kidney failure; hemodialysis; netakimab; IL-17A Inhibitors; case report

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

Funding source: through funding at the place of work of the authors.

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

For citation: Kulakova EV, Rybalkin SB. Experience of using genetic engineering biological therapy in a patient with psoriasis and chronic renal failure under hemodialysis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(2):66–71. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16757>



Актуальность

В настоящее время псориаз рассматривается как системное иммуновоспалительное заболевание [1], ассоциируемое с кардиоваскулярными, метаболическими, почечными, печеночными, неврологическими нарушениями. Пациенты, страдающие псориазом, имеют повышенный риск развития многих патологий, одной из которых является хроническая болезнь почек. В свою очередь, пациенты с почечной недостаточностью имеют более высокий риск развития псориаза [2]. Существуют данные о корреляции тяжести псориаза и почечной недостаточности [3]. Генно-инженерная биологическая терапия — одна из терапевтических опций современной дерматологии, и вопрос применения ГИБП на фоне почечной недостаточности является актуальным для практикующих специалистов. Вопросы вызывает также ведение пациентов с псориазом и почечной недостаточностью на ГИБП в тех ситуациях, когда пациентам необходимы периодические курсы заместительной почечной терапии (ЗПТ) методом программного гемодиализа. В научных публикациях есть случаи применения ингибитора интерлейкина 17 (ИЛ-17) у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью. В одной из них у пациента с псориазом на фоне приема ингибитора ИЛ-17 удалось не только достичь контроля псориаза, но и улучшить состояние, связанное с почечной недостаточностью: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до терапии ингибитором ИЛ-17 — 50 мл/мин; после 6 месяцев — 95 мл/мин [4]. Исследователи предположили, что эти результаты связаны с противовоспалительным действием генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), поскольку почечная недостаточность связана с системным воспалением [5]. Блокирование оси Th17/IL-17A и благоприятные эффекты блокады IL-17A были описаны при доклиническом иммуно- и неиммуноопосредованном повреждении почек [6]. Подобные случаи не являются единичными. В мировой литературе существуют публикации о результатах лечения пяти пациентов с псориазом на гемодиализе. У всех больных наблюдалось улучшение после лечения биологическими препаратами, и никаких серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было [7]. В другой публикации описано также пять случаев терапии пациентов с псориазом на фоне гемодиализа, получавших биологические препараты: только у одного пациента наблюдалось снижение концентрации терапевтических антител в плазме крови [8]. Опасение вызывает тот факт, что пациенты с хронической болезнью почек и особенно пациенты, находящиеся на диализе, склонны к развитию частых инфекций и тромбообразованию, что создает дополнительные источники воспалительного процесса. Учитывая сниженный иммунитет у больных, находящихся на гемодиализе, и частоту пункций сосудистого русла, указанная категория больных наиболее уязвима для развития инфекций, в том числе катетер-ассоциированных [9].

В связи с необходимостью расширения данных реальной клинической практики о возможных рисках ведения пациентов с псориазом и сопутствующей почечной недостаточностью, находящихся на ЗПТ методом программного гемодиализа, приводим описание собственного клинического опыта.

Описание случая

Пациент Ш., 33 года, болен с 15 лет, обострения частые, длительные, не регрессируют. Неоднократно

лечился как амбулаторно, так и стационарно. Получал лечение метотрексатом 20 мг/нед (нерегулярно), селективную фототерапию, ПУВА-терапию. Эффект незначительный и нестойкий.

Нефрологический анамнез — с сентября 2021 г., когда пациент экстренно обратился за медицинской помощью. ЗПТ методом программного гемодиализа была назначена в связи с данным обращением и проводилась пациенту в режиме 1 раз/нед с последующим переводом на 1 раз/2 нед.

Соматический статус пациента: рост — 184 см; масса тела — 85 кг; ИМТ — 25,1. Сопутствующие заболевания: псориазический артрит 1 ст.; диспластический коксартроз 1 ст.; тендиоз (начальные признаки); сакроилит 1 ст.; хронический тубулоинтерстициальный нефрит, латентное течение; хронический гломеруло-нефрит; формирование радиоцефальной артериовенозной фистулы средней трети предплечья слева; хроническая болезнь почек С5 (СКД-ЕР1 — 40,3 мл/мин). ЗПТ методом программного гемодиализа — с сентября 2021 г.

На прием к дерматовенерологу ГБУЗ ПОКЦСВМП пациент обратился в августе 2022 г. в связи с очередным обострением псориаза, которое развилось на фоне системной терапии.

Местный статус (Status localis) на момент первичного обращения (рис. 1): в патологический процесс вовлечено около 90% кожного покрова. Кожа ярко-красного цвета, инфильтрирована, отечна, отмечаются участки лихенификации. Кожа покрыта большим количеством чешуек и чешуйко-корок (мелко- и крупнопластинчатое шелушение). На коже волосистой части головы — очаги алопеции и диффузного разрежения волос. На этом фоне четко выявляется обширная инфильтрация, подчеркнут фолликулярный аппарат, чешуйко-корки. Поражение ногтей представлено онихомадезисом, онихолизисом, лейкоихией, продольными гребнями.

Значение индексов оценки псориаза: BSA — 80%; PASI — 67,8; DLQI — 19 баллов; NAPS1, баллы: правая кисть — 23, левая кисть — 22, правая стопа — 32, левая стопа — 32. Данные индексы отражают тяжелое течение заболевания и его негативное влияние на качество жизни.

Учитывая тяжесть заболевания и неэффективность предшествующей системной терапии, пациенту показана терапия ГИБП. После стандартного обследования (клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови — глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий холестерин и липидный профиль, мочевина, креатинин, С-реактивный белок; обследование на инфекции — ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис; Rg органов грудной клетки), а также дополнительной консультации нефролога по вопросу отсутствия противопоказаний для назначения ГИБП с учетом анамнеза пациента было принято решение о инициации терапии представителем класса ингибитора ИЛ-17A — натакамабом. 1 сентября 2022 г. проведена первая инъекция. На момент инициации терапии пациент продолжал получать ЗПТ методом программного гемодиализа в режиме 1 раз/2 нед.

С учетом нефрологического анамнеза пациента особое внимание, кроме стандартных в дерматологической практике индексов для оценки псориаза, уде-



Рис. 1. Больной Ш. до лечения
Fig. 1. Patient SH. before treatment

лялось значениям креатинина и СКД-ЕРІ. До момента инициации уровень креатинина составлял 185 мкмоль/л (СКД-ЕРІ — 40,3 мл/мин).

К 12-й неделе терапии нетакимабом показатели индексов оценки тяжести псориаза составили: BSA — 12%; PASI — 6; DLQI — 1 балл; NAPSІ, баллы: правая кисть — 8, левая кисть — 7, правая стопа — 10, левая стопа — 8. Уровень креатинина — 215,2 мкмоль/л (СКД-ЕРІ — 33,6 мл/мин). К 12-й неделе терапии нетакимабом по решению нефрологов пациент был переведен на ЗПТ методом программного гемодиализа в режиме 1 раз/мес.

К 24-й неделе терапии нетакимабом показатели индексов оценки тяжести псориаза составили: BSA — 2%; PASI — 4; DLQI — 1 балл; NAPSІ, баллы: правая кисть — 2, левая кисть — 2, правая стопа — 4, левая стопа — 4. Уровень креатинина — 194,9 мкмоль/л (СКД-ЕРІ — 37,8 мл/мин).

К 52-й неделе терапии нетакимабом (рис. 2) показатели индексов оценки тяжести псориаза составили: BSA — 3%; PASI — 17,1; DLQI — 1 балл; NAPSІ, баллы: правая кисть — 9, левая кисть — 7, правая стопа — 13, левая стопа — 14. Уровень креатинина — 235,3 мкмоль/л (СКД-ЕРІ — 30,2 мл/мин). В периоде с 24-й по 52-ю неделю терапии нетакимабом пациент периодически пропускал ЗПТ методом программного гемодиализа, при этом пропуски введения нетакимаба отсутствуют. С учетом данных о корреляции тяжести псориаза и почечной недостаточности, описанных в начале статьи, мы связываем относительную лабильность индексов PASI и BSA с недостаточным контролем нефрологических проблем у пациента.

На протяжении года терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений. Пациент продолжает терапию по настоящий момент.

Обсуждение

Вопросы безопасного и эффективного лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, сопутствующей хронической почечной недостаточностью и ЗПТ методом программного гемодиализа являются недостаточно освещенной в литературе проблемой. Ограниченное количество публикаций достаточно многообещающе указывает на возможность использования ингибиторов ИЛ-17А в качестве безопасной и эффективной опции терапии для данной группы пациентов.

В рамках нашего клинического случая при назначении ГИБП пациенту с хронической почечной недостаточностью и ЗПТ методом программного гемодиализа не потребовалась коррекция дозы или кратности введения ГИБП. Нетакимаб был назначен пациенту в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Коррекция дозировки не требуется, так как препараты на основе антител аналогичны эндогенным антителам, обычно разлагаются в результате внутриклеточного катаболизма. В данном случае выведение почками или печенью исключено. Биологические агенты представляют собой белки с высокой молекулярной массой, и поэтому считается, что они не выводятся в результате гемодиализа [10].

По прошествии года терапии нетакимабом у данного пациента можно говорить об эффективности в отношении кожных проявлений псориаза, которая нарастала до 24-й недели терапии и поддерживается к году лечения. При этом со стороны почечной патологии ухудшения отсутствуют. На всем протяжении терапии нетакимабом стадия хронической почечной недостаточности, в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с хронической болезнью почек, может быть оценена как С3b. При этом



Рис. 2. Больной Ш., 52-я неделя терапии
Fig. 2. Patient Sh. 52 week of therapy

пациент смог перейти от кратности проведения ЗПТ методом программного гемодиализа в режиме 1 раз/нед до 1 раз/мес, что положительно сказалось на качестве его жизни.

Заключение

Применение биологических препаратов у больных псориазом и хронической почечной недостаточностью на фоне диализа крайне ограничено. В клинических исследованиях пациенты с подобными сопутствующи-

ми заболеваниями исключаются из когорты наблюдения, что не дает возможность оценить результаты их терапии. Цель публикации данного клинического случая — не только накопление данных об эффективности и безопасности ГИБП у пациентов с псориазом и отягощенным нефрологическим анамнезом в рамках реальной клинической практики, но и демонстрация важности междисциплинарного подхода к ведению пациентов с псориазом и сопутствующей патологией для достижения успехов в терапии. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Притуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф., и др. Псориаз: Клинические рекомендации. М.; 2023. [Kubanov AA, Karamova AE, Pritulo OA, Arshinskij MI, Znamenskaja LF, et al. Psoriasis: Klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2023. (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
2. Jing X, Zhuyuan W, Aijun C, Jianxia X, Kun H, Ping W. Association of psoriasis with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1175477. doi: 10.3389/fmed.2023.1175477
3. Wild J, Hobohm L, Münzel T, Wenzel P, Steinbrink K, Karbach S, et al. Psoriasis and its impact on in-hospital outcome in patients hospitalized with acute kidney injury. *J Clin Med*. 2020;9(9):3004. doi: 10.3390/jcm9093004
4. Amoruso GF, Nisticò SP, Iannone L, Russo E, Rago G, Patruno C, et al. Ixekizumab May Improve Renal Function in Psoriasis. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(5):543. doi: 10.3390/healthcare9050543
5. Kim HW, Lee CK, Chang-Keun L, Choe JY, Park EJ, Kim J. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int*. 2014;35(4):727–734. doi: 10.1007/s00296-014-3146-4
6. Lavozy C, Sánchez Matus Y, Orejudo M, Carpio JD, Droguett A, Egado J, et al. IL-17A blockade improves proteinuria and renal lesions in an accelerated model of diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2019;95(6):1418–1432. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.031
7. Kusakari Y, Yamasaki K, Takahashi T, Tsuchiyama K, Shimada-Omori R, Nasu-Tamabuchi M, et al. Successful adalimumab treatment of a psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: a case report and a review of the previous reports on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *J Dermatol*. 2015;42(7):727–730. doi: 10.1111/1346-8138.12901
8. Larquey M, Girard C, Sbidian E, Richard MA, Aubin F, Schmutz JL. Efficacy of biologics in psoriasis patients

under hemodialysis. *Eur J Dermatol.* 2017;27(5):531–533. doi: 10.1684/ejd.2017.3064

9. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Райимжанов З.Р., Юсупов Ф.А., и др. Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия. *Клиническая медицина.* 2018;96(4):314–320. [Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV, Murkamilova JA, Rayimzhanov ZR, Yusupov FA, et al.

Inflammation in chronic kidney disease: sources, consequences and anti-inflammatory therapy. *Klinical Medicine.* 2018;96(4):314–320. (In Russ.)] doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320

10. Koike Y, Fujiki Y, Higuchi M, Fukuchi R, Kuwatsuka S, Murota H. An interleukin-17 inhibitor successfully treated a complicated psoriasis and psoriatic arthritis patient with hepatitis B virus infection and end-stage kidney disease on hemodialysis. *JAAD Case Rep.* 2019;5(2):150–152. doi: 10.1016/j.jdc.2018.11.016

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала. написание текста — Э.В. Кулакова; редактирование — С.Б. Рыбалкин.

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 — Elina V. Kulakova; editing — Sergey B. Rybalkin.

Информация об авторах

*Кулакова Элина Валентиновна — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 440052, Пенза, ул. Красная, д. 23; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9855-2948>; e-mail: el_oley@rambler.ru

Рыбалкин Сергей Борисович — к.м.н., доцент; e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Information about the authors

*Elina V. Kulakova — MD, Dermatovenerologist; address: 23 Krasnaya street, 440052 Penza, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9855-2948>; e-mail: el_oley@rambler.ru

Sergey B. Rybalkin — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 18.01.2024

Принята к публикации: 09.04.2024

Опубликована онлайн: 23.04.2024

Submitted: 18.01.2024

Accepted: 09.04.2024

Published online: 23.04.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv9840>

Фолликулярный дискератоз Дарье–Уайта. Опыт успешной терапии

© Дрождина М.Б.^{1*}, Бобро В.А.¹, Дерпалюк Е.Н.²

¹ Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

² Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Фолликулярный дискератоз Дарье–Уайта — аутосомно-доминантный наследственный дерматоз, в основе которого лежит патологическое ороговение из-за нарушения сцепления между кератиноцитами, проявляющееся преимущественно в виде гиперкератотических фолликулярных папул на себорейных зонах кожного покрова. Терапия редкого генодерматоза до сих пор представляет сложности в тактике выбора метода лечения у каждого конкретного пациента. В настоящее время нет регламентированных методов лечения данного заболевания. Изотретиноин — хорошо изученный препарат, профильными точками применения которого являются среднетяжелая и тяжелая формы акне, розацеа, но в последнее время показания к применению изотретиноина расширяются. В данной статье представлен клинический случай фолликулярного дискератоза Дарье–Уайта и продемонстрирован успешный опыт терапии редкого генодерматоза препаратом изотретиноин.

Ключевые слова: фолликулярный дискератоз Дарье–Уайта; генодерматоз; клинический случай; лечение

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке ООО «ЯДРАН» (Jadran).

