

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, №4
Vol. 100, 2024, No. 4

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 100, № 4, 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

Менеджеры по рекламе

Шилина Ю.В.
E-mail: shilina@cnikvi.ru
Тел.: +7 (499) 785-20-21

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы

Цена свободная

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

Тираж 4600 экз. Номер заказа 10522

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»

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

Подписка

000 «Агентство «Книга-Сервис». Подписной индекс — Е33098

000 «Урал-Пресс Округ». Подписной индекс — 14074

Ответственный секретарь

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

Научные редакторы

Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>

Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Заместитель главного редактора

Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>

Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>

Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1671-461X>

Знаменская Л. Ф., д.м.н. (Москва)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>

Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5756-2747>

Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4837-8489>

Плахова К. И., д.м.н. (Москва)

ORCID iD: <https://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: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>

Соломка В. С., д.б.н. (Москва)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>

Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)

ORCID iD: <https://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. 4, 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 Decem-
ber 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

Shilina Yu.V.
E-mail: shilina@cnikvi.ru
Tel.: +7 (499) 785-20-21

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 www.rodv.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: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://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: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Deputy Editor-in-Chief

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

Editorial Board

Araviyskaia E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <https://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: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://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.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КУБАНОВ А.А., БОГДАНОВА Е.В.
Дерматовенерология в Российской Федерации: итоги 2023 г.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПАЛКИНА Н.В.
Синдром Шегрена: патофизиологические основы дерматологических проявлений

МАРТЫНОВ А.А., ВЛАСОВА А.В., МАРТЫНОВА М.А.
Биотехнологии в дерматовенерологии: настоящее и будущее

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КОНДРАХИНА И.Н., КОНДРАХИН А.А., НИКОНОРОВ А.А.,
НИКОНОРОВА Е.Р., ДЕРЯБИН Д.Г., КУБАНОВ А.А.
Клинико-лабораторные критерии для дифференциальной
диагностики андрогенной и постковидной алопеции у женщин

НИКОЛАЕВА М.Ю., МОНАХОВ К.Н., СОКОЛОВСКИЙ Е.В.
Особенности колонизации кожи пациентов с атопическим
дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*

РАХМАТУЛИНА М.Р., БОЛЬШЕНКО Н.В., НОВОСЕЛОВА Е.Ю.,
ПАК В.Л., СТОVBУН С.В., АРСЕНКОВА О.Ю.
Оценка эффективности комбинированной терапии
рецидивирующих аногенитальных (венерических)
бородавок: результаты наблюдательного сравнительного
клинического исследования

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПЛАХОВА К.И., КАТУНИН Г.Л., АБУДУЕВ Н.К., ВАСИЛЬЕВ М.М.
Клинический опыт ведения пациентов с лимфогранулемой
венерической

СОКОЛОВСКИЙ Е.В., ТЕЛЬНЮК И.В., АРАВИЙСКАЯ Е.Р.,
МОНАХОВ К.Н., ХОБЕЙШ М.М., КРАСНОСЕЛЬСКИХ Т.В.
Сложный пациент и трудный диагноз: гносеологические
и дидактические вопросы

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КАРАМОВА А.Э., ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф., НЕФЕДОВА М.А.,
МЕХДИЕВА Е.С., ГИРЬКО Е.В.
Паранеопластическая пузырчатка: особенности клиники
и диагностики

НИКОЛАЕВА К.И., УФИМЦЕВА М.А., БОЧКАРЁВ Ю.М.,
ЦАРЕГОРОДЦЕВА А.А., ГУРКОВСКАЯ Е.П.,
МЫЛЬНИКОВА Е.С., МАТУСЕВИЧ С.Л.
Болезнь Дегоса: от доброкачественной формы
к злокачественному течению

HEALTH ORGANIZATION

ALEXEY A. KUBANOV, ELENA V. BOGDANOVA
Dermatovenereology in the Russian Federation: results of 2023

REVIEW

NADEZHDA V. PALKINA
Sjögren's syndrome: pathophysiological basis of dermatological
manifestations

ANDREY A. MARTYNOV, ANNA V. VLASOVA,
MARIA A. MARTYNOVA
Biotechnology in dermatology: present and future

ORIGINAL STUDIES

IRINA N. KONDRACHINA, ALEXEY A. KONDRACHIN,
ALEXANDR A. NIKONOROV, EUGENIA R. NIKONOROVA,
DMITRY G. DERYABIN, ALEXEY A. KUBANOV
Clinical signs and laboratory tests for the differential diagnosis
of androgenic and post-COVID-19 alopecia in women

MARINA YU. NIKOLAEVA, KONSTANTIN N. MONAKHOV,
EVGENY V. SOKOLOVSKIY
Features of skin colonization with *Staphylococcus spp.* in atopic
dermatitis and psoriasis patients

MARGARITA R. RAKHMATULINA, NATALIA V. BOLSHENKO,
ELENA YU. NOVOSELOVA, VIKTORIA L. PAK,
SERGEI V. STOVBUN, OLGA YU. ARSEENKOVA
Evaluation of the effectiveness of combination therapy
of recurrent anogenital (venereal) warts: results of an
observational comparative clinical study

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

XENIA I. PLAKHOVA, GEORGIY L. KATUNIN,
NAZIRBEK K. ABUDUYEV, MIKHAIL M. VASILIEV
Clinical experience in managing patients with lymphogranuloma
venereum

EVGENY V. SOKOLOVSKIY, IRINA V. TELNYUK,
ELENA R. ARAVITSKAYA, KONSTANTIN N. MONAKHOV,
MARIANNA M. KHOBEYSH, TATYANA V. KRASNOSELSKIKH
A difficult patient and a complicated diagnosis: gnoseological
and didactic issues

CLINICAL CASE REPORTS

ARFENYA E. KARAMOVA, LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA,
MARIYA A. NEFEDOVA, EGANA S. MEKHDIEVA,
EKATERINA V. GIRKO
Paraneoplastic pemphigus: clinical and diagnostic features

KRISTINA I. NIKOLAYEVA, MARINA A. UFIMTSEVA,
YURIY M. BOCHKARYEV, ANNA A. TSAREGORODTSEVA,
YEVGENIYA P. GURKOVSKAYA, YEKATERINA S. MYLNIKOVA,
SERGEY L. MATUSEVICH
Degos's Disease: from a benign form to a malignant course

9

25

31

42

51

60

68

78

85

94

<https://doi.org/10.25208/vdv16795>

Дерматовенерология в Российской Федерации: итоги 2023 г.