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

Для цитирования: Дрождина М.Б., Бобро В.А., Дерпалюк Е.Н. Фолликулярный дискератоз Дарье–Уайта. Опыт успешной терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):72–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv9840>



<https://doi.org/10.25208/vdv9840>

Darier–White’s follicular dyskeratosis. Experience of successful therapy

© Marianna B. Drozhdina^{1*}, Varvara A. Bobro¹, Elena N. Derpalyuk²

¹Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia

²Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia

Darier–White’s follicular dyskeratosis is an autosomal dominant hereditary dermatosis, which is based on pathological keratinization due to impaired adhesion between keratinocytes, manifested mainly in the form of hyperkeratotic follicular papules on seboreic areas of the skin. Therapy of rare genodermatosis still presents difficulties in the tactics of choosing a treatment method for each individual patient. Currently, there are no regulated methods of treating this disease. Isotretinoin is a well-studied drug, the profile points of application of which are moderate and severe forms of acne, rosacea, but recently indications for the use of isotretinoin have been increasing. In this article presents a clinical case of Darier–White’s follicular dyskeratosis and demonstrates the successful experience of therapy of rare genodermatosis with isotretinoin.

Keywords: Darier–White’s follicular dyskeratosis; genodermatosis; clinical case; treatment

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

Funding source: the work was done with the financial support of Jadran.

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

For citation: Drozhdina MB, Bobro VA, Derpalyuk EN. Darier–White’s follicular dyskeratosis. Experience of successful therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(2):72–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv9840>



■ Актуальность

Фолликулярный дискератоз, или болезнь Дарье–Уайта (БДУ), — редкий генодерматоз, наследуемый по аутосомно-доминантному типу с варибельной экспрессивностью, но с полной пенетрантностью у взрослых пациентов. Клинически проявляется в виде гиперкератотических папул, в основе которых лежит нарушение кератинизации по типу дискератоза кератиноцитов с очаговым супрабазальным акантолизом в виде супрабазальных лакун, в области которых образуются так называемые круглые тельца, обычно единичные, реже — в виде скоплений по типу гомогенных базофильных дискератотических масс, окруженных зоной гало. Кроме того, характерны роговые пробки, которые располагаются как в зоне волосяных фолликулов, так и в области ладонно-подошвенных локализаций.

В основе заболевания лежит мутация в гене *ATP2A2*, который кодирует кальциевый насос в эндоплазматическом ретикулуме (SERCA2) [1]. Нарушение функции SERCA2 приводит к aberrантному процессингу соединительных белков и последующему ухудшению сцепления между кератиноцитами. Считается, что это нарушение вызывает акантолиз или потерю связи между кератиноцитами [2].

Как правило, клинические проявления фолликулярного дискератоза в виде гиперкератотических жирных папул и бляшек локализуются в области волосяных фолликулов, в результате чего заболевание обычно наблюдается в области волосистой части головы, лица, половых органов и в перианальной локализации. Бляшки дебютируют с верхней 1/3 туловища, шеи, лица, с течением времени приобретают папилломатозный вид и могут проявляться болезненными трещинами, присоединением вторичной инфекции, сопровождаются резким, неприятным запахом, особенно усиливающимся под воздействием ультрафиолета, трения и в результате гипергидроза. В последующем клинические проявления распространяются на интертригинозные области. В ряде случаев удается наблюдать проявления болезни в области ладоней и подошв, слизистых оболочек, а также на ногтевых пластинах в виде продольной эритро- и лейконихии, онихорексиса.

Определенный интерес представляет дифференциальная диагностика БДУ. Помимо себорейного дерматита и экземы, следует тщательно дифференцировать данный дерматоз с другими генодерматозами: доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро–Хейли–Хейли, болезнью Гровера, бородавчатым акрокератозом Хопфа, вульгарной пузырчаткой, бородавчатой дискератомой (табл. 1).

■ Описание клинического случая

Больная С., 1981 г.р. Обратилась с жалобами на множественные высыпания в области лица, преимущественно на лбу и в нижней трети, усиливающиеся под воздействием ультрафиолетового облучения, сопровождающиеся неприятным запахом и незначительным зудом.

Заболела в подростковом возрасте, дебют заболевания — в области подбородка, появились болезненные, желтоватые корки с трещинами. Заболевание постепенно прогрессировало и распространилось на все участки лица, периодически отмечает высыпания на волосистой части головы и в перианальной области. При обращении к дерматологу был постав-

лен диагноз: доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли. Получала курсы системных глюкокортикостероидов, антибиотиков, топических стероидов с незначительным и непродолжительным эффектом (уточнить названия препаратов затрудняется, амбулаторная карта утеряна). Данное обращение с целью получения адекватной терапии.

Из анамнеза: аналогичным заболеванием страдает несколько родственников (дедушка, дядя, мать, сын).

Работа не связана с воздействием профессиональных вредностей. Гемотрансфузии, травмы, операции, перенесенные тяжелые инфекционные процессы, привычные интоксикации отрицает. Сопутствующих хронических заболеваний нет. Лекарственные препараты и биологически активные добавки на постоянной основе не принимает. Аллергологический анамнез без особенностей. Масса тела пациентки — 58 кг, стабильная.

Локальный статус: патологический процесс хронический, в стадии обострения, симметричный, преимущественно расположен в межбровной области, на лбу, в периорбитальной зоне, нижней трети лица. Высыпания представлены множественными, сливающимися эритематозно-папулезными элементами, образующими бляшки, покрытые желтоватыми жирными чешуйками. В очагах выраженная инфильтрация, множественные трещины, зияющие фолликулы, единичные телеангиэктазии, застойная эритема (рис. 1–3). Пораженные участки кожи источают резкий, неприятный запах. Кож-



Рис. 1. Эритематозно-папулезные бляшки, покрытые желтоватыми корками
Fig. 1. Erythematous-papular plaques covered with yellowish crusts

Таблица 1. Дифференциальная диагностика близкородственных генодерматозов (по V. Shwetha и соавт. [3])
Table 1. Differential diagnosis of closely related genodermatoses according (to V. Shwetha et al. [3])

Признак	БДУ	ДСП	БГ	БАХ	ВП	БД
Начало	Подростковый возраст	Второе и третье десятилетие жизни	Поражения обычно присутствуют при рождении, могут появиться позже в младенчестве в виде папул или в период полового созревания в виде ихтиозиформных высыпаний	Средний возраст	Пятое–шестое десятилетие жизни	Средний возраст
Пол	Мужчины и женщины болеют одинаково часто	Мужчины и женщины болеют одинаково часто	Мужчины : женщины 3 : 1	Мужчины и женщины болеют одинаково часто	Мужчины и женщины болеют одинаково часто	Мужчины и женщины болеют одинаково часто
Этиология	Мутация в ATR2AT	Мутации в ATR2C1	Мутация в ATR2A2	УФО, чрезмерное излучение, побочные реакции на лекарства, лучевая терапия, химиотерапия	Аутоантитела к десмоглеину 1 и десмоглеину 3	Активные облучение, вирусная инфекция
Наследование	Аутосомно-доминантный, спорадический	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Приобретенный	Аутоиммунное состояние	Приобретенный
Кожные поражения	Сальные гиперкератотические папулы в себорейных участках; ладонно-подошвенная локализация	Везикулы и пузыри — эрозивные поражения кожи в крупных складках, подверженных трению, таких как стигматальные поверхности подмышечных впадин и паха. Симптом «мозговых извилин»	Множественные папулы с плоской вершиной, симметрично расположенные на тыльной стороне кистей, стоп, запястий и/или лодыжек, ладонно-подошвенный кератоз. Лоб, скальп и складки кожи не поражаются	Полиморфные, состоящие из эритематозных, красно-коричневых папул, везикул и экзематозных бляшек диаметром 1–3 мм	Везикулы и пузыри, которые вскрываются, оставляя болезненные эрозии. Положительный симптом Никольского, часто симптомами интоксикации	Гиперкератотический, пупковидный, плотный узел, который обычно появляется на открытых участках кожи головы и шеи, подвергающихся воздействию солнца
Поражения слизистой оболочки полости рта	Частое поражение слизистой твердого и мягкого неба	Поражения слизистой оболочки редки, скопления везикул быстро вскрываются, формируя эрозии	Слизистые оболочки в процессе участвуют редко	Слизистая оболочка обычно не повреждена	Процесс, как правило, дебютирует со слизистой оболочки, сопровождается выраженной болезненностью и неприятным запахом, появлением кровавистых корок на красной кайме губ	Очаги ороговения на слизистой неба, альвеолярного отростка и десны
Гистопатология	Гиперкератоз, акантолиз, надозальные лакуны, круглые зерна, кератинизация усилена	Акантолиз, эффект «ветхой кирпичной стены», доброкачественные дискератотические клетки, похожие на стволовые	Гиперкератоз, увеличение толщины зернистого слоя, акантоз, папилломатоз, очерченные эпидермальные возвышения, напоминающие церковные шпильи. Гребни сосочкового слоя дермы слегка удлинены и выходят на один уровень. Паракератоз и вакуолизации нет. Незначительный гиперкератоз	Сочетание как спонгиоза, так и акантолиза, гиперкератоза, паракератоза, сопровождающиеся образованием струвьев и зерен Дарье, появлением «кирпичной стенки»	Внутриэпителиальные везикулы или пузыри, надозальное расщепление, акантолиз, клетки Тцанка, надгробный рисунок базальных клеток	Широко расширенное чашевидное или кистозное поражение, содержащее ороговевший детрит и часто связанное с волосяным фолликулом, содержащее тельца и зерна Дарье, выраженный акантолиз прилегающего более глубоко эпителиа, супрабазальные ворсинки, лимфоцитарная инфильтрация дермы

Примечание. ДСП — доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли; БГ — болезнь Гровера; БАХ — бородавчатый акрокератоз Холфра; ВП — вульгарная пузырчатка; БД — бородавчатая дискератоза.
Note. ДСП — benign familial pemphigus Gougereau–Haley–Haley; БГ — Grover's disease; БАХ — warty acrokeratosis Hopf; ВП — vulgar pemphigus; БД — warty dyskeratoma.



Рис. 2. Жирные корки на эритематозно-папулезном фоне, зияющие устья фолликулов
Fig. 2. Seborrheic crusts on an erythematous-papular background, open mouths of follicles



Рис. 3. Желтоватые корки и множественные трещины на фоне эритематозно-папулезной бляшки на подбородке
Fig. 3. Yellowish crusts and multiple cracks on the background of erythematous-papular plaque on the chin

ные покровы туловища, конечностей свободны от высыпаний. В перианальной области отмечаются единичные фолликулярные папулы, очаги гиперемии (рис. 4). Дермографизм красный. Ногтевые пластины на кистях изменены: имеются продольная эритронихия, лейконихия, частичное разрушение ногтевых пластин 1-, 2-, 3-го пальцев обеих кистей с дистального края (онихорексис).

Подчелюстные лимфоузлы увеличены до 1,2 см в диаметре, эластичные, умеренно-болезненные, не спаяны с кожей, подкожно-жировой клетчаткой, между собой, кожа над ними не изменена.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Оценка основных показателей жизнедеятельности и лабораторных данных не выявила клинически значимых изменений.



Рис. 4. Единичные фолликулярные папулы в перианальной области
Fig. 4. Single follicular papules in the perianal region

Патоморфологическое исследование биоптата кожи (рис. 5): роговой слой утолщен, фолликулярный гиперкератоз, корки в роговом слое. Участки эрозирования, покрытые детритом. Эпидермис неравномерной толщины, неравномерная гиперплазия зернистого слоя (инфандибулярный тип) и выраженный неравномерный акантоз. Папилломатоз. Надбазальный акантолиз с наличием единичных акантолитических клеток и образованием узких лакун. Встречаются признаки дискератоза в виде единичных круглых тел и кератиновых зерен. Граница с дермой выражена. В дерме сосуды расширены, небольшие скопления лимфоцитов и гистиоцитов, коллагеновые волокна уплотнены очагово, архитектура нарушена. Заключение: гистологические признаки характерны для фолликулярного дискератоза (болезни Дарье–Уайта).

Дифференциальный диагноз

Основываясь на данных анамнеза, клинической картины, патоморфологического исследования пациентке был поставлен диагноз: L44.8. Другие уточненные папуло-сквамозные изменения. Фолликулярный дискератоз Дарье–Уайта.

Лечение

Пациентка получила следующую терапию: изотретиноин Lidose (Акнекутан) 24 мг/сут 5 месяцев, с последующим снижением дозы до 16 мг/сут на 2 месяца, далее по 16 мг 2 раза/нед в качестве поддерживающей терапии 4 месяца и топическая терапия на основе адапалена 1 раз/сут и такролимуса 0,1% 1 раз/сут постоянно. Данная дозировка изотретиноина и продолжительность терапии были выбраны неслучайно. По данным консенсуса Бразильского общества дерматовенерологов по применению изотретиноина (E. Bagatin и соавт., 2020) рекомендован изотретиноин для лечения БДУ в суточных дозах 0,2–0,7 мг/кг массы тела. Продолжительность курса терапии выбирается индивидуально [4]. С учетом выбранного для терапии

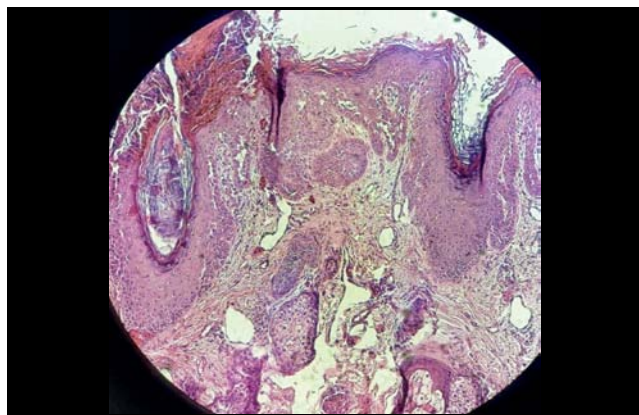


Рис. 5. Патоморфологическое исследование кожного биоптата. Фолликулярный гиперкератоз, корки в роговом слое. Участки эрозии, покрытые детритом. Эпидермис неравномерной толщины, неравномерная гиперплазия зернистого слоя (инфундибулярный тип) и выраженный неравномерный акантоз. Папилломатоз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Fig. 5. Pathomorphological examination of a skin biopsy. Follicular hyperkeratosis, cortex in the stratum corneum. Areas of erosion covered with detritus. The epidermis is of uneven thickness, uneven hyperplasia of the granular layer (infundibular type) and pronounced uneven acanthosis. Papillomatosis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 10$

изотретиноина формулы Lidose в соответствии с инструкцией по применению препарата мы снизили дозировку на 20% и получили среднерекомендованную при БДУ. Запатентованная формула Lidose обеспечивает ряд существенных преимуществ по сравнению с обычной формой системного изотретиноина. За счет дополнительных липофильных компонентов, введенных в состав препарата (Гелюцир, Спан), он отлично усваивается в пищеварительном тракте, за счет чего биодоступность изотретиноина увеличивается на 20%, что позволяет снизить и суточную, и курсовую дозировку препарата, а также обезопасить пациентов от потенциальных нежелательных реакций во время лечения. При этом достигается полное сохранение терапевтической эффективности препарата [5].

Исход лечения

Мы надеемся, что назначенная нашей больной поддерживающая терапия препаратом изотретиноина Lidose с последующим переходом на местное применение 0,1% крема на основе адапалена и 0,1% мази на основе такролимуса в течение нескольких месяцев позволит пролонгировать достигнутый эффект и осуществить профилактику рецидивов. Рекомендации поддерживающей терапии данными препаратами связаны с тем, что адапален является метаболитом ретиноида, обладает комедонолитическим и противовоспалительным действием, нормализует процессы кератинизации и эпидермальной дифференцировки, оказывает противовоспалительный эффект путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления и метаболизма арахидоновой кислоты. Такролимус вызывает ингибирование высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, тем самым подавляя каскад воспалительных реакций, что предотвращает рецидив заболевания.