© Кубанов А.А., Богданова Е.В.*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

В статье представлены сведения о динамике ресурсов дерматовенерологической службы, показателей обеспеченности населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами и дерматовенерологическими койками, основных показателей деятельности и о результатах работы медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология» в амбулаторных, стационарных условиях и в условиях дневных стационаров, за период 2019–2023 гг. Проанализированы динамика показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (сифилисом, гонококковой инфекцией, трихомонозом, хламидийной инфекцией, аногенитальной герпетической вирусной инфекцией и аногенитальными венерическими бородавками), в Российской Федерации, вклад в заболеваемость сифилисом иностранных граждан. Изучена динамика показателей распространенности и заболеваемости в 2019–2023 гг. всего населения Российской Федерации болезнями кожи и подкожной клетчатки, а также отдельными нозологиями класса (атопическим дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, локализованной склеродермией, дискоидной красной волчанкой) детей в возрасте 0–17 лет и взрослых 18 лет и старше.

Ключевые слова: дерматовенерология; ресурсы; работа койки; распространенность; заболеваемость; инфекции, передаваемые половым путем; болезни кожи и подкожной клетчатки; псориаз; атопический дерматит

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

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации: итоги 2023 г. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):9–24. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16795>



<https://doi.org/10.25208/vdv16795>

Dermatovenereology in the Russian Federation: results of 2023

© Alexey A. Kubanov, Elena V. Bogdanova*

State Research Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

The article presents information on dynamics of dermatovenereological service resources, indicators of the population of the Russian Federation provision with dermatovenereologists and dermatovenereological beds, main performance rates and results of dermatovenereological medical care providing in outpatient, inpatient and day hospital conditions for the period 2019–2023. The dynamics of sexually transmitted infections (syphilis, gonococcal infection, trichomoniasis, chlamydial infection, anogenital herpetic viral infection and anogenital venereal warts) incidence in the Russian Federation, as well as contribution of foreign citizens to the syphilis incidence rates are analyzed. The dynamics of prevalence and incidence rates of diseases of the skin and subcutaneous tissue in the Russian Federation in 2019–2023, as well as dynamics of prevalence and incidence of atopic dermatitis, psoriasis, contact dermatitis, localized scleroderma, discoid lupus erythematosus among children aged 0–17 years and adults 18 years and older are presented.

Keywords: dermatovenereology; resources; bed rates; prevalence; incidence; sexually transmitted infections; diseases of skin and subcutaneous tissue; psoriasis; atopic dermatitis

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

Funding source: the manuscript was prepared with funding from the authors' place of work.

For citation: Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereology in the Russian Federation: results of 2023. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):9–24. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16795>



■ Ресурсы медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология»

В 2023 г. в Российской Федерации (РФ) произошло сокращение числа кожно-венерологических диспансеров. В результате реорганизации, проведенной в двух субъектах РФ — Владимирской и Московской областях, число кожно-венерологических диспансеров сократилось на 16 и составило на конец года 98. Число дерматовенерологических отделений и кабинетов по сравнению с предыдущим годом существенных изменений не претерпело: число отделений уменьшилось на 1, составив 103, число кабинетов уменьшилось на 26, составив 2977 [1, 2].

Число физических лиц врачей-дерматовенерологов на занятых должностях к концу 2023 г. достигло 7361. На протяжении 2019–2023 гг. сохраняется динамика уменьшения числа врачей-дерматовенерологов, которое в целом за рассматриваемый период составило 8,3% (рис. 1).

Обеспеченность населения РФ врачами-дерматовенерологами в 2023 г. находится на уровне 0,5. Динамика показателя за пятилетний период представлена на рис. 2 [1–4].

Несмотря на сокращение числа врачей, в 2023 г. произошел существенный прирост показателя укомплектованности медицинских организаций врачами-дерматовенерологами. В 2019–2022 гг. укомплектованность медицинских организаций занятыми должностями врачей-дерматовенерологов находилась на уровне 83–85%, в 2023 г. она увеличилась до 90%. Это произошло преимущественно за счет сокращения вакантных должностей в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. В результате укомплектованность врачами-дерматовенерологами амбулаторных подразделений увеличилась с 84% в 2022 г. до 91% в 2023 г. В то же время укомплектованность подразделений, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, составлявшая в 2019 г. 88%, продолжила снижение и в 2023 г. достигла 81% (рис. 3).

Коэффициент совместительства врачей-дерматовенерологов, который в 2019 г. был равен 1,14; а в 2022 г. — 1,15; в 2023 г. увеличился до 1,17.

Не имела существенной динамики в 2023 г. структура квалификационных категорий врачей-дерматовенерологов. Высшую квалификационную категорию имеют 2280 (31%) врачей-дерматовенерологов, первую — 637 (9%), вторую — 215 (3%).

Увеличивается доля врачей-дерматовенерологов, допущенных к профессиональной деятельности через процедуру аккредитации. В 2021 г. она составляла 5%, в 2022 г. увеличилась до 22%, в 2023 г. — до 39%.

Результаты работы врачей-дерматовенерологов в амбулаторных условиях в 2019–2023 гг.

В 2023 г. число посещений врачей-дерматовенерологов составило 35 920 564. Оно по-прежнему не достигает уровня периода до пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. После резкого снижения в 2020 г. (на 23%) и последующего прироста на 12% и 2% соответственно в 2021 и 2022 гг. в 2023 г. зарегистрировано уменьшение числа посещений на 1%. Таким образом, число посещений врачей-дерматовенерологам в 2023 г. более чем на 5 млн меньше числа посещений в 2019 г. (рис. 4). И среди взрослых, и сре-

ди детей число посещений как по поводу заболеваний, так и в профилактических целях в 2023 г. не вернулось к доковидному уровню (см. рис. 4). Как видно из данных рис. 4, уменьшение общего числа посещений в 2023 г. по отношению к 2022 г. произошло преимущественно за счет сокращения числа профилактических посещений взрослыми.

Ресурсы и деятельность круглосуточных стационаров в 2019–2023 гг.

Численность круглосуточного дерматовенерологического коечного фонда в РФ на конец 2023 г. составила 8105 коек, в том числе: дерматологических коек для взрослых — 5371, для детей — 1026; венерологических коек для взрослых — 1660, для детей — 48. Динамика численности круглосуточных дерматовенерологических коек в 2019–2023 гг. представлена на рис. 5 [1–4]. Обеспеченность населения РФ круглосуточными дерматовенерологическими койками в 2023 г. находилась на уровне 0,55 на 10 тыс. населения [1].

Число больных, пролеченных на круглосуточных дерматовенерологических койках, в 2023 г. составило 178 873, что на 5% больше, чем в 2022 г. Как видно из данных рис. 6, в 2023 г. число больных, пролеченных на дерматологических койках для взрослых (123 558), практически достигло уровня 2019 г. (125 131). Число больных, получивших лечение на дерматологических койках для детей в 2023 г. (26 286), превысило таковое в 2019 г. (23 880). В то же время число больных, получивших специализированную медицинскую помощь на венерологических койках для взрослых и детей в 2023 г., соответственно на 22 и 25% ниже числа больных, пролеченных на койках этого профиля в 2019 г. (см. рис. 6).

Работа круглосуточной дерматовенерологической койки, несмотря на динамику роста на протяжении 2021–2023 гг., остается недостаточной (296 дней) и по-прежнему не достигает показателя 2019 г. Как показано на рис. 7, в 2023 г. наиболее интенсивной (314 дней) была работа дерматологической койки для детей. Несмотря на почти полное восстановление числа пролеченных больных, работа дерматологической койки для взрослых в 2023 г. составила лишь 298 дней. Самые низкие показатели занятости имеют венерологические койки для взрослых (282 дня) и для детей (205 дней) (см. рис. 7).

Ресурсы и деятельность дневных стационаров в 2019–2023 гг.

Дневные стационары медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях. Число дерматовенерологических коек дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в 2023 г. по сравнению с предшествующим годом существенных изменений не претерпело. На конец 2023 г. число дерматовенерологических коек составляло 3465, в том числе дерматологических коек для взрослых — 2719, для детей — 317; венерологических коек для взрослых — 416, для детей — 13 (рис. 8).

Обеспеченность населения РФ дерматовенерологическими койками дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в 2023 г. находилась на уровне 0,24 на 10 тыс. населения [1, 2].

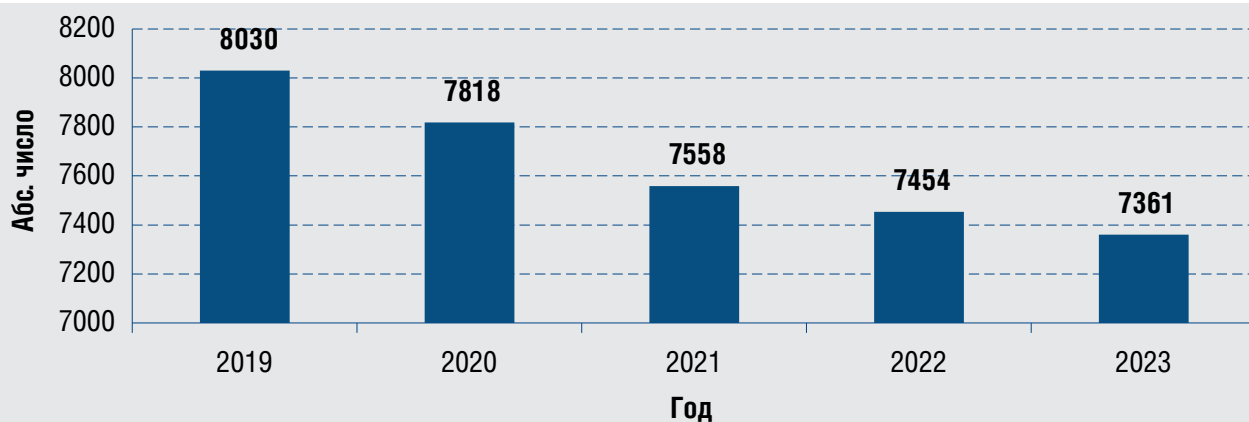


Рис. 1. Число физических лиц врачей-дерматовенерологов (основных работников на занятых должностях), Российская Федерация, 2019–2023 гг.
Fig. 1. Number of dermatovenerologists, Russian Federation, 2019–2023