Результат терапии представлен на рис. 6.

Обсуждение

Данный клинический случай представляет несомненный интерес в плане дифференциальной диагностики. Первоначально поставленный неверный диагноз доброкачественной семейной пузырчатки не укладывается в критерии диагностики ни по местам локализации, ни по особенностям клиники (в данном случае преимущественное поражение себорейных участков), ни по срокам дебюта заболевания. Поражение ногтей в данном случае также является важным дополнительным диагностическим критерием. Руководствуясь критериями дифференциальной диагностики близкородственных генодерматозов, представленных в табл. 1, практикующий врач может осуществить правильный диагностический путь и определиться с диагнозом. Стоит отметить, что во многих ситуациях, когда клинических и анамнестических дифференциально-диагностических данных бывает недостаточно для принятия решения об окончательном диагнозе, все сомнения можно устранить, проведя пациенту патоморфологическое исследование кожного биоптата, что мы и сделали в данном случае.

В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по лечению пациентов с фолликулярным дискератозом Дарье–Уайта. Многочисленные публикации с предлагаемыми методиками подчеркивают, что вопрос лечения данного заболевания остается открытым. Лечение легких симптомов фолликулярного дискератоза включает защиту от воздействия ультрафиолета, тщательный выбор одежды для предотвращения избыточного потоотделения, применение увлажняющих средств. Предлагаются методики терапии топическими



Рис. 6. Результат терапии
Fig. 6. The result of therapy

глюкокортикостероидами или топическими препаратами витамина D₃, главным образом с целью уменьшить воспаление без изменения течения заболевания [5]. Несколько топических ретиноидов, таких как тазаротен и адапален, также применяются для лечения фолликулярного дискератоза Дарье–Уайта. Нормализуя клеточный обмен и клеточную адгезию, эти препараты на некоторое время улучшают течение БДУ, но незначительно, при отмене препаратов дискератоз рецидивирует [6, 7]. В качестве топической терапии используются также пимекролимус и такролимус [8, 9].

В литературе имеются сообщения об эффективности применения диклофенака натрия в форме 3% геля для лечения БДУ [10–12]. Следует отметить, что в редких случаях БДУ лечили иммуносупрессантом циклоспорином А [6]. Для эффективного удаления рефрактерно-пролиферативных поражений при БДУ иногда использовались хирургические подходы, такие как дермабразия, электродиссекция и различные абляционные лазерные методики [5, 13, 14].

В настоящее время в клинической практике тяжелые симптомы БДУ предлагается лечить пероральными ретиноидами: ацитретином или изотретиноином [5, 15–17]. Несмотря на отсутствие данного показания в инструкции по применению препаратов изотретиноина, эффективность данной терапии показана во всех публикациях, однако после прекращения лечения всегда возникают рецидивы, а побочные эффекты в виде хейлита и ксероза встречаются достаточно часто. Следовательно, необходимо выверять дозировку препара-

тов изотретиноина, рассматривать возможность поддерживающей терапии данной группой лекарственных средств или применять интермиттирующие методики. Положительный результат терапии БДУ с использованием изотретиноина Lidose был продемонстрирован в нашем случае. Изотретиноин на протяжении нескольких десятилетий показывает высокую эффективность в лечении многих тяжелых дерматозов, сопровождающихся избыточной кератинизацией и себогенезом, активацией комменсальной микрофлоры и воспалением за счет TLR-2 и TLR-4 в кератиноцитах, себоцитах и моноцитах [18–23]. При этом побочные эффекты изотретиноина хорошо изучены, прогнозируемы и доступны к мониторингу в процессе терапии [24].

Заключение

Таким образом, в настоящее время терапия фолликулярного дискератоза остается сложной задачей, требующей тщательного выбора методики лечения и индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Накапливающийся практический опыт позволит разработать клинические рекомендации для ведения пациентов с данным диагнозом. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует важность применения клинического мышления в рамках дифференциально-диагностических критериев и патоморфологического исследования при принятии решения об окончательном диагнозе и выборе терапии заболевания, клинические рекомендации по которому в настоящее время еще не разработаны. ■

Литература/References

- Schmieder SJ, Rosario-Collazo JA. Keratosis Follicularis. 2022 Jan 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Savignac M, Simon M, Edir A, Guibbal L, Hovnanian A. SERCA2 dysfunction in Darier disease causes endoplasmic reticulum stress and impaired cell-to-cell adhesion strength: rescue by Miglustat. *J Invest Dermatol.* 2014;134(7):1961–1970. doi: 10.1038/jid.2014.8
- Shwetha V, Sujatha S, Yashoda Devi B, et al. Spectrum of features in Darier's disease: A case report with emphasis on differential diagnosis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2019;9(2):215–220. doi: 10.1016/j.jobcr.2018.05.001
- Bagatin E, Costa CS, Rocha MADD, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology — Brazilian Society of Dermatology An Bras Dermatol. 2020;95(Suppl 1):19–38. doi: 10.1016/j.abd.2020.09.001
- Дрождина М.Б., Колеватых Е.П., Трубникова М.А., Кряжева П.А. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспоза акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):32–42. [Drozhдина MB, Kolevatykh EP, Trubnikova MA, Kryazheva PA. Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposome at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(4):32–42. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42
- Hanna N, Lam M, Fleming P, Lynde CW. Therapeutic Options for the Treatment of Darier's Disease: A Comprehensive Review of the Literature. *J Cutan Med Surg.* 2022;26(3):280–290. doi: 10.1177/12034754211058405
- Miyazaki A, Taki T, Takeichi T, Kono M, Yagi H, Yagi H. Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E, and urea. *J Dermatol.* 2022;49(8):779–782. doi: 10.1111/1346-8138.16395
- Pérez-Carmona L, Fleta-Asín B, Moreno-García-Del-Real C, Jaén-Olasolo P. Successful treatment of Darier's disease with topical pimecrolimus. *Eur J Dermatol.* 2011;21(2):301–302. doi: 10.1684/ejd.2011.1309
- Rubegni P, Poggiali S, Sbrano P, Risulo M, Fimiani M. A case of Darier's disease successfully treated with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2006;20(1):84–87. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01352.x
- Palacios-Álvarez I, Andrés-Ramos I, Silva MY, Simal G. Treatment of Darier's disease with diclofenac sodium 3% gel. *Dermatol Ther.* 2017;30(3):e12478. doi: 10.1111/dth.12478
- Millán-Parrilla F, Rodrigo-Nicolás B, Molés-Poveda P, Armengot-Carbó M, Quecedo-Estébanez E, Gimeno-Carpio E. Improvement of Darier disease with diclofenac sodium 3% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):e89–e90. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.033
- Santos-Alarcon S, Sanchis-Sanchez C, Mateu-Puchades A. Diclofenac sodium 3% gel for Darier's disease treatment. *Dermatol Online J.* 2016;22(4):13030/qt1m2m9ks
- Ji WB, Joung S-Y, Min B-W, Um JW. Surgical excision for non-familial hypertrophic Darier's disease. *ANZ J Surg.* 2018;88(1–2):E77–E78. doi: 10.1111/ans.13255
- Toombs EL, Peck GL. Electrosurgical treatment of etretinate-resistant Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15(12):1277–1280. doi: 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03147.x

15. Haber RN, Dib NG. Management of Darier disease: a review of the literature and update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021;87(1):14–21. doi: 10.25259/IJDVL_963_19

16. Bhat RM, Ullal KR, Pinto AC, Sukumar D. Darier-White disease in siblings responding to isotretinoin. *Indian Dermatol Online J.* 2010;1(1):18–20. doi: 10.4103/2229-5178.73252

17. Eimer L, Lagodin C, Bonavia P, Stringa M, Rébora I, Anaya J. Darier-White disease treated with oral isotretinoin. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(4):e63–e66. doi: 10.5546/aap.2011.e63

18. Дрожжина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):79–86. [Drozhkina MB. Fulminant acne. Modern solution to the problem. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(4):79–86. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86

19. Дрожжина М.Б. Болезнь Морбигана. Современный обзор литературы. Описание редкого клинического случая. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(1):15–21. [Drozhkina MB. Morbihan disease. A modern review of the literature. Description of a rare clinical case. *Medical news of North Caucasus.* 2020;15(1):129–133. (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2020.15033

20. Дрожжина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана — состояние проблемы, подходы к терапии, демонстра-

ция клинических случаев. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;97(2):35–43. [Drozhkina MB, Bobro VA. Goffman's undermining folliculitis — state of the problem, approach to therapy, demonstration of clinical cases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2020;97(2):35–43. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1139

21. Дрожжина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. *Консилиум. Дерматовенерология.* 2019;2(171):25. [Drozhkina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Consultation. Dermatovenerology.* 2019;2(171):25. (In Russ.)]

22. Сергеева И.Г., Криницына Ю.М. Тактика ведения пациентов с тяжелым розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;5:72–78. [Sergeeva IG, Krinitsyna YuM. Tactics of management of patients with severe rosacea. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016;5:72–78. (In Russ.)]

23. Дрожжина М.Б., Бобро В.А. Ринофима: тактика ведения пациента. Краткий обзор литературы и описание клинического случая. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022;98(1):64–071. [Drozhkina MB, Bobro VA. Rhinophyma: patient management. A brief review of the literature and a description of the clinical case. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2022;98(1):64–71. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv12

24. Tan J, Knezevic S. Improving bioavailability with a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose). *Skin Therapy Lett.* 2013;18(6):1–3.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — М.Б. Дрожжина; сбор и обработка материала — М.Б. Дрожжина, В.А. Бобро, Е.Н. Дерпалюк; написание текста — М.Б. Дрожжина; редактирование — В.А. Бобро.

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 — Marianna B. Drozhkina; collection and processing of material — Marianna B. Drozhkina, Varvara A. Bobro, Elena N. Derpaluk; text writing — Marianna B. Drozhkina; editing — Varvara A. Bobro.

Информация об авторах

*Дрожжина Марианна Борисовна — к.м.н, доцент; адрес: Россия, 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

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

Дерпалюк Елена Николаевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2516-1529>; eLibrary SPIN: 9655-9614; e-mail: lana_derpaluk@mail.ru

Information about the authors

*Marianna B. Drozhkina — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 112 K. Marx street, 610027 Kirov, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

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

Elena N. Derpaluk — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2516-1529>; eLibrary SPIN: 9655-9614; e-mail: lana_derpaluk@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 28.06.2023

Принята к публикации: 05.02.2024

Опубликована онлайн: 23.04.2024

Submitted: 28.06.2023

Accepted: 05.02.2024

Published online: 23.04.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv7626>

Редкий случай классической формы саркомы Капоши с поражением слизистой оболочки полости рта

© Шарова Н.М.^{1*}, Смольяникова В.А.^{1,2}, Свищенко С.И.¹, Мехдиева Е.С.¹, Прокудина Е.А.¹, Апшева А.А.¹

¹Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Саркома Капоши — системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза. При классической форме саркомы Капоши наиболее часто процесс локализуется на коже нижних конечностей, поражение слизистых оболочек встречается крайне редко. В статье описано редкое клиническое наблюдение классической формы саркомы Капоши с поражением слизистой оболочки полости рта у мужчины 56 лет. Данный клинический случай представляет интерес в связи с трудностями дифференциальной диагностики саркомы Капоши и красного плоского лишая при вовлечении в патологический процесс слизистых оболочек. Обозначена важность проведения гистологического исследования для дифференциальной диагностики саркомы Капоши. Учитывая распространенные высыпания, вовлечение слизистых оболочек, рекомендуется взятие биопсийного материала клинических проявлений на гладкой коже, поскольку в этом случае картина будет более характерной. Важно уделять внимание длительности существования элементов, так как морфологические изменения при ранних стадиях саркомы Капоши могут быть сходными с хроническим дерматозом.

Ключевые слова: саркома Капоши; неопластический процесс; ангиоматоз; красный плоский лишай; поражение слизистой оболочки рта

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 в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Шарова Н.М., Смольяникова В.А., Свищенко С.И., Мехдиева Е.С., Прокудина Е.А., Апшева А.А. Редкий случай классической формы саркомы Капоши с поражением слизистой оболочки полости рта. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):80–86. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv7626>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv7626>

A rare case of classic Kaposi's sarcoma with a lesion of the oral mucosa

© Natalia M. Sharova^{1*}, Vera A. Smolyannikova^{1,2}, Svetlana I. Svishchenko¹, Egana S. Mekhdieva¹, Elena A. Prokudina¹, Asiyat A. Apsheva¹

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Kaposi's sarcoma is a systemic tumor multifocal disease of vascular genesis. In the classic Kaposi's sarcoma, lesions are most often localized on the skin of the lower extremities, lesions of the mucous membranes are extremely rare. The article presents a rare clinical case of the classic Kaposi's sarcoma in a 56 years old man with lesions of the oral mucosa. This clinical case is of particular interest due to the difficulties of differential diagnosis of Kaposi's sarcoma and lichen planus when mucous membranes are involved in the pathological process. The presented case emphasizes the importance of a histological examination of the biopsy in differential diagnosis of Kaposi's sarcoma. In case when the rash is widespread and the mucous membranes are involved, it is recommended to collect the material from the skin, because the histological picture will be more characteristic. It is important to pay attention to the duration of the elements' existence, as morphological diagnosis in the early stages of Kaposi's sarcoma can imitate the pattern of chronic dermatosis.

Keywords: Kaposi's sarcoma; neoplastic process; angiomatosis; lichen planus; lesions of the oral mucosa

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

Funding source: 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 anonymized form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Sharova NM, Smolyannikova VA, Svishchenko SI, Mehtieva ES, Prokudina EA, Apsheva AA. A rare case of classic Kaposi's sarcoma with a lesion of the oral mucosa. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(2):80–86. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv7626>



■ Актуальность

Саркома Капоши (СК; ангиосаркома Капоши, множественная идиопатическая геморрагическая саркома) — системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов и внутренних органов [1]. Различают четыре формы заболевания — классическую, эндемическую, трансплантат-ассоциированную и эпидемическую. Классическая форма заболевания развивается медленно, годами, протекает относительно доброкачественно, пятнисто-узелковые и бляшечные элементы постепенно распространяются по кожному покрову и на слизистые оболочки. Заболевание протекает неопределенно долго. Его длительность может достигать 8–10 лет и более, прежде чем поражаются лимфатические узлы и внутренние органы [2]. Наиболее часто процесс локализуется на коже нижних конечностей. Поражение внутренних органов встречается редко, наиболее часто очаги СК обнаруживаются в дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте, значительно реже — в других органах [3, 4]. СК встречается повсеместно. Болезнь чаще развивается у лиц мужского пола старше 50 лет [3].

В настоящее время вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) рассматривается как этиологический фактор развития всех форм СК [5]. ВГЧ-8 поражает эндотелиальные и/или мезенхимальные клетки, вызывая экспрессию белков, обладающих онкогенными свойствами, которые активируют ряд клеточных путей, а также производство провоспалительных цитокинов и ангиогенных факторов, играющих ключевую роль в развитии реактивного воспалительного процесса, формировании опухолевых клеток СК (веретенообразных) и неоангиогенезе [6, 7].

Показатели инфицирования герпесвирусом, ассоциированным с СК, выше среди населения Средиземноморья, Восточной Европы и Северо-Запада Китая, а также наиболее высоки среди населения Африки, особенно Центрально-Восточной [8–11]. А.А. Каламкарян считал, что «...переоценивать достоверность имеющихся сведений о частоте СК в различных странах нельзя: при прочих равных условиях болезнь обнаруживают там, где ее лучше знают или больше изучают» [2].