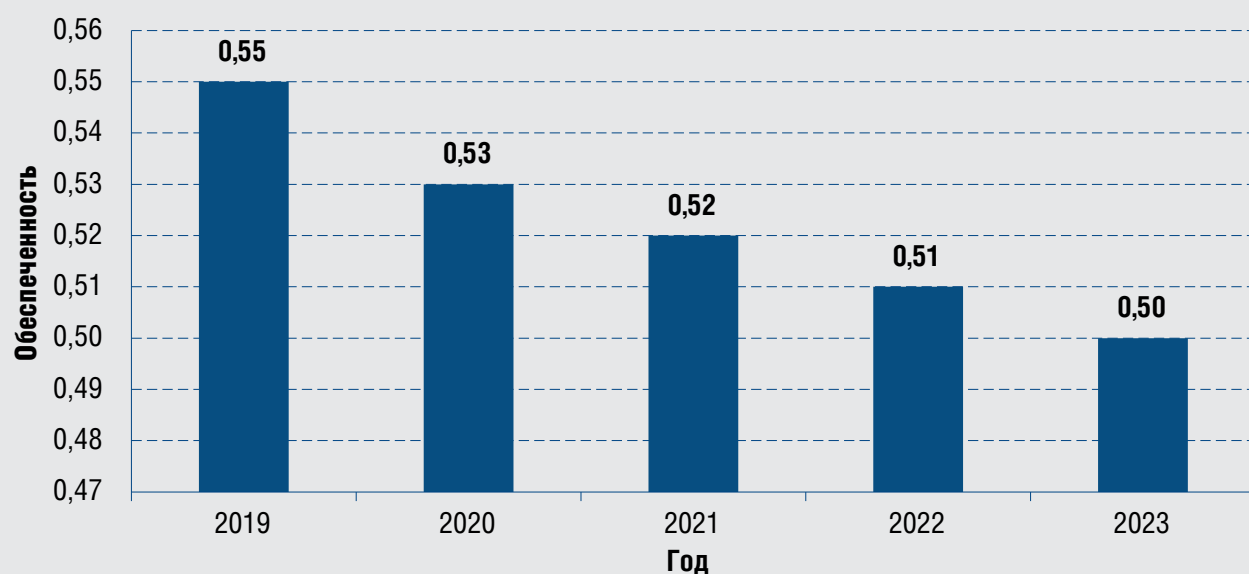


Рис. 2. Обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами, Российская Федерация, 2019–2023 гг., на 10 тыс. населения
Fig. 2. Provision of population with dermatovenerologists, Russian Federation, 2019–2023, per 10 000 population

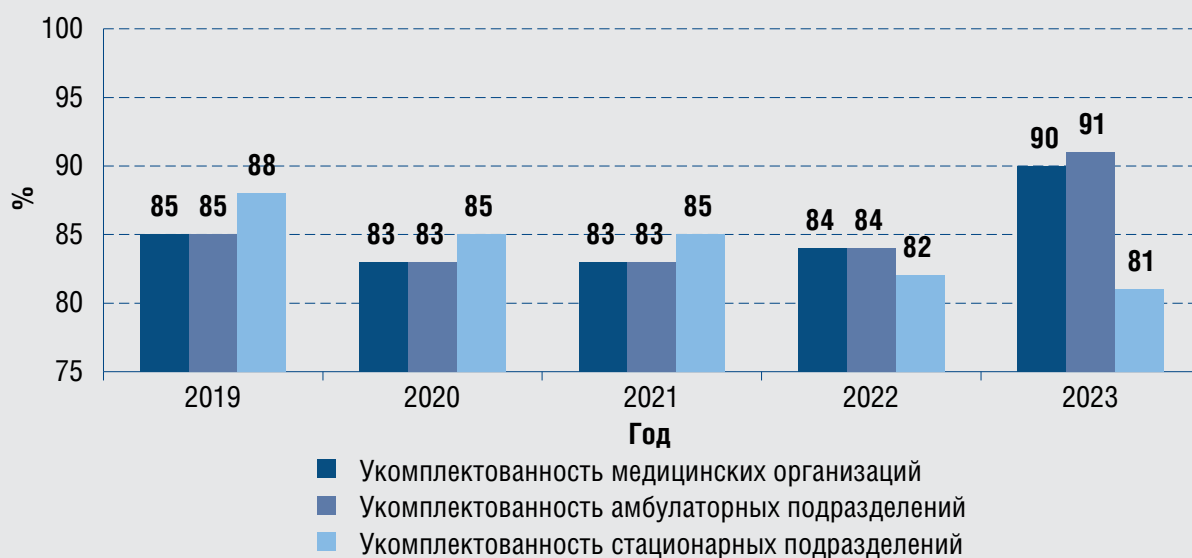


Рис. 3. Укомплектованность врачами-дерматовенерологами медицинских организаций и их подразделений, Российская Федерация, 2019–2023 гг., %
Fig. 3. Staffing levels of dermatovenerologists at medical organizations and their departments, Russian Federation, 2019–2023, %

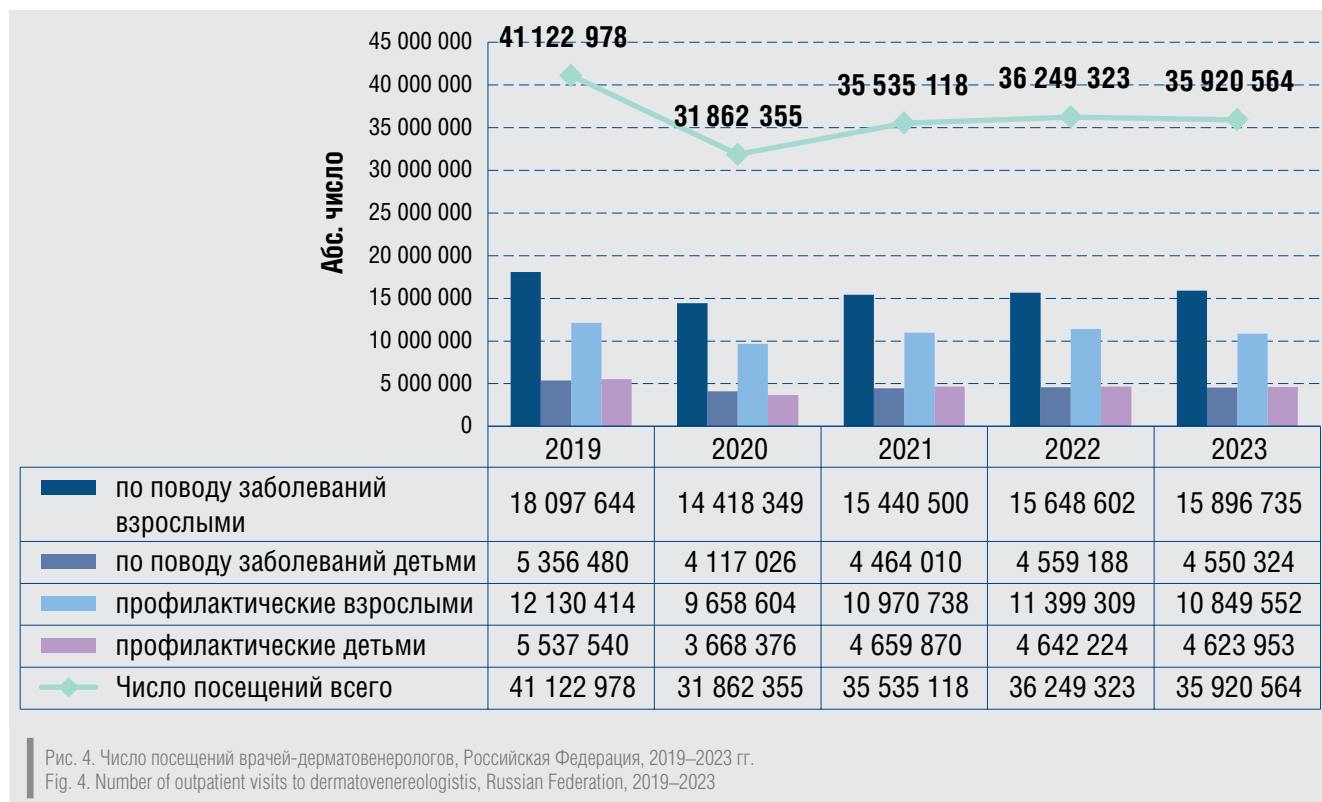


Рис. 4. Число посещений врачей-дерматовенерологов, Российская Федерация, 2019–2023 гг.
Fig. 4. Number of outpatient visits to dermatovenereologists, Russian Federation, 2019–2023



Рис. 5. Численность дерматовенерологического круглосуточного коечного фонда, Российская Федерация, 2019–2023 гг.
Fig. 5. Number of dermatovenereologic 24-hour beds, Russian Federation, 2019–2023

В 2023 г. в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, было пролечено 86 083 пациента. Можно отметить, что число больных, получивших лечение на венерологических койках и дерматологических койках для детей, вернулось к уровню 2019 г., а число пациентов, получивших лечение на дерматологических

койках для взрослых, в 2023 г. на 7% превышает такое в 2019 г. (рис. 9).

Средняя длительность пребывания больных на дерматовенерологической койке дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, продолжает уменьшаться. В 2023 г. она составила 12 дней, сократившись