По данным литературы, классическая форма СК — редкая патология. В базе данных PubMed за последнее десятилетие встречается всего 19 статей, посвященных разбору клинических случаев классической формы заболевания.

■ Описание случая

Пациент Б., 56 лет, находился в отделении клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с 25 по 30 августа 2022 г. Диагноз при поступлении: «саркома Капоши?». Сопутствующие заболевания: «Гиперхолестеринемия. Избыток массы тела».

Жалобы при поступлении на высыпания на слизистой оболочке рта, верхних и нижних конечностей, не сопровождающиеся субъективными ощущениями.

Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным в течение 12 лет, когда впервые на коже в области левого коленного сустава отметил синюшно-красное пятно округлой формы, напоминающее гематому, появление которого связывает с травматизацией накануне. В течение последующих 10 лет пациент

за медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился.

В марте 2022 г. в связи с появлением свежих высыпаний на коже нижних конечностей, а также на слизистой оболочке рта обратился к врачу-дерматовенерологу в частную клинику, где был поставлен диагноз «красный плоский лишай, пигментная форма» и проведено лечение системными глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами и топическими глюкокортикостероидами. Эффекта от проведенного лечения не было.

В мае 2022 г. находился на лечении в условиях круглосуточного стационара по месту жительства, где проводилась дифференциальная диагностика между красным плоским лишаем и псориазом. На основании клинической картины поставлен диагноз «красный плоский лишай, пигментная форма» и проведено лечение системными глюкокортикостероидами, а также наружная терапия топическими глюкокортикостероидами. После проведенного лечения положительной динамики не отмечалось.

В июле 2022 г. в связи с сохраняющимися высыпаниями по месту жительства выполнена диагностическая биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием со следующим результатом: «присланный материал представлен фрагментом кожи, высланным многослойным плоским ороговевающим эпителием, без атипии, с наличием в субэпителиальном слое дермы очагового умеренного ангиоматоза с периваскулярным слабовыраженным склерозом и лимфоцитарной инфильтрацией, без признаков опухолевого поражения. Заключение: морфологическая картина хронического дерматита». В августе 2022 г. госпитализирован в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с целью верификации диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

■ Результаты лабораторного, физикального и гистологического исследований

Результаты тестирования на ВИЧ-инфекцию — отрицательные.

На момент госпитализации патологический процесс локализовался на слизистой оболочке рта, коже лица, верхних и нижних конечностей. В области верхнего неба визуализировалось опухолевидное образование куполообразной формы темно-красного цвета, 0,5 см в диаметре, плотноэластической консистенции, безболезненное при пальпации (рис. 1, а). На слизистой оболочке в ретромаларной области справа отмечался умеренно инфильтрированный очаг синюшно-красного цвета с выраженным сосудистым рисунком (рис. 1, б). В области красной каймы нижней губы имелось опухолевидное образование фиолетового цвета, округлой формы, 0,7 см в диаметре. На коже верхних конечностей, преимущественно в области тыльной поверхности кистей, — узлы красновато-синюшного и темно-бурого цвета полушаровидной формы, плотные и безболезненные при пальпации (рис. 2). На коже нижней трети бедер с переходом на голени отмечены единичные умеренно инфильтрированные бляшки размером до 4 см красновато-синюшного цвета с гладкой, блестящей поверхностью (рис. 3, а). На коже стоп с переходом на кожу пальцев имелись бляшки синюшно-красного цвета с выраженной инфильтрацией, сливающиеся между собой в крупные очаги, занимающие всю подо-



а



б

Рис. 1. Слизистая оболочка рта: а — очаг темно-красного цвета куполообразной формы в области верхнего неба; б — инфильтрированный очаг с выраженным сосудистым рисунком на слизистой оболочке щеки справа
 Fig. 1. Oral mucosa: a — round dark red lesion focus of the hard palate; б — infiltrated focus with pronounced vascular pattern of the mucosa of the right cheek

швенную область (рис. 3, б). В области свода стоп определялись узлы красновато-синюшного цвета, до 1,5 см в диаметре, плотной консистенции, безболезненные при пальпации (рис. 3, в).

Было проведено гистологическое исследование клинического материала из двух очагов: длительно существующего элемента в области коленного сустава и свежего в области левого предплечья. В обоих случаях гистологическая картина была схожей. В дерме отмечалась пролиферация мелких тонкостенных сосудов, между которыми располагались немногочисленные веретенообразные клетки (рис. 4, а), в толще образования определялись мелкие кровоизлияния, рассеянный лимфоцитарный инфильтрат (рис. 4, б) и отложения гемосидерина, в периферических участках — единичные расширенные полнокровные сосуды (рис. 4, в). В эпидермисе отмечалось незначительное утолщение и гиперкератоз. Заключение: выявленные изменения соответствуют саркоме Капоши.

Морфологические изменения в биоптате из свежего элемента были менее выражены, о чем свидетельствовало меньшее количество вытянутых клеток, которые не формировали пучков, преобладал неангиогенез.

При пересмотре ранее выполненных гистологических препаратов данных, характеризующих красный плоский лишай, получено не было, подтвержден диагноз «саркома Капоши».

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов гистологического исследования был поставлен диагноз «саркома Капоши». Пациент

направлен для дальнейшего наблюдения и лечения у врача-онколога по месту жительства.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с трудностями диагностики заболевания. Свойственные классической форме заболевания медленное прогрессирование, ограниченный характер высыпаний, отсутствие субъективных ощущений привели к тому, что пациент длительное время не обращался за медицинской помощью. В дальнейшем, спустя



Рис. 2. Узлы красновато-синюшного и темно-бурого цвета на коже кистей
 Fig. 2. Reddish-cyan and dark brown nodules on the skin of the hands



Рис. 3. Бляшечные элементы на коже нижних конечностей: *a* — нижняя треть бедер с переходом на голени; *б* — правая стопа; *в* — стопы
 Fig. 3. Plaques on the skin of the lower extremities: *a* — on the skin of the leg; *б* — on the skin of the right foot; *в* — on the skin of the feet



Рис. 4. Гистологическое исследование биоптата кожи из очага, расположенного в области левого коленного сустава: *a* — пролиферация мелких сосудов, веретенообразные клетки; *б* — мелкие кровоизлияния, рассеянный лимфоцитарный инфильтрат; *в* — отложения гемосидерина, единичные расширенные сосуды на периферических участках
 Fig. 4. Histological examination of a biopsy from the skin of left knee: *a* — proliferation of small vessels, spindle-shaped cells; *б* — small hemorrhages, diffuse lymphocytic infiltrate; *в* — deposition of hemosiderin, single dilated vessels in peripheral areas

10 лет после появления первичного очага, ошибочно принятого за посттравматическую гематому, пациент обратил внимание на распространение новых высыпаний по кожному покрову, что послужило поводом для обращения к врачу-дерматовенерологу по месту жительства. При физикальном осмотре было обнаружено, что на коже конечностей отмечались бляшки и узлы красновато-синюшного цвета, а на слизистой оболочке рта имелись узелковые образования темно-красного цвета.

Поражение слизистой оболочки рта при классической форме СК встречается редко. А.А. Каламкарян, в течение 25 лет исследовавший пациентов с классической формой заболевания, описал высыпания на слизистой оболочке рта только у 22 из 230 пациентов [2]. F. Cottoni в период с 1977 по 2001 г. описал поражение слизистых оболочек у 27 из 279 исследованных пациентов с классической формой СК [12].

На основании клинической картины по месту жительства был поставлен диагноз пигментной формы красного плоского лишая, который характеризуется более выраженной окраской патологических элементов, наличием сетки Уикхема на слизистой оболочке полости рта [13, 14]. В свою очередь, СК отличают более медленное развитие высыпаний, наличие узелковых элементов на слизистой оболочке рта, отсутствие ажурных линейных фигур [15].

При гистологическом исследовании, проведенном по месту жительства, выявленные морфологические изменения ошибочно трактовались как признаки хронического дерматита.

На начальных стадиях СК наблюдается развитие воспалительной реакции с образованием новых сосудов, т.е. неоангиогенеза. На данных этапах веретенообразные клетки обнаруживаются в недостаточном количестве или еще не обнаруживаются вовсе [16]. Проплиферация сосудов играет важную роль в разви-

тии хронического воспаления при многих дерматозах, что затрудняет дифференциальную диагностику. Это, вероятно, и послужило причиной неадекватной оценки патоморфологической картины.

В сомнительных случаях, когда клинический диагноз и данные патоморфологического исследования не полностью совпадают, необходимо дополнительно проводить иммуногистохимическое исследование для идентификации ВГЧ-8 и выявления экспрессии сосудистых маркеров CD31, CD34, лимфоидных клеток D2–40, что наиболее необходимо на ранних этапах заболевания при преимущественно пятнистых высыпаниях [17].

Заключение

Представленный случай наглядно демонстрирует, что свойственные классической форме СК медленное прогрессирование, ограниченный характер поражения и отсутствие субъективных ощущений приводят к за-

поздолой верификации диагноза. Данный случай интересен в связи со сложностями дифференциальной диагностики, обусловленными редкой для классической формы СК локализацией высыпаний на слизистой оболочке рта, более типичной для красного плоского лишая. Следует учитывать, что при распространенных высыпаниях с вовлечением слизистых оболочек рекомендовано взятие материала с гладкой кожи, поскольку в этом случае картина будет более характерной. Также необходимо уделять внимание длительности существования элементов, так как морфологические изменения в тканях на ранних стадиях СК могут иметь сходство с изменениями при хроническом дерматозе. При гистологическом исследовании нодулярных элементов обнаруживаются специфические признаки СК, которые отсутствуют у пятнисто-инфильтративных элементов.

Правильная интерпретация результатов гистологического исследования биоптата кожи является ключом к своевременной постановке диагноза. ■

Литература/References

1. Казанцева К.В., Молочков А.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Прокофьев А.А., Каприн А.Д., и др. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(1):7–15. [Kazantseva KV, Molochkov AV, Molochkov VA, Sukhova TE, Prokofyev AA, Kaprin AD, et al. Kaposi's sarcoma: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and modern therapy. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015;18(1):7–15. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv36910
2. Каламкарян А.А., Акимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши. Новосибирск: Наука; 1986. 111 с. [Kalamkarjan AA, Akimov VG, Kazanceva IA. Sarkoma Kaposhi. Novosibirsk: Nauka; 1986. 111 s. (In Russ.)]
3. Mitsuyasu RT, Groopman JE. Biology and therapy of Kaposi's sarcoma. Semin Oncol. 1984;11:53–59.
4. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Лысов А.Ю. Практическая дерматоонкология: иллюстрированное справочное руководство по опухолям кожи, опухолеподобным заболеваниям и связанным с ними синдромам. М.: Практическая медицина; 2014. 380 с. [El'kin VD, Mitrjukovskij LS, Lysov AJu. Prakticheskaja dermatoonkologija: illjustrirovanное spravochное rukovodstvo po opuholjam kozhi, opuholepodobnym zabolevanijam i svjazannym s nimi sindromam. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2014. 480 s. (In Russ.)]
5. Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э. Саркома Капоши. М.: БИНОМ-Пресс; 2002. 144 с. [Molochkov AV, Kazanceva IA, Gurcevich VJe. Sarkoma Kaposhi. Moscow: BINOM-Press; 2002. 144 s. (In Russ.)]
6. Letang E, Nanche D, Bower M, Miro JM. Kaposi sarcoma-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: in need of a specific case definition. Clin Infect Dis. 2012;55(1):157–158. doi: 10.1093/cid/cis308
7. Karabajian A, Ray-Coquard I, Blay JY. Molecular Mechanisms of Kaposi Sarcoma Development. Cancers (Basel). 2022;14(8):1869. doi: 10.3390/cancers14081869
8. Gao SJ, Kingsley L, Li M, Zheng W, Parravicini C, Ziegler J, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. Nat Med. 1996;2(8):925–928. doi: 10.1038/nm0896-925
9. Calabrò ML, Sheldon J, Favero A, Simpson GR, Fiore JR, Gomes E, et al. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 in several regions of Italy. J Hum Virol. 1998;1(3):207–213.
10. Fu B, Sun F, Li B, Yang L, Zeng Y, Sun X, et al. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and risk factors in Xinjiang, China. J Med Virol. 2009;81(8):1422–1431. doi: 10.1002/jmv.21550
11. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, Spira TJ, Rinaldo CR, Saah A, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. N Engl J Med. 1996;335(4):233–241. doi: 10.1056/NEJM199607253350403
12. Cottoni F, Masala MV, Piras P, Montesu MA, Cerimele D. Mucosal involvement in classic Kaposi's sarcoma. Br J Dermatol. 2003;148(6):1273–1274. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05359.x
13. Gaertner E, Elstein W. Lichen planus pigmentosus-inversus: case report and review of an unusual entity. Dermatol. Online J. 2012;18(2):11.
14. Jung YJ, Lee YH, Lee SY, Lee WS. A case of lichen planus pigmentosus-inversus in a Korean patient. Ann Dermatol. 2011;23(1):61–63. doi: 10.5021/ad.2011.23.1.61
15. Молочкова Ю.В. Пигментный красный плоский лишай. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;16(3):34–35. [Molochkova YuV. Lichen ruber planus pigmentosus. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznij. 2013;16(3):34–35. (In Russ.)]
16. Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, et al. Lever's Histopathology of the Skin. 11th ed. Philadelphia, USA: LWW; 2014. P. 1033–1038.
17. Patel RM, Goldblum JR, Hsi ED. Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. Mod Pathol. 2004;17(4):456–460. doi: 10.1038/modpathol.3800061

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку и написание статьи. Разработка концепции (формулировка и развитие ключевых целей и задач), утверждение окончательного варианта статьи, целостность всех частей статьи — Н.М. Шарова; проведение гистологического исследования, предоставление морфологических рисунков, редактирование текста — В.А. Смольяникова; разработка концепции, одобрение окончательной версии статьи — С.И. Свищенко; сбор и обработка материала — Е.С. Мехдиева; анализ литературы, написание текста статьи — Е.А. Прокудина, А.А. Апшева.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work, preparation and writing of the article. Conceptualization (formulation of research goals and aims). Approval of the final version of the article, the integrity of all parts of the article — Natalia M. Sharova; histological study and preparation images, manuscript editing — Vera A. Smolyannikova; supervision, approval of the final version of the article — Svetlana I. Svishchenko; collection and processing of material — Egana S. Mekhdiava; literature analysis, writing the text of the article — Elena A. Prokudina, Asiat A. Apsheva.

Информация об авторах

***Шарова Наталья Михайловна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>; eLibrary SPIN: 4105-3517; e-mail: nataliasharova@inbox.ru

Смольяникова Вера Анатольевна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>; eLibrary SPIN: 1953-6595; e-mail: smva@bk.ru

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

Мехдиева Егана Санановна — ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8286-9427>; e-mail: dr.mekhdiava@mail.ru

Прокудина Елена Андреевна — e-mail: lena_prokudina98@mail.ru

Апшева Асият Аверьяновна — e-mail: asiyatapsheva@icloud.com

Information about the authors

***Natalia M. Sharova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>; eLibrary SPIN: 4105-3517; e-mail: nataliasharova@inbox.ru

Vera A. Smolyannikova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>; eLibrary SPIN: 1953-6595; e-mail: smva@bk.ru

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

Egana S. Mekhdiava — MD; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8286-9427>; e-mail: dr.mekhdiava@mail.ru

Elena A. Prokudina — e-mail: lena_prokudina98@mail.ru

Asiyat A. Apsheva — e-mail: asiyatapsheva@icloud.com

Статья поступила в редакцию: 17.04.2023

Принята к публикации: 09.04.2024

Опубликована онлайн: 17.04.2024

Submitted: 17.04.2023

Accepted: 09.04.2024

Published online: 17.04.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16752>

Лимфоматоидный папулез.