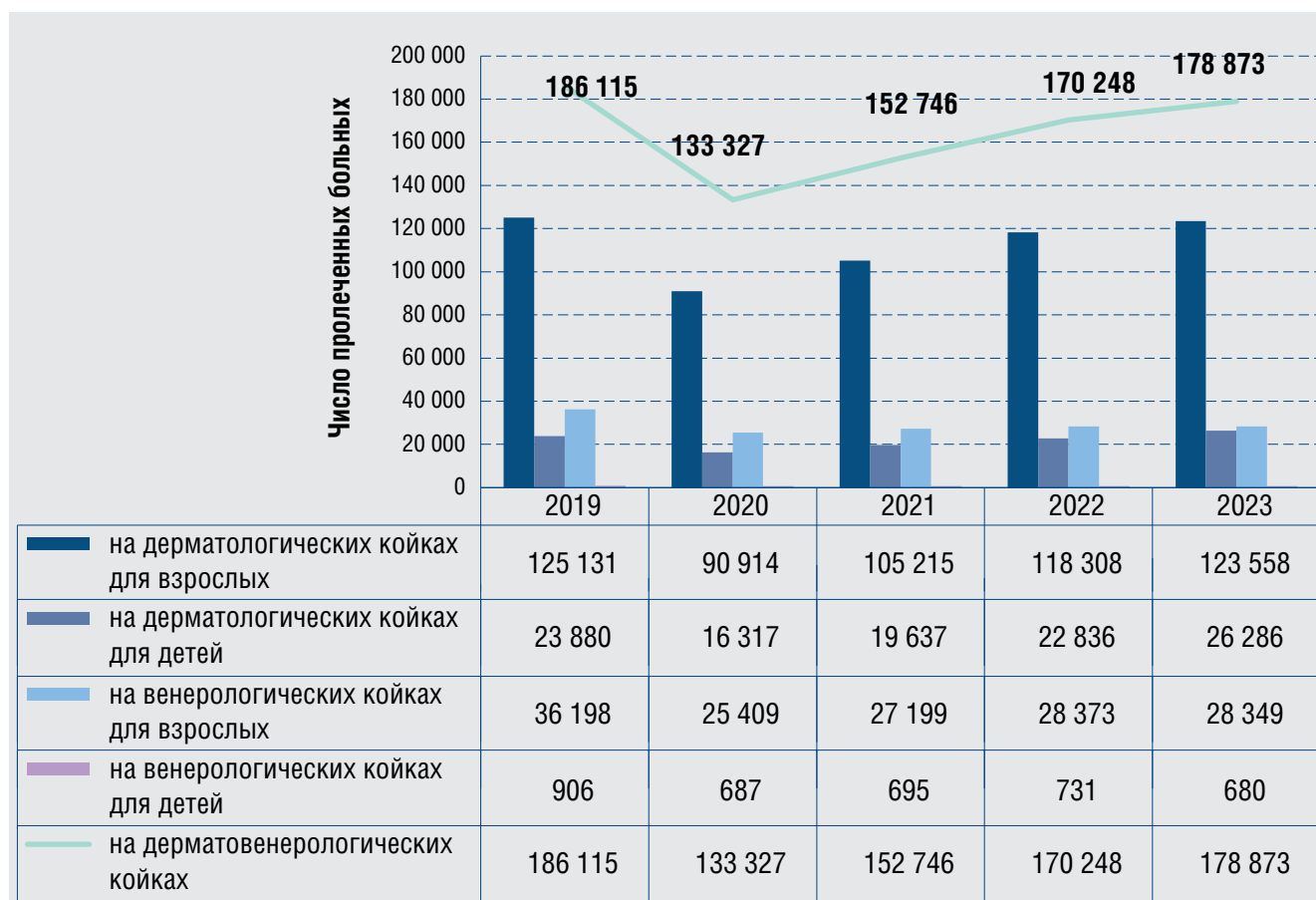


Рис. 6. Число пролеченных больных на дерматовенерологических койках круглосуточных стационаров, Российская Федерация, 2019–2023 гг.
Fig. 6. Number of patients treated in dermatovenereologic 24-hour hospitals, Russian Federation, 2019–2023

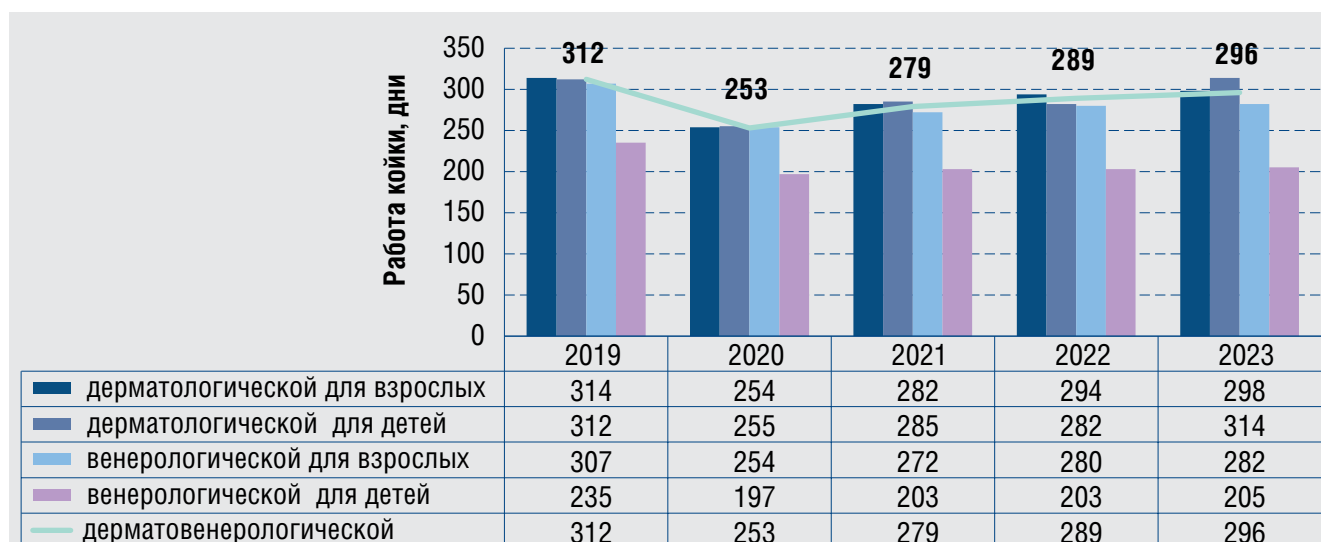


Рис. 7. Работа дерматовенерологической койки круглосуточных стационаров, Российская Федерация, 2019–2023 гг.
Fig. 7. Dermatovenereologic 24-hour bed occupancy, Russian Federation, 2019–2023

с 2019 г. на 1 день (13,1 дня). Оборót койки в 2023 г. уменьшился до 22 пациентов в год.

Показатель работы дерматовенерологической койки в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационар-

ных условиях, несмотря на увеличение числа пролеченных больных, уменьшился до 267 дней [1]. Работа дерматологической койки для взрослых снизилась до 263 дней, венерологической койки для взрослых — до 253 дней, для детей — до 24,4 дня. Положительный