Случай в педиатрической дерматологической практике

© Заславский Д.В.^{1*}, Горланов И.А.¹, Белоусова И.Э.², Большакова Е.С.¹, Артыкова А.А.¹, Некрасова А.С.¹, Лямина Е.А.¹, Козлова Д.В.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени М.С. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Описан клинический случай лимфоматоидного папулеза у мальчика 10 лет, клинически характеризующийся наличием изъязвляющихся узлов, разрешающихся с формированием атрофических рубцов. Дифференциально-диагностический поиск у пациента включал анапластическую крупноклеточную лимфому кожи, туберкулез кожи, узелковый полиартериит, узловатую эритему, глубокую красную волчанку и дефицит альфа-1-антитрипсина. На основании данных анамнеза, клинической картины, а также лабораторных и инструментальных исследований пациенту был поставлен диагноз «лимфоматоидный папулез». В процессе обследования у пациента не было выявлено сопутствующих неопластических заболеваний. Все элементы разрешились с исходом в гиперпигментные пятна или атрофические рубцы. На сегодняшний день безрецидивный период заболевания у пациента составляет 10 месяцев.

Ключевые слова: лимфоматоидный папулез; детская дерматология; онкология; иммуногистохимическое исследование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

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: Заславский Д.В., Горланов И.А., Белоусова И.Э., Большакова Е.С., Артыкова А.А., Некрасова А.С., Лямина Е.А., Козлова Д.В. Лимфоматоидный папулез. Случай в педиатрической дерматологической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):87–95. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16752>



<https://doi.org/10.25208/vdv16752>

Lymphomatoid papulosis.

Case in pediatric dermatological clinical practice

© Denis V. Zaslavsky^{1*}, Igor A. Gorlanov¹, Irena E. Belousova², Elena S. Bolshakova¹, Anna A. Artykova¹, Albina S. Nekrasova¹, Ekaterina A. Lyamina¹, Daria V. Kozlova¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

A clinical case of lymphomatoid papulosis in a 10-year-old boy is described, clinically characterized by the presence of ulcerating nodes that resolve with the atrophy formation. The patient's differential diagnostic workup included cutaneous anaplastic large cell lymphoma, cutaneous tuberculosis, polyarteritis nodosa, erythema nodosum, deep lupus erythematosus, and alpha-1 antitrypsin deficiency. Based on the history, clinical picture, as well as laboratory and instrumental studies, the patient was diagnosed with lymphomatoid papulosis. During the examination, no concomitant neoplastic diseases were identified in the patient. All elements resolved with the outcome being hyperpigmented spots and atrophy. To date, the relapse-free period of the disease in the patient is 10 months.

Keywords: lymphomatoid papulosis; pediatric dermatology; oncology; immunohistochemical assay

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

Funding source: the article is completed and published within the authors' place of work source of funding.

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

For citation: Zaslavsky DV, Gorlanov IA, Belousova IE, Bolshakova ES, Artykova AA, Nekrasova AS, Lyamina EA, Kozlova DV. Lymphomatoid papulosis. Case in pediatric dermatological clinical practice. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(2):87–95. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16752>



Актуальность

Лимфоматоидный папулез (ЛиП) — это лимфопролиферативное заболевание кожи, которое характеризуется хроническим рецидивирующим доброкачественным течением с благоприятным прогнозом для пациентов, а также появлением высыпаний в виде множественных папул или узлов, склонных к самопроизвольному разрешению [1].

В структуре заболеваемости первичными лимфомами кожи на долю CD30+ лимфолиферативных заболеваний, к которым относятся ЛиП и CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома кожи, приходится 25%, данные нозологии — вторые по частоте встречаемости в группе после грибовидного микоза [2]. Общемировая заболеваемость ЛиП на сегодняшний день составляет 1,2–1,9 случая на 1 млн человек в год и занимает 12% всех кожных лимфом [3, 4]. Несмотря на то что взрослые в возрасте от 35 лет являются основной возрастной группой больных ЛиП, в педиатрической дерматологической практике заболевание встречается сравнительно чаще большинства лимфолиферативных заболеваний [5]. Пациенты с ЛиП имеют повышенный риск развития других лимфолиферативных заболеваний, таких как грибовидный микоз, анапластическая крупноклеточная лимфома, лимфома Ходжкина. При этом ЛиП может предшествовать указанным заболеваниям, развиваться параллельно с ними или после них в 15–20% случаев [1].

Клиническая картина пациентов с ЛиП характеризуется вариативностью проявлений. Наиболее часто в области туловища и проксимальных отделов конечностей у больных определяются множественные папулы или узлы красного цвета с синюшным оттенком, быстро увеличивающиеся в размерах до 2 см, существующие на коже до нескольких месяцев и затем разрешающиеся с образованием очагов рубцовой атрофии или поствоспалительной гипер- или депигментации. Появление высыпаний обычно не сопровождается субъективными проявлениями. Реже у пациентов могут определяться крупные узлы (до 4 см), склонные к быстрой некротизации и изъязвлению, что характерно для ЛиП типа E [1].

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи чрезвычайно редко развиваются у детей, что обуславливает актуальность представленного клинического случая [6].

Описание случая

В октябре 2022 г. в кожно-венерологическое отделение ФГБОУ ВО СПбГПМУ поступил пациент Ч. 10 лет с жалобами на язвенные образования на коже в области нижних конечностей. Из анамнеза известно, что мальчик заболел осенью 2021 г., когда впервые отметил появление высыпаний в виде «красноватых пятен», которые с течением времени разрешались. Весной 2022 г. высыпания полностью разрешились, летом появились вновь. Со слов матери, у ребенка отмечались периодические боли в животе. В августе 2022 г. мальчик переболел новой коронавирусной инфекцией. Осенью в области правого бедра у пациента появилось растущее в диаметре уплотнение, кожа над ним была гиперемирована. При обращении к дерматологу по месту жительства высыпания пациента были расценены как инфекция кожи и подкожно-жировой клетчатки, поэтому ему была назначена системная и топическая антибиотикотерапия (амоксциллин, обработка очагов поражения фулцином, фуцидином и ихтиоловой мазью). На фоне проводимой терапии не было получено клинического эффекта, поэтому в последующем мальчик был госпитализирован в Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

На момент осмотра состояние мальчика расценивалось как удовлетворительное, поражение кожи носило распространенный характер: на коже голени, предплечий, тыльной поверхности правой стопы, левого плеча, передней брюшной стенки определялись узелки и узлы красного цвета с синюшным оттенком (рис. 1), в области правого бедра определялась язва диаметром 5 см, дно которой было покрыто геморрагическими корками (рис. 2). В области предплечья при пальпации элемента



Рис. 1. В области левого плеча у пациента определялся узел красного цвета с синюшным оттенком, 3 см в диаметре, плотный при пальпации
Fig. 1. On the left shoulder there was a red-bluish node. It was 3 cm in diameter and dense on palpation



Рис. 2. В области верхней трети правого бедра пациента определялись язвы диаметром 1,5 и 5 см, образовавшиеся на месте плотных узлов
Fig. 2. In the upper third of the right hip two ulcers (1,5 and 5 cm) were visualized, which formed from dense nodes

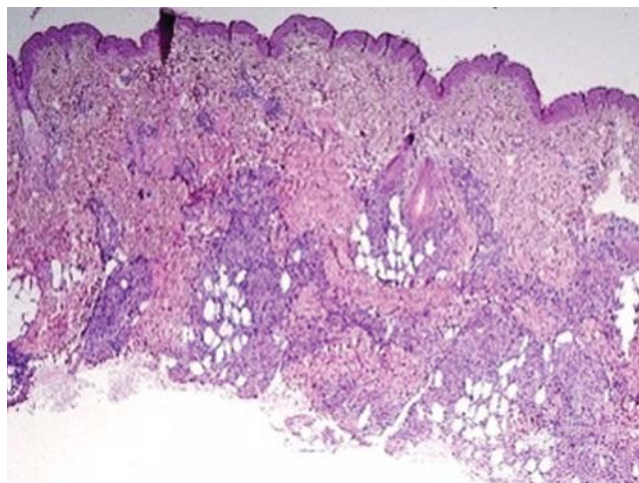


Рис. 3. Микрофотография, $\times 40$, гематоксилин-эозин. В дерме определяются плотные крупноочаговые инфильтраты, расположенные преимущественно в средних и глубоких отделах дермы и проникающие в долиčky подкожной жировой клетчатки

Fig. 3. Microphotography, $\times 40$, hematoxylin-eosin. Dense large-focal infiltrates are determined in the dermis and penetrating into the lobules of subcutaneous fatty tissue

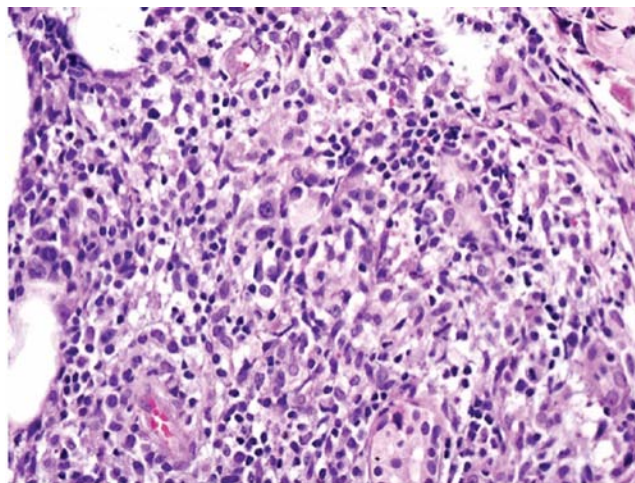


Рис. 4. Микрофотография, $\times 100$, гематоксилин-эозин. Дермальные инфильтраты, представленные крупными лимфоидными клетками с иммунобласто- и центробластоподобной морфологией и малыми лимфоцитами

Fig. 4. Microphotography, $\times 100$, hematoxylin-eosin. Dermal infiltrates consisted of large lymphoid cells with immunoblast- and centroblast-like morphology and small lymphocytes

отмечалась местная гипертермия. Правая стопа была отечна и увеличена в объеме. При поступлении у ребенка было зарегистрировано 12 элементов, через 10 дней их количество увеличилось до 43.

Из сопутствующих заболеваний у пациента отмечалось ожирение 3-й степени (ИМТ = 29,97).

По клинико-лабораторным данным были выявлены нарушения в коагулограмме (АПТВ — 39,2 с; Д-димер — 841 нг/мл; МНО — 1,24). В посеве отделяемого дна язвы в области правого бедра патогенной флоры не обнаружено.

Для уточнения диагноза пациенту проведена диагностическая биопсия кожи. Материал для исследования был взят в области предплечья из свежего узла размером 3 \times 3 см без признаков изъязвления. По заключению гистологического исследования в материале не было выявлено признаков опухолевого поражения.

На основании первичных клинико-лабораторных данных пациенту был поставлен «рабочий» диагноз « васкулит сосудов кожи » и назначена системная терапия глюкокортикостероидами (преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг с последующим снижением дозировки и постепенной отменой препарата).

Учитывая отсутствие в биоптате признаков васкулита, гистологический материал пациента был направлен на пересмотр в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, где было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами ALK, DSF3, CD3, CD4, CD8, CD20, CD30, CD56, Ki-67. По результатам исследования в дерме определялись плотные крупноочаговые инфильтраты, расположенные преимущественно в средних и глубоких отделах дермы и проникающие в долиčky подкожной жировой клетчатки (рис. 3). Инфильтраты состояли из крупных лимфоидных клеток с иммунобласто- и центробластоподобной морфологией (рис. 4) и малых лимфоцитов. Крупные лимфоидные клетки экспрессировали CD3+, CD4+ и CD30+, были негативны к ALK (рис. 5–7). Ki-67 (индекс про-

лиферативной активности) был положителен преимущественно в крупных лимфоидных клетках и составлял примерно 30% всех клеток инфильтрата (рис. 8). Гистологические изменения и иммунофенотип опухолевых клеток соответствовали ЛигП типу С.

Пациент был проконсультирован детским онкологом с целью выявления сопутствующих онкологических заболеваний. По результатам проведенного обследования (МРТ головного мозга с контрастированием, МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием) не было выявлено признаков внекожного неопластического процесса и других сопутствующих патологий.

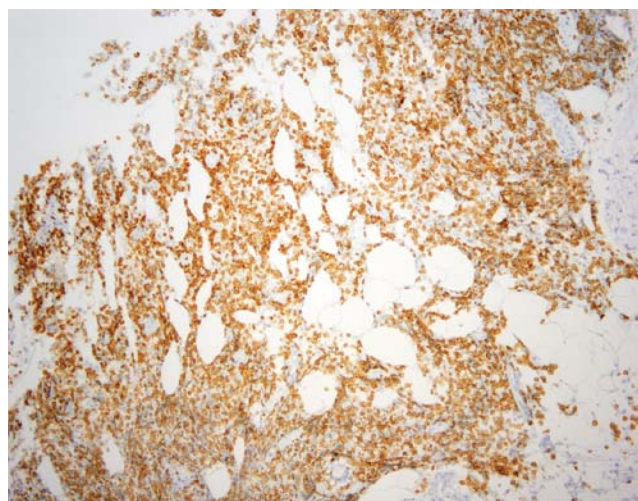


Рис. 5. Микрофотография, $\times 40$, иммуногистохимическое исследование с применением антител к CD3. Определяется выраженная положительная экспрессия CD3 крупными лимфоидными клетками инфильтрата

Fig. 5. Microphotography, $\times 40$, immunohistochemical assay with anti-CD3 antibodies. The pronounced expression of CD3 by large lymphoid cells is determined

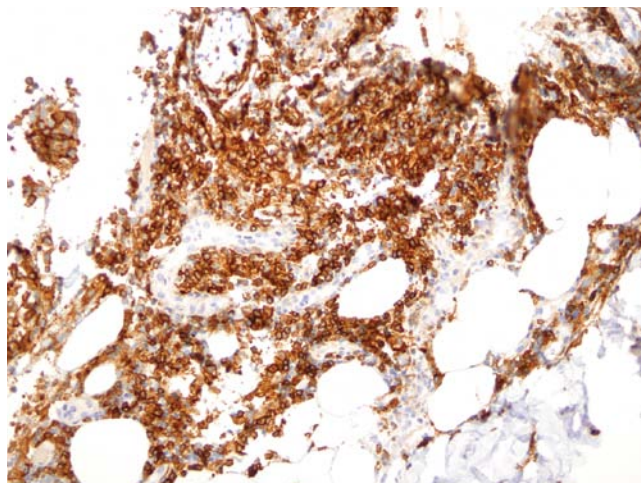


Рис. 6. Микрофотография, $\times 40$, иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD4. Определяется выраженная положительная экспрессия CD4 крупными лимфоидными клетками инфильтрата
Fig. 6. Microphotography, $\times 40$, immunohistochemical assay with anti-CD4 antibodies. There is determined the pronounced expression of CD4 by large lymphoid cells

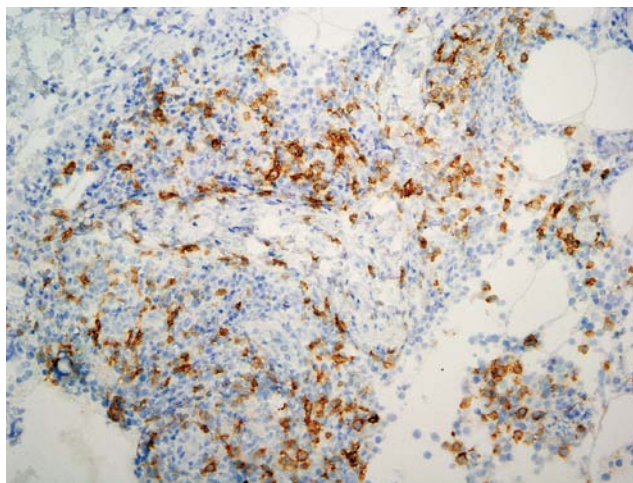


Рис. 7. Микрофотография, $\times 40$, иммуногистохимическое исследование с применением анти-CD30 антител. В инфильтрате определяются крупные лимфоидные клетки, экспрессирующие CD30
Fig. 7. Microphotograph, $\times 40$, immunohistochemical assay with anti-CD30 antibodies. In the infiltrate large lymphoid cells with positive CD30 expression

Дифференциальный диагноз

При первичном осмотре у пациента в качестве дифференциального диагноза рассматривались лимфопролиферативные заболевания кожи, туберкулез кожи, узелковый полиартериит, узловатая эритема, глубокая красная волчанка и дефицит альфа-1-антитрипсина [7]. На основании результатов совокупной оценки данных анамнеза и клинической картины (спонтанное появление узелков и узлов с тенденцией к изъязвлению и самостоятельному разрешению), физикального осмотра (отсутствие системных проявлений), лабораторных (отрицательный диаскин-тест, отсутствие антинуклеарных антител, LE-клеток) и инструментальных (гистологическое и иммуногистохимическое исследо-

вание кожи) исследований дифференциально-диагностический поиск проводился с целью подтверждения или исключения диагноза лимфопролиферативного заболевания, а именно ЛипП.

Лечение

Перед установлением окончательного диагноза пациент получал терапию системными глюкокортикостероидами (преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг в течение месяца с дальнейшим снижением дозы и отменой препарата), а также местными антисептическими препаратами с положительным эффектом.

Исход и результаты последующего наблюдения

За период наблюдения у пациента отмечались отсутствие появления свежих элементов, полное разрешение существующих, а также формирование атрофических рубцов на местах крупных язв (рис. 9, 10). На данный момент безрецидивный период у пациента составляет 10 месяцев. В случае повторного возникновения элементов планируется проведение курса узкополосной UVB-фототерапии (311 нм), в случае ее неэффективности — системная терапия метотрексатом.

Обсуждение

ЛипП — CD30+ лимфопролиферативное заболевание кожи, редко встречающееся в детской популяции [8].

Примечательно, что в представленных обзорах и описаниях серий случаев, посвященных лимфопролиферативным заболеваниям у детей, данные о структуре заболеваемости разнятся [9, 10]. Авторы не приходят к единому мнению о том, какое заболевание чаще регистрируется у детей: грибовидный микоз или ЛипП, что связано с малой выборкой больных детского возраста [9, 10].

По данным систематического обзора W. Kempf и соавт., посвященного сравнению характеристик лимфопролиферативных заболеваний у детей и взрослых, отмечается, что ЛипП и грибовидный микоз являются двумя наиболее распространенными заболеваниями

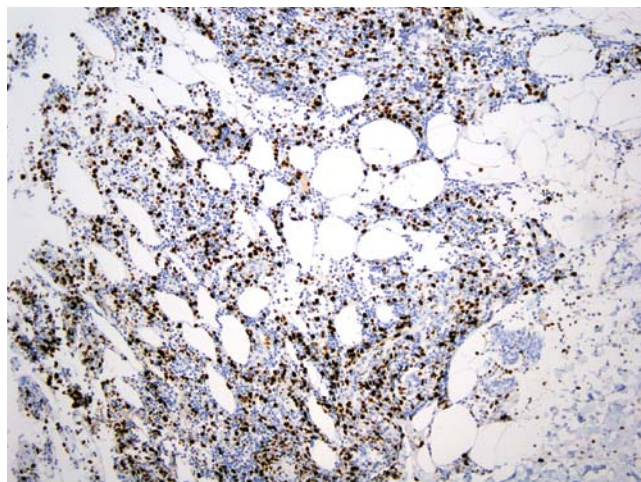


Рис. 8. Микрофотография, $\times 40$, иммуногистохимическое исследование на определение экспрессии Ki-67. Экспрессия маркера Ki-67 определялась преимущественно в крупных лимфоидных клетках, которые составили примерно 30% всех клеток инфильтрата
Fig. 8. Microphotograph, $\times 40$, immunohistochemical assay to determination of Ki-67 expression. Expression of Ki-67 was positive predominantly on large lymphoid cells which accounted for approximately 30% of infiltrate



Рис. 9. В процессе регресса клинических проявлений заболевания у пациента отмечалось заживление наиболее крупной язвы с формированием атрофии
Fig. 9. During the disease regression period the healing of the largest ulcer with following atrophy formation



Рис. 10. Сформировавшаяся атрофия кожи на месте разрешившегося очага поражения через 6 месяцев от начала заболевания
Fig. 10. Skin atrophy at the site of the resolved lesion in 6 months after the onset of the disease

у детей в нозологической группе. Также примечательно, что среди больных Лип имеет место преобладание мальчиков с соотношением 1,5:1,0. Несмотря на то что многие авторы на сегодняшний день не выделяют клинических отличий в течении Лип у детей, W. Kempf и соавт. на основании данных литературы и собственных наблюдений отметили более «яркую» манифестацию заболевания в сравнении с последующими «обострениями», появление высыпаний в одних и тех же локализациях (наиболее часто это туловище и бедра), наличие зуда у пациентов, а также сочетание с атопией у трети больных [6, 11]. В обзоре, посвященном особенностям Лип у детей, I. Wieser и соавт. указали, что подавляющее большинство участников выборки — европеоидной расы, при этом также наблюдается преобладание мальчиков среди больных детского возраста с соотношением 1,4:1,0. Авторы обзора считают, что клинические проявления Лип у детей сравнимы с таковыми во взрослой популяции, гистологически — чаще всего регистрировался тип А, на долю которого приходилось 79,1%, менее распространен был тип С (11,9%), другие гистологические варианты были единичными [12]. Среди отличительных гистологических проявлений Лип у детей авторы ряда обзоров выделяют повышенную экспрессию CD8, из-за чего могут возникать трудности в дифференциальной диагностике Лип с острым лихеноидным оспенноподобным педириазом [6, 12]. J. Miquel и соавт. отмечают гистологические сходства между Лип и хроническим лихеноидным педи-

риазом, однако предметом дискуссии на сегодняшний день остается возможность экспрессии CD30 при педириазе [11]. Присутствие эозинофилов в инфильтрате при наличии зуда у пациентов может приводить к трудностям в верификации диагноза из-за схожести с реакцией на укусы насекомых [6].

В настоящее время существует несколько клинико-морфологических вариантов Лип, из них наиболее часто встречается тип А (до 80% случаев), который характеризуется наличием очагового «клинообразного» лимфоидного инфильтрата в дерме, представленного крупными CD30+ клетками с примесью многочисленных малых лимфоцитов, а также гистиоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. Тип В (менее 5% случаев) характеризуется наличием эпидермотропного инфильтрата в дерме, представленного малыми CD30+ или CD30-лимфоцитами с церебриформными ядрами. Дермальный инфильтрат при типе С (до 10% случаев) представлен сливными полями крупных лимфоидных клеток CD30+ с небольшими примесями воспалительного инфильтрата. Для типа D (менее 5% случаев) характерно наличие выраженного эпидермотропного инфильтрата из атипичных малых и средних CD8+ и CD30+ лимфоцитов. В 2013 г. L.J. Kara и соавт. был описан Лип с реаранжировкой локуса DUSP22-IRF4 на хромосоме 6p25.3 у 11 пациентов пожилого возраста, высыпания которых были локализованными («регионарный» Лип), а гистологическая картина характеризовалась наличием в дерме нодулярного инфильтрата с педжетоидным

эпидермотропизмом, представленного атипичными клетками крупного и среднего размера с выраженной экспрессией CD30, в периаднексальной и эпидермальной частях инфильтрата — клеток малого и среднего размера с церебриформными ядрами и слабой экспрессией CD30 [13, 14]. В 2013 г. W. Kempf и соавт. (2013) был описан новый клинико-морфологический вариант ЛиП — тип E (от *eschara* — струп), который клинически характеризовался наличием крупных язвенно-некротических очагов до 4 см в диаметре, гистологически — наличием в дерме ангиоцентрического/ангиодеструктивного инфильтрата из атипичных CD30+ лимфоидных клеток [15]. Течение ЛиП типа E также завершалось спонтанной регрессией элементов с формированием атрофии, а прогноз для пациентов расценивался как благоприятный [15].

В демонстрируемом нами случае клиническая картина у пациента в большей степени соответствовала ЛиП типа E, так как высыпания были представлены множественными узлами красного цвета с синюшным оттенком, которые очень быстро некротизировались и изъязвлялись, а затем самостоятельно разрешились. Однако при проведении гистологического исследования признаков ангиоцентрического ангиодеструктивного инфильтрата в дерме обнаружено не было, в целом гистологическая картина соответствовала типу C. Возможно, это связано с тем, что биопсия была взята из свежего узла и в нем еще не успели развиться признаки поражения сосудов.

Одной из особенностей ЛиП является одномоментное существование на коже элементов, которые представлены разными гистологическими типами, способными изменяться с течением заболевания. Однако стоит отметить, что определение гистологического типа не имеет прогностической ценности в вопросах клинического исхода заболевания или формирования терапевтического алгоритма для больного [1].

Диагностика ЛиП у детей сложна, что обусловлено малой частотой встречаемости заболевания в педиатрической практике. Зачастую первичный диагноз у детей с ЛиП — это укусы насекомых. Дифференциальный

диагноз ЛиП должен включать острый лихеноидный и оспенноподобный питириаз, анапластическую крупноклеточную лимфому кожи, поражение кожи при болезни Ходжкина, грибовидный микоз, фолликулит, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, доброкачественную лимфоцитарную гиперплазию [16].

В курации пациентов с ЛиП применим индивидуальный подход. В случаях, характеризующихся появлением на коже единичных элементов небольшого размера, допускается тактика «наблюдай и жди». При наличии у пациента более выраженных клинических проявлений заболевания возможно назначение 5–30 мг метотрексата (1 раз/нед подкожно или перорально) [17]. Топические глюкокортикостероиды и фототерапия также эффективны у пациентов с ЛиП, однако в детской популяции следует отказаться от проведения Р/Т-UVA-терапии и отдать предпочтение UVB-терапии в связи с высоким риском формирования эпителиальных или меланоцитарных злокачественных новообразований в долгосрочной перспективе [4, 17].

Заключение

ЛиП — лимфолипролиферативное заболевание из группы первичных кожных лимфом, редко встречается у пациентов детского возраста. Несмотря на то что ЛиП характеризуется доброкачественным течением и благоприятным прогнозом для пациента, дети с данным заболеванием подлежат пожизненному наблюдению у дерматовенеролога и онколога. Это связано с высокой вероятностью (в 10–15%) развития параллельно протекающих или последующих неопластических процессов, среди которых на первом месте в детском возрасте стоит грибовидный микоз, реже могут развиваться первичная кожная или нодальная CD30+ анапластическая лимфома, лимфогранулематоз.

На сегодняшний день не разработано четких алгоритмов по лечению ЛиП у детей, а методы, применяемые у взрослых, имеют ограничения для использования в детской популяции, что диктует необходимость формирования индивидуальной терапевтической тактики для ребенка с ЛиП. ■

Литература/References

1. Белоусова И.Э., Казаков Д.В., Самцов А.В. Лимфолипролиферативные заболевания кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 272 с. [Belousova IE, Kazakov DV, Samtsov AV. Lymphoproliferative diseases of skin. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 272 p. (In Russ.)]
2. Заславский Д.В., Сыдилов А.А., Дроздова Л.Н., Минеева О.К., Чупров И.Н., Волькенштейн П., и др. Раннее начало грибовидного микоза. Случай из практики. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;1:99–103. [Zaslavsky DV, Sidikov AA, Drozdova LN, Mineeva OK, Chuprov IN, Wolkenstein P, et al. Early onset of mycosis fungoides. Case from practice. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2015;1:99–103. (In Russ.)]
3. Nowicka D, Mertowska P, Mertowski S, Hymos A, Forma A, Michalski A, et al. Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategies for Lymphomatoid Papulosis with Particular Emphasis on the Role of the Immune System. *Cells*. 2022;11(22):3697. doi: 10.3390/cells11223697
4. Toumi A, Fazal S, Litaïem N. Lymphomatoid Papulosis. 2022. Jun. 19. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
5. Gomes N, Nogueira A, Silva R, Azevedo F. Multiple painless papulonodules in a 3-year-old girl: type A lymphomatoid papulosis. *An Bras Dermatol*. 2022;97(5):689–690. doi: 10.1016/j.abd.2020.11.020
6. Kempf W, Kazakov DV, Belousova IE, Mitteldorf C, Kerl K. Paediatric cutaneous lymphomas: a review and comparison with adult counterparts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1696–1709. doi: 10.1111/jdv.13044
7. Олисова О.Ю., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Горланов И.А., Сыдилов А.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных васкулитами, ограниченными кожей. М.; 2015. 21 с. [Oisova OYu, Karamova AE, Znamenskaya LF, Chikin VV, Gorlanov IA, Sydikov AA, et al. Federal clinical guidelines for the management of patients with vasculitis limited to the skin. Moscow; 2015. 21 p. (In Russ.)]
8. Сидоренко О.А., Анисимова Л.А., Старостенко В.В. Клинический случай лимфоматоидного папулеза у ребенка. Дерматовенерология. Косметология. 2015;2(2):64–68. [Sidorenko OA, Anisimova LA,

Starostenko VV. Clinical case of a child with lymphomatoid papulosis. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*. 2015;2(2):64–68. (In Russ.)]

9. Fink-Puches R, Chott A, Ardió M, Simonitsch I, Ferrara G, Kerl H, et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(5):525–533. doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21500.x

10. Boccara O, Blanche S, de Prost Y, Brousse N, Bodemer C, Fraïtag S. Cutaneous hematologic disorders in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):226–232. doi: 10.1002/pbc.23103

11. Miquel J, Fraïtag S, Hamel-Teillac D, Molina T, Brousse N, de Prost Y, et al. Lymphomatoid papulosis in children: a series of 25 cases. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1138–1146. doi: 10.1111/bjd.13061

12. Wieser I, Wohlmuth C, Nunez CA, Duvic M. Lymphomatoid Papulosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(4):319–327. doi: 10.1007/s40257-016-0192-6

13. Karai LJ, Kadin ME, Hsi ED, Sluzevich JC, Ketterling RP, Knudson RA, et al. Chromosomal Rearrangements of 6p25.3 Define a New

Subtype of Lymphomatoid Papulosis. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(8):1173–1181. doi: 10.1097/PAS.0b013e318282d01e

14. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R (eds). WHO classification of skin tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2018.