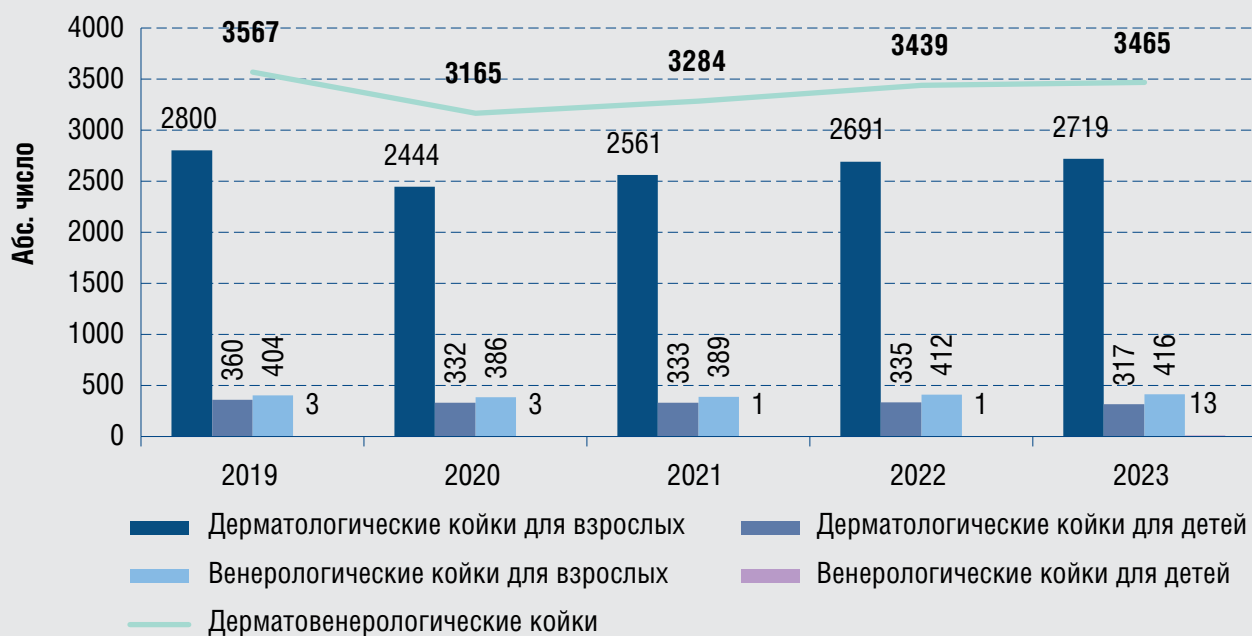


Рис. 8. Число коек дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, Российская Федерация, 2019–2023 гг.
 Fig. 8. Number of dermatovenerologic inpatient day hospital beds, Russian Federation, 2019–2023

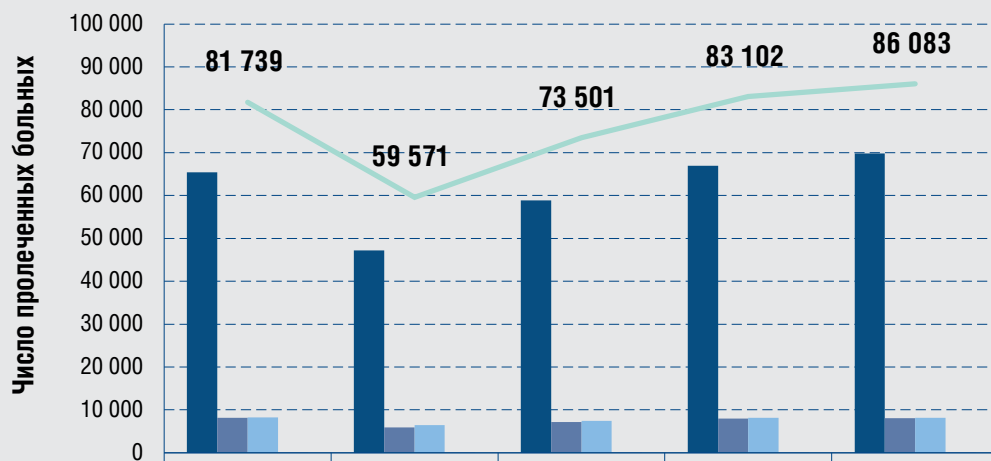


Рис. 9. Число больных, пролеченных в дерматовенерологических дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, Российская Федерация, 2019–2023 гг.
 Fig. 9. Number of patients treated in dermatovenerologic inpatient day hospitals, Russian Federation, 2019–2023

темп прироста показателя зарегистрирован в 2023 г. только для дерматологической койки для детей, показатель работы койки этого профиля достиг 321 дня (рис. 10).

Дневные стационары медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Число дерматовенерологических коек дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2023 г. было сокращено на 4%, до 2804 (рис. 11). Обеспеченность населения РФ дерматовенерологическими койками дневных стационаров ме-

дицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2023 г. находится на уровне 0,19 на 10 тыс. населения [1].

В 2023 г. в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, было пролечено 87 083 пациента. Как видно из данных рис. 12, число больных, получавших лечение на дерматологических койках, соответствует уровню 2019 г. В то же время число больных, пролеченных на венерологических койках для взрослых, после восстановления в 2021–2022 гг. до уровня 2019 г. в 2023 г. снова уменьшилось.