15. Kempf W, Kazakov DV, Schäfer L, Rütten A, Mentzel T, Paredes BE, et al. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(1):1–13. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182648596

16. Чупров И.Н., Сыди́ков А.А., Заславский Д.В., Насыров Р.А. Дерматоонкопатология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 528 с. [Chuprov IN, Sydikov AA, Zaslavsky DV, Nasyrov RA. *Dermatooncopathology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 528 p. (In Russ.)]

17. Bruijn MS, Horváth B, van Voorst Vader PC, Willemze R, Vermeer MH. Recommendations for treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1319–1322. doi: 10.1111/bjd.13920

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор данных о пациенте, определение диагностических и лечебных мероприятий — А.А. Артыкова, И.А. Горланов, И.Э. Белоусова, Е.С. Большакова, Д.В. Заславский; формирование концепции статьи, написание и редактирование, одобрение окончательной версии статьи — Д.В. Заславский, И.Э. Белоусова; редактирование и одобрение окончательной версии статьи — И.А. Горланов, Е.С. Большакова, А.А. Артыкова; сбор данных отечественной и зарубежной литературы, написание и редактирование статьи — А.С. Некрасова, Е.А. Лямина, Д.В. Козлова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Collection of patients data, as well as determination of diagnostic and treatment measures — Anna A. Artykova, Igor A. Gorlanov, Irena E. Belousova, Elena S. Bolshakova, Denis V. Zaslavsky; formation of the concept of the article, writing and editing, approval of the final version of the article — Denis V. Zaslavsky, Irena E. Belousova; editing and approval of the final version of the article — Igor A. Gorlanov, Elena S. Bolshakova, Anna A. Artykova; collection of data from domestic and foreign literature, writing and editing the article — Albina S. Nekrasova, Ekaterina A. Lyamina, Daria V. Kozlova.

Информация об авторах

***Заславский Денис Владимирович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Белоусова Ирена Эдуардовна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>; eLibrary SPIN: 6386-1117; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Горланов Игорь Александрович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9985-6965>; eLibrary SPIN: 1195-6225; e-mail: gorlanov53@mail.ru

Большакова Елена Семеновна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6765-981x>; e-mail: bolena2007@rambler.ru

Артыкова Анна Андреевна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-1797>; e-mail: anna.artykova95@mail.ru

Некрасова Альбина Сергеевна — ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6323-1770>; eLibrary SPIN: 2010-1410; e-mail: binush@yandex.ru

Лямина Екатерина Антоновна — e-mail: katerina_lyamina00@mail.ru

Козлова Дарья Васильевна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>; eLibrary SPIN: 3783-8565; e-mail: dashauchenaya@yandex.ru

Information about the authors

***Denis V. Zaslavsky** — Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 2 Litovskaya street, 194100 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Irena E. Belousova — Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>; eLibrary SPIN: 6386-1117; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Igor A. Gorlanov — Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9985-6965>; eLibrary SPIN: 1195-6225; e-mail: gorlanov53@mail.ru

Elena S. Bolshakova — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6765-981x>; e-mail: bolena2007@rambler.ru

Anna A. Artykova — MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-1797>; e-mail: anna.artykova95@mail.ru

Albina S. Nekrasova — ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6323-1770>; eLibrary SPIN: 2010-1410; e-mail: binush@yandex.ru

Ekaterina A. Lyamina — e-mail: katerina_lyamina00@mail.ru

Daria V. Kozlova — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>; eLibrary SPIN: 3783-8565; e-mail: dashauchenaya@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 19.01.2024

Принята к публикации: 01.03.2024

Опубликована онлайн: 17.04.2024

Submitted: 19.01.2024

Accepted: 01.03.2024

Published online: 17.04.2024

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14868>

Периоральный дерматит: нюансы клинической картины и терапии в разные возрастные периоды

© Летяева О.И.^{1*}, Трапезникова Т.В.², Губина В.О.¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Клиника «ЛИНЛАЙН», Челябинск, Россия

Периоральный дерматит является распространенным дерматозом, наиболее часто встречающимся у женщин в возрасте от 25–40 лет, но также может развиваться у детей и подростков. Особенность локализации патологического процесса преимущественно в периоральной области приводит к выраженному психоэмоциональному дисбалансу, значительно снижая качество жизни пациентов. Среди основных причин, приводящих к формированию данной патологии, — дисбаланс кожного биотопа, нарушения в системе локального иммунитета, использование топических кортикостероидов. Лечение должно быть направлено на устранение факторов, вызвавших заболевание, отказ от топических кортикостероидов, использование щадящего ухода и локальное применение таких топических препаратов, как метронидазол, пимекролимус, активированный цинк пиритион. В ряде случаев может потребоваться поддерживающая терапия на более длительный срок. Цель настоящей работы — представление собственных клинических наблюдений с использованием активированного цинка пиритиона у пациентов с периоральным дерматитом. Представлены результаты применения топического препарата активированного цинка пиритиона у пациентов в разные возрастные периоды и при разной степени тяжести периорального дерматита. Клинически доказана высокая эффективность и безопасность активированного цинка пиритиона в лечении пациентов с периоральным дерматитом как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии. Применение активированного цинка пиритиона в терапии периорального дерматита является эффективным и безопасным методом лечения легких и среднетяжелых форм заболевания.

Ключевые слова: периоральный дерматит; микробиом кожи; возрастные периоды; *Demodex*; *Malassezia spp.*; *S. aureus*; активированный цинк пиритион

Конфликт интересов: О.И. Летяева являлась лектором/участником мероприятий, спонсируемых ООО «Инвар».

Источник финансирования: статья опубликована при поддержке ООО «Инвар».

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

Для цитирования: Летяева О.И., Трапезникова Т.В., Губина В.О. Периоральный дерматит: нюансы клинической картины и терапии в разные возрастные периоды. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):96–103. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14868>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14868>

Perioral dermatitis: nuances of the clinical picture and therapy in different age periods

© Olga I. Letyaeva^{1*}, Tatyana V. Trapeznikova², Valeria O. Gubina¹

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² LINLINE Clinic LLC, Chelyabinsk, Russia

Perioral dermatitis is a common dermatosis that predominantly affects women aged 25–40 but is also observed in children and adolescents. The distinct localization of this condition in the perioral, perinasal, and periocular zones contributes to apparent psycho-emotional distress, markedly impairing patients' quality of life. Perturbations in the skin biotope, local immune dysregulation, and topical glucocorticosteroid use are among the primary etiological factors. Effective management involves addressing causative factors, discontinuation of topical steroids, adopting gentle skincare practices, and employing localized treatments like metronidazole, pimecrolimus, and activated zinc pyrithione. Maintenance therapy may be warranted in select cases. The purpose of this work is to review the current literature on the problem and to present original clinical observations concerning the utilization of activated zinc pyrithione in treating patients with this condition. The article presents the results of the use of topical activated zinc pyrithione in patients spanning various age groups and exhibiting diverse degrees of perioral dermatitis severity. Significant clinical evidence substantiates the remarkable efficacy and safety profile of activated zinc pyrithione in managing perioral dermatitis, both as a standalone therapeutic modality and as an integral component of combination therapy. The use of activated zinc pyrithione in the treatment of perioral dermatitis emerges as an efficacious and secure approach for treating mild to moderate forms of the condition.

Keywords: perioral dermatitis; skin microbiome; chronic inflammation; age periods; *Demodex*; *Malassezia* spp.; *S. aureus*; activated zinc pyrithione

Conflict of interest: Olga I. Letyaeva appeared as a speaker/partaker events sponsored by Invar, LLC.

Funding source: the article was published with the support of Invar, LLC.

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

For citation: Letyaeva OI, Trapeznikova TV, Gubina VO. Perioral dermatitis: nuances of the clinical picture and therapy in different age periods. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(2):96–103.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14868>



■ Актуальность

Периоральный дерматит, впервые описанный в 1964 г. R. Mihan и S. Ayres, встречается повсеместно [1]. При этом большинство авторов отмечают, что данная патология чаще встречается среди лиц с I, II фототипом кожи, заболеванию подвержены в основном женщины, преимущественно репродуктивного возраста, однако эта патология может встречаться и у детей и подростков [2]. Клинически периоральный дерматит представляет собой воспалительный процесс, склонный к хронизации, который поражает периоральную и/или перинозальную зоны, проявляющийся эритемой, папулами, пустулами, шелушением, жжением кожи [3, 4]. По данным литературы, в педиатрической практике периоральный дерматит регистрировался у пациентов в возрасте от 3 месяцев и старше, авторы указывают на небольшое его преобладание у девочек по сравнению с мальчиками [5]. По мнению N. Goel и соавт., периоральный дерматит чаще встречается у мальчиков, при этом поражаются более обширные участки лица с распространением на перинозальную и периорбитальную области [6]. Есть также данные, что в детском возрасте мальчики и девочки болеют одинаково часто, не отмечается и значительных отличий по заболеваемости в разных этнических группах, а также у лиц с темным и светлым типом кожи. Но при этом многие пациенты страдают атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, имеют семейный анамнез по атопии либо применяли топические глюкокортикостероиды [4, 6, 7].

Клинические особенности периорального дерматита в период пубертата включают отсутствие системных симптомов; периоральное распространение; поражение кожи, состоящие из телесного цвета или ярко-красных воспаленных папул, редких пустул и периодического умеренного зуда [4, 7–10]. Среди причин инициации воспалительного процесса в период пубертата отмечают использование топических кортикостероидов, хронический стресс, наличие очагов хронической инфекции [2, 9, 11–13].

Диагноз «периоральный дерматит» ставится, как правило, на основании клинической картины, однако у подростков его следует дифференцировать с вульгарными акне, проявляющимися воспалительными папулами, пустулами, кистами и комедонами, чаще на лице, но могут также поражать грудь и спину [4, 14, 15].

Периоральный дерматит у взрослых в 90% случаев регистрируется у женщин, причем пик заболеваемости приходится на 2-е и 3-е десятилетия жизни [15–17]. У пациентов с этим заболеванием чаще всего отмечаются сгруппированные красного цвета папулы, процесс, как правило, носит симметричный характер, но может быть и односторонним, нередко затрагивая другие участки кожи в периорбитальной и перинозальной областях. При гранулематозном варианте в указанных зонах можно видеть папулы от телесного до эритематозного или желто-коричневого цвета [4, 15, 18]. Следует отметить и наличие субъективных симптомов, таких как жжение, повышенная чувствительность кожи, зуд. Вариабельность течения клинической картины именно у взрослых пациентов делает спектр заболеваний для дифференциальной диагностики достаточно широким: волчаночный периоральный дерматит, папуло-пустулезный подтип розацеа, поздние акне (*acne tarda*), себорейный дерматит, саркоидоз, аллергический контактный дерматит, демодексный фолликулит [18–20].

Особая роль в развитии периорального дерматита принадлежит клещам рода *Demodex*, но и другие представители микробиоты кожи участвуют в поддержании патологического процесса [8, 15, 18, 21].

Нарушение регуляции иммунного ответа на антигены микробиоты кожи играет существенную роль в развитии воспаления. Практически при всех патологических состояниях энтеротоксины *S. aureus* и ферментативная деятельность *Malassezia* spp. ингибируют апоптоз клеток воспалительного инфильтрата (в первую очередь CLA+ Т-лимфоцитов), что способствует хронизации воспаления [22–25].

Периоральный дерматит является хроническим заболеванием, и его лечение требует определенной настойчивости со стороны как врача, так и пациента.

В зарубежных работах можно встретить информацию об использовании топического метронидазола в педиатрической практике. Лечение заключается в прекращении местного применения фторированных кортикостероидов, если таковые использовались, и применении местного метронидазола отдельно или в комбинации с пероральным тетрациклином или эритромицином в зависимости от возраста ребенка [26–28]. Однако в инструкции к препаратам метронидазол 1% гель для наружного применения, разрешенных к применению на территории РФ, указан в противопоказаниях детский возраст до 18 лет [29]. Длительность терапии определяется индивидуально и в среднем составляет 1,0–1,5 месяца. В клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов в качестве выбора терапии указан системный изотретиноин сроком на 6–20 недель в дозе 0,3–1,0 мг/кг массы тела, препарат не может быть применен у детей до 12 лет, беременных и кормящих женщин [4]. Также рекомендовано использование пимекролимуса 1% крема (уровень доказательности В) и азелаиновой кислоты 20% крем (уровень доказательности С) [4]. Есть немало публикаций, указывающих на эффективность использования топических ингибиторов кальциневрина для лечения периорального дерматита у детей и взрослых, ивермектина [27, 30].

Если установлено, что периоральный дерматит вызван топическими кортикостероидами, их необходимо отменить [4, 15]. Синдром отмены топических кортикостероидов (СОТК), также известный как «синдром красной кожи», является плохо изученным клиническим побочным эффектом неуместного, длительного или частого использования топических кортикостероидов. Механизм развития этого синдрома остается неясным, но одна из гипотез состоит в том, что он связан с эффектом рикошета, вызванным внезапным отсутствием топических кортикостероидов, что приводит к повышению уровня оксида азота и чрезмерному расширению кожных кровеносных сосудов [31, 32].

При легкой степени тяжести периорального дерматита возможно назначение в качестве монотерапии таких препаратов, как крем пимекролимус или активированный цинк пиритион [4, 15, 32].

Активированный цинк пиритион — действующее вещество нестероидного препарата Скин-кап, обладающего широким спектром фармакологических эффектов. Препарат снижает колонизацию кожи грибами рода *Malassezia*, *S. aureus*, что способствует восстановлению естественного микробиома кожи. За счет снижения активности воспаления уменьшается выраженность кли-

нических симптомов, снижается потребность в использовании топических глюкокортикостероидов [33].

Следует отметить, что препарат не обладает цитостатическим эффектом, не воздействует на синтез ДНК. Нарушение основных ферментативных процессов на мембранах — связывание с фосфолипидами и деполяризация мембран, а также снижение уровня АТФ приводят к гибели бактерий и грибов [33].

В исследовании M. Park и соавт. было показано, что при воздействии цинка пиритиона происходит усиление фагоцитарной активности макрофагов, резкое увеличение уровня клеточного цинка и небольшое увеличение уровня клеточной меди, что способствует ингибированию функции митохондрий, снижению экспрессии липазы, ингибированию синтеза кластеров Fe-S в *M. restricta* [33].

Учитывая, что крем Скин-кап разрешен к использованию у взрослых и детей с 1 года, он достаточно широко применяется в клинической практике. Являясь по природе нестероидным препаратом и обладая при этом противовоспалительной активностью, Скин-кап рационально применять у пациентов после отмены топических глюкокортикостероидов, что способствует более легкому течению, быстрой ликвидации воспаления и позволяет избежать назначения системных лекарственных препаратов [33]. Еще одним аргументом в пользу использования 0,2% крема Скин-кап у пациентов с периоральным дерматитом является основа препарата, не содержащая окклюзионных компонентов, что чрезвычайно важно для этих пациентов [33].

Мы имеем собственный опыт использования крема Скин-кап у пациентов с периоральным дерматитом.

Клинический случай 1

Под наблюдением находилась пациентка 6 лет. При первичном обращении в феврале 2020 г. жалобы на высыпания вокруг рта, крыльев носа. Пациентка отмечает, что после контакта с водой и посещения бассейна резко усиливается покраснение, появляется зуд. Из анамнеза известно, что данный процесс существует около 2 месяцев. Также известно, что ребенок страдает

атопическим дерматитом с 1 года, процесс протекает достаточно легко, обострения — не чаще 2 раз в год.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре: патологический процесс в периоральной зоне представлен эритематозными очагами с нечеткими, неправильными границами, единичными папулами до 0,1 см в диаметре. Остальные участки кожного покрова и видимые слизистые оболочки свободны от высыпаний. Лабораторные тесты: общий анализ крови, биохимические показатели — в пределах референсных значений.

Диагноз: L71.0 периоральный дерматит, легкое течение, PODSI 3, атопический дерматит, детский возрастной период (рис. 1).

Лечение

Было рекомендовано использовать зубную пасту без фтора, ограничить контакт с водой на время терапии, использовать крем Скин-кап 0,2% дважды в день 10–14 дней.

Исход и результаты последующего наблюдения

На контрольном визите через 2 недели отмечено полное разрешение патологического процесса. В настоящее время наблюдается ремиссия процесса, периодически используются эмоленты (рис. 2).

Клинический случай 2

Под наблюдением находится пациентка 31 года. При первичном обращении жалобы на «ужасное лицо», жжение, покалывание кожи. Около 4 месяцев назад на лице появились красные пятна, обратилась к дерматологу, был установлен диагноз «аллергический дерматит», назначен топический кортикостероид (III класса активности). После выполнения предписанного курса был достигнут хороший эффект, но при отмене препарата симптомы резко усилились и пациентка продолжила использование топического кортикостероида. Из анамнеза: пациентка находится на 31-й неделе



Рис. 1. До лечения, февраль 2020 г.
Fig. 1. Before treatment, February 2020



Рис. 2. После лечения, март 2020 г.
Fig. 2. After treatment, 2 weeks

беременности, наступившей после второй попытки ЭКО, хроническими заболеваниями не страдает, лабораторные показатели — в пределах референсных значений.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре установлено, что патологический процесс локализуется в нижней трети лица, представлен эритематозно-сквамозными очагами с нечеткими границами. Другие участки кожного покрова и слизистые оболочки свободны от высыпаний.

Диагноз: L71.0 периоральный дерматит, средняя степень тяжести, PODSI 6 (рис. 3).

Лечение

Учитывая, что пациентка беременна, возможность использования большинства рекомендованных препаратов резко ограничена. Применение топического метронидазола резко ухудшило процесс, и пациентка категорически отказалась от его использования. Было принято решение отказаться от применения топического кортикостероида, метронидазола и рекомендовать использование щадящих способов ухода за кожей (мицеллярная вода для чувствительной кожи), был назначен крем Скин-кап 0,2% дважды в день курсом 3 недели.

Исход и результаты последующего наблюдения

В течение первых 8–10 дней положительная динамика минимальна, начиная со 2-й недели отмечено

улучшение. На контрольном визите через 1 месяц патологический процесс представлен умеренной эритемой, единичными папулами размером до 0,1–0,2 см (рис. 4).

Учитывая, что патологический процесс до конца не разрешился, было рекомендовано оставить Скин-кап в качестве поддерживающей терапии в режиме 1 раз/сут на 1 месяц. Такое решение было продиктовано тем, что препарат оказал отличный эффект, не противопоказан беременным и кормящим женщинам.

Клинический случай 3

Под наблюдением находится пациентка 52 лет с жалобами на распространенные высыпания на коже лица, покраснение и чувство жжения в течение последних 5 месяцев. Двенадцать месяцев назад наступила менопауза. Заместительную гормональную терапию не принимает. Шесть месяцев назад в связи со стрессовой ситуацией отмечает обострение течения бронхиальной астмы. Для купирования приступов был назначен ингаляционный глюкокортикостероид.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При объективном осмотре: кожный процесс имеет распространенный характер и локализован преимущественно в периоральной области. Представлен эритематозно-сквамозными очагами с нечеткими границами, сгруппированными ярко-красными папулами 0,1–0,2 см. Процесс носит симметричный характер.



Рис. 3. До лечения, февраль 2020 г.
Fig. 3. Before treatment, February 2020



Рис. 4. После лечения, март 2020 г.
Fig. 4. After treatment, March 2020



Рис. 5. До лечения, февраль 2023 г.
Fig. 5. Before treatment, February 2023

Диагноз: L71.0 периоральный дерматит, тяжелая степень тяжести, PODSI 6 (рис. 5).

Лечение

Пациентке назначен изотретиноин 0,5 мг/кг массы тела на 2 месяца, наружно — крем Скин-кап 0,2% дважды в день курсом 6 недель.

Исход и результаты последующего наблюдения

С 7-й недели терапии отмечено улучшение кожного процесса, с 8-й недели было рекомендовано оставить Скин-кап в качестве поддерживающей терапии в режиме 1 раз/сут на 1 месяц. На контрольном осмотре через 16 недель отмечается выраженное клиническое улучшение (рис. 6).

Обсуждение

Клинические эффекты оригинального препарата на основе активированного цинка пиритиона (Скин-кап) предсказуемы и научно подтверждены: это коррекция состояния кожи при отмене кортикостероидов, снижение выраженности клинических симптомов уже на 3–5-е сутки терапии, выраженное противовоспа-



Рис. 6. После лечения, май 2023 г.
Fig. 6. After treatment, May 2023

лительное, противогрибковое и антибактериальное действие. При этом индекс общей терапевтической эффективности может достигать 88% [32].

Препарат Скин-кап можно назначать для купирования острого процесса при легком течении дерматозов, а также в качестве поддерживающей терапии или терапии «по требованию». Разрешен к использованию у пациентов старше 1 года на всех участках кожного покрова, в том числе на лице, без ограничений по площади [33].

Заключение

Периоральный дерматит является распространенным дерматозом, проявляется в любом возрасте и может быть связан с местным применением кортикостероидов, нерациональным уходом за кожей. Особенности механизма действия активированного цинка пиритиона позволяют скорректировать микробиом, избежать дополнительной сенсibilизации или формирования резистентности микроорганизмов, подавить воспалительную реакцию. Применение препарата обосновано при лечении периорального дерматита легкой и средней степени тяжести. ■

Литература/References

- Mihan R, Ayres S. Perioral dermatitis. Arch Dermatol. 1964;89:803–805. doi: 10.1001/archderm.1964.01590300031010
- Периоральный дерматит: Клинические рекомендации. РОДВК; 2020 (проект). URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/
- Goel NS, Burkhart CN, Morrell DS. Pediatric periorificial dermatitis: Clinical course and treatment outcomes in 222 patients. Pediatr Dermatol. 2015;32(3):333–336. doi: 10.1111/pde.12534
- Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal (“steroid addiction”) in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. J Am Acad Dermatol. 2015;72(3):541–549. doi: 10.1016/j.jaad.2014.11.024
- Zheng Y, Wang Q, Ma L, Chen Y, Gao Y, Zhang G, et al. Alterations in the skin microbiome are associated with disease severity and treatment in the perioral zone of the skin of infants with atopic dermatitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(9):1677–1685. doi: 10.1007/s10096-019-03598-9
- Kellen R, Silverberg NB. Pediatric periorificial dermatitis. Cutis. 2017;100(6):385–388.
- Milagre ACX, Almeida APMd, Rezende HD, Almeida LMD, Peçanha MAP. Granulomatous perioral dermatitis with extra-facial involvement in childhood: Good therapeutic response with oral azithromycin. Rev Paul Pediatr. 2018;36(4):511–514. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;4;00004
- Searle T, Ali FR, Al-Naiimi F. Perioral dermatitis: Diagnosis, proposed etiologies, and management. J Cosmet Dermatol. 2021;20(12):3839–3848. doi: 10.1111/jocd.14060

9. Адаскевич В.П., Мяделец М.О. Клинико-патогенетические варианты периорального дерматита. *Дерматовенерология. Косметология.* 2017;3(3):278–291. [Adaskevich VP, Myadeclec MO. Kliniko-patogeneticheskie varianty perioralnogo dermatita. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya.* 2017;3(3):278–291. (In Russ.)]
10. Патрушев А.В., Сухарев А.В., Иванов А.М., и др. Теория очаговой инфекции: прошлое и настоящее. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;91(4):36–41. [Patrushev AV, Suharev AV, Ivanov AM, et al. Focal infection theory: past and present. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015;91(4):36–41. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-4-36-41
11. Pang M, Yao Z, Chen C, Lei X, Cheng B. Human-microorganism mutualism theory: Possible mechanisms for the delayed chronic wound healing process. *Med Hypotheses.* 2020;141:109720. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109720
12. Летьева О.И. Роль инфекционных агентов в патогенезе дерматозов у детей и подростков. *Детские инфекции.* 2020;19(3):58–64. [Letyaeva OI. The role of infectious agents in the pathogenesis of dermatoses in children and adolescents. *Children Infections.* 2020;19(3):58–64. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-58-64
13. Вашкевич А.А., Суворова А.А., Разнатовский К.И., Резцова П.А., Гулордава М.Д., Левина Ю.В. Периоральный дерматит. Новые подходы к терапии. *Проблемы медицинской микологии.* 2022;24(4):51–57. [Vashkevich AA, Suvorova AA, Raznatovskij KI, Reztsova PA, Gulordava MD, Levina YuV. Perioral dermatitis: new approaches to therapy. *Problems of Medical Mycology.* 2022;24(4):51–57. (In Russ.)] doi: 10.24412/1999-6780-2022-4-51-57
14. Адаскевич В.П. Периоральный дерматит у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2014;1:83–85. [Adaskevich VP. Perioral'nyj dermatit u detej. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum.* 2014;1:83–85. (In Russ.)]
15. Байтяков В.В., Таратынова А.И., Власова С.А. Заболевания кожи лица у женщин фертильного возраста. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2020;16(1):34–38. [Bajtyakov VV, Taratynova AI, Vlasova SA. Face skin diseases at women of fertile age. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2020;16(1):34–38. (In Russ.)]
16. Tolaymat L, Hall MR. Perioral Dermatitis. 2023 Apr 17. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.*
17. Краснова Н.В., Гималиева Г.Г., Синицына Л.Г., Мисякова Т.Ю. Гранулематозный периоральный дерматит. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2023;99(1):81–85. [Krasnova NV, Gimalieva GG, Sinicyna LG, Misyakova TY. Granulomatous perioral dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2023;99(1):81–85. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1353
18. Hoepfner A, Marsela E, Clanner-Engelshofen BM, Horvath ON, Sardy M, French LE, et al. Rosacea and perioral dermatitis: a single-center retrospective analysis of the clinical presentation of 1032 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(6):561–570. doi: 10.1111/ddg.14120
19. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Гревцева А.С. Роль клещей *Demodex* в развитии папуло-пустулезных дерматозов. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2014;2:43–46. [Kubanov AA, Gallyamova YuA, Grevceva AS. Rol' kleshchej Demodex v razvitiij papulo-pustuleznych dermatozov. *Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya.* 2014;2:43–46. (In Russ.)]
20. Соколова Т.В., Голицына М.В., Малайчук А.П., Ильина И.В. Роль клещей рода *Demodex* в патогенезе дерматозов фациальной локализации. *Вестник Медицинского института непрерывного образования.* 2022;1:30–36. [Sokolova TV, Golitsyna MV, Malyarchuk AP, Ilyina IV. The role of Demodex mites in the pathogenesis of the dermatosis of facial localization. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education.* 2022;1:30–36. (In Russ.)] doi: 10.46393/27821714_2022_1_30
21. Do LHD, Azizi N, Maibach H. Sensitive Skin Syndrome: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(3):401–409. doi: 10.1007/s40257-019-00499-7
22. Parke L, Diernaes J, Bygum A. Papulopustular Facial Eruption in a Child: A Quiz. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(7):709–710. doi: 10.2340/00015555-3159
23. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Burney WA, Sandhu S, et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms.* 2019;7(11):550. doi: 10.3390/microorganisms7110550
24. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:112. doi: 10.3389/fcimb.2020.00112
25. Lee H, Kim KH. Treatment of pediatric periorificial dermatitis with topical calcineurin inhibitor and topical/oral metronidazole. *J Dermatol.* 2021;48(3):405–407. doi: 10.1111/1346-8138.15695
26. Ollech A, Yousif R, Kruse L, Wagner A, Kenner-Bell B, Chamlin S, et al. Topical calcineurin inhibitors for pediatric periorificial dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1409–1414. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.064
27. Инструкция к препарату метронидазол гель для наружного применения. URL: <https://apteka.ru/chelyabinsk/product/metronidazol-1-geldlya-naruzhnogo-primeneniya-30-gr-5e32658265b5ab000164fa9c/>
28. Charnowski S, Wollenberg A, Reinholz M. Perioral dermatitis successfully treated with topical ivermectin. *Ann Dermatol.* 2019;31(Suppl):S27–S28. doi: 10.5021/ad.2019.31.S.S27
29. Gray NA, Tod B, Rohwer A, Fincham L, Visser WI, McCaul M. Pharmacological interventions for periorificial (perioral) dermatitis in children and adults: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(3):380–390. doi: 10.1111/jdv.17817
30. Заславский Д.В., Барина А.Н., Плавинский С.Л. Синдром отмены топических кортикостероидов: симптомы, признаки и подходы к лечению. *Практика педиатра.* 2022;3:27–34. [Zaslavsky DV, Barinova AN, Plavinsky SL. Topical corticosteroid withdrawal syndrome: symptoms, signs and treatment approaches. *Pediatrician's Practice.* 2022;3:27–34. (In Russ.)]
31. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Лечение «дерматита отмены» после применения топических глюкокортикостероидов с использованием активированного цинка пиритиона. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;6:63–67. [Perlamutrov YuN, Ol'hovskaya KB. Lechenie "dermatita otmeny" posle primeneniya topicheskikh glyukokortikosteroidov s ispol'zovaniem aktivirovannogo cinka piritiona. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2011;6:63–67. (In Russ.)]
32. Инструкция к препарату *скин-кап*. URL: https://medi.ru/instrukciya/skin-kap-krem_16236/
33. Park M, Cho YJ, Lee YW, Jung WH. Understanding the Mechanism of Action of the Anti-Dandruff Agent Zinc Pyrithione against *Malassezia restricta*. *Sci Rep.* 2018;8(1):12086. doi: 10.1038/s41598-018-30588-2

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, написание текста — О.И. Летьева, Т.В. Трапезникова; сбор и обработка материала — О.И. Летьева, Т.В. Трапезникова, В.О. Губина; редактирование — О.И. Летьева.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. The concept and design of the study, writing of the text — Olga I. Letyaeva, Tatyana V. Trapeznikova; collection and processing of the material — Olga I. Letyaeva, Tatyana V. Trapeznikova, Valeria O. Gubina; editing — Olga I. Letyaeva.

Информация об авторах

***Ольга Ивановна Летяева** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 454000, Челябинск, ул. Яблочкина, д. 24; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>; eLibrary SPIN: 3312-3150; e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru
Трапезникова Татьяна Валерьевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9757-418X>; eLibrary SPIN: 9908-8715; e-mail: tayana_tr@mail.ru
Губина Валерия Олеговна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8523-8274>; eLibrary SPIN: 3441-8556; e-mail: lerushka-98@mail.ru

Information about the authors

***Olga I. Letyaeva** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 24 Yablochkina street, 454000 Chelyabinsk, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>; eLibrary SPIN: 3312-3150; e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru
Tatyana V. Trapeznikova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9757-418X>; eLibrary SPIN: 9908-8715; e-mail: tayana_tr@mail.ru
Valeria O. Gubina — ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8523-8274>; eLibrary SPIN: 3441-8556; e-mail: lerushka-98@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 21.08.2023
Принята к публикации: 20.12.2023
Опубликована онлайн: 25.04.2024

Submitted: 21.08.2023
Accepted: 20.12.2023
Published online: 25.04.2024