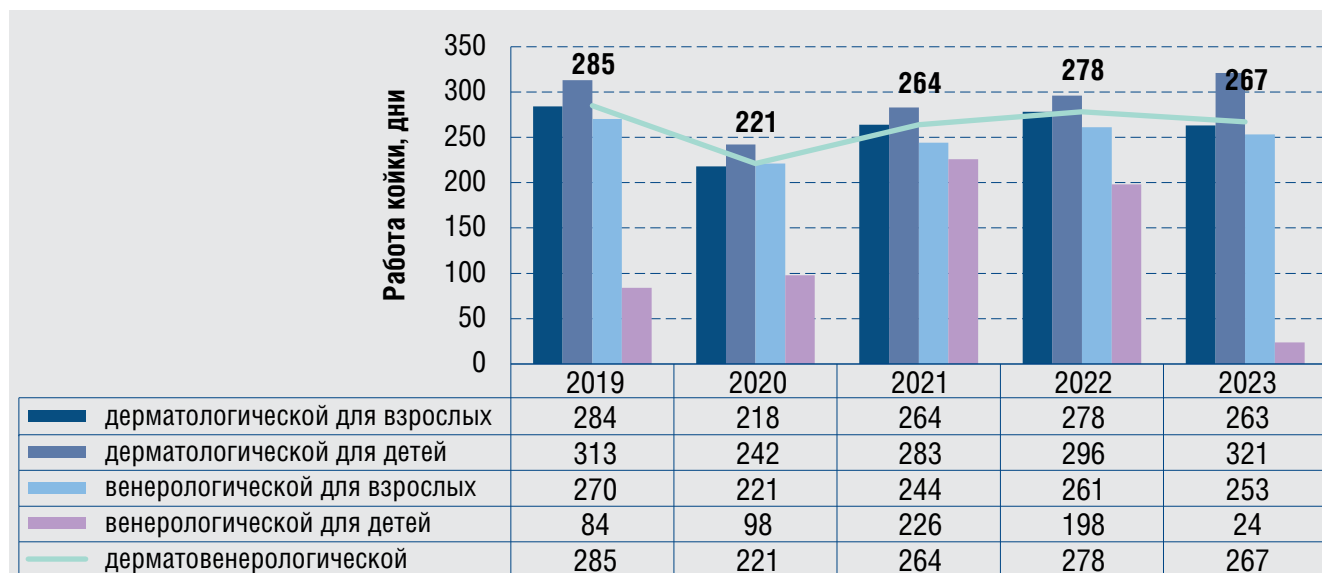


Рис. 10. Работа дерматовенерологической койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, Российская Федерация, 2019–2023 гг.

Fig. 10. Dermatovenerologic inpatient day hospital bed occupancy, Russian Federation, 2019–2023



Рис. 11. Число дерматовенерологических коек дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, Российская Федерация, 2019–2023 гг.

Fig. 11. Number of dermatovenerologic outpatient day hospital beds, Russian Federation, 2019–2023

Средняя длительность пребывания пациента на дерматовенерологической койке дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2023 г. составила 10,9 дня, не изменившись на протяжении рассматриваемого периода. Оборота койки также не изменился и остался на уровне 2021–2022 гг., составив 26 пациентов в год.

Работа дерматовенерологической койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2023 г. составила 285 дней [1]. Показатели работы дерматовенерологической койки для взрослых (290 дней) и для детей (291 день) немного превышают показатели работы венерологических коек для взрослых (278 дней) и для детей (285 дней), но тем не менее являются недостаточными (рис. 13).

Заболееваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2019–2023 гг.

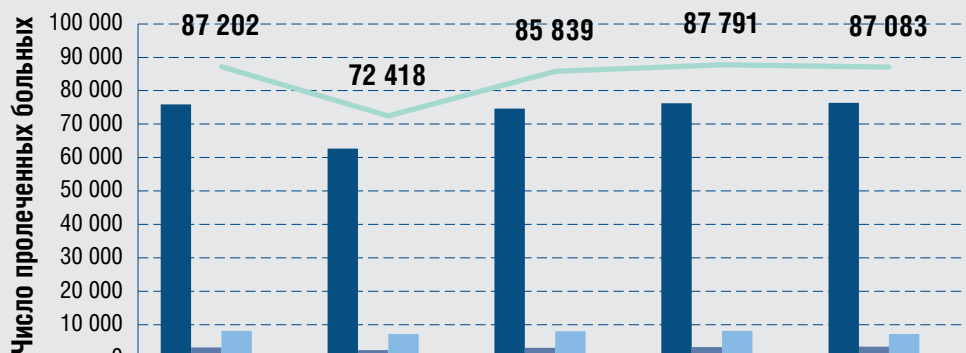
В 2023 г. в РФ было зарегистрировано 127 080 случаев инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Заболееваемость ИППП в 2023 г. составила 86,8 на 100 тыс. населения. После прироста заболееваемости ИППП в 2021 и 2022 гг. соответственно на 1,4 и 1,9% зарегистрировано снижение показателя в 2023 г. на 5% (рис. 14).

Заболееваемость сифилисом в Российской Федерации в 2019–2023 гг.

В 2023 г. достигнуто снижение показателя заболееваемости сифилисом. После прироста на 38% в 2021 и на 30% в 2022 г. он снизился на 7% и составил 17,6 на 100 тыс. населения (рис. 15) [1, 2].

В 2023 г. произошло снижение заболееваемости ранними и поздними формами сифилиса (соответственно на 3 и 15% по отношению к показателям 2022 г.), тогда как заболееваемость другими и неуточненными формами сифилиса продолжила рост (на 3% по отношению к показателю 2022 г.). По итогам 2023 г. показатель заболееваемости ранними формами сифилиса (7,0 на 100 тыс. населения) несколько ниже уровня 2019 г. (7,3 на 100 тыс. населения). Показатели заболееваемости поздними и другими и неуточненными формами сифилиса в 2023 г. находятся на уровне соответственно 6,8 и 3,8 на 100 тыс. населения, превышая уровень 2019 г. соответственно на 48 и 23% (см. рис. 15) [1–4].

Показатели заболееваемости приобретенными формами сифилиса в 2023 г. представлены в табл. 1. Как видно из данных табл. 1, основной вклад в общую заболееваемость приобретенными формами сифилиса вносят скрытые формы: сифилис ранний скрытый и неуточненный (4,17); сифилис поздний скрытый и неуточненный (6,35); сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний (3,41 на 100 тыс. населения) [1].



Год	2019	2020	2021	2022	2023
на дерматологических койках для взрослых	75 864	62 731	74 597	76 218	76 381
на дерматологических койках для детей	3 179	2 359	3 119	3 324	3 376
на венерологических койках для взрослых	8 130	7 270	8 012	8 153	7 223
на венерологических койках для детей	29	58	111	96	103
на дерматовенерологических койках	87 202	72 418	85 839	87 791	87 083

Рис. 12. Число больных, пролеченных в дерматовенерологических дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, Российская Федерация, 2019–2023 гг.

Fig. 12. Number of patients treated in dermatovenerologic outpatient day hospitals, Russian Federation, 2019–2023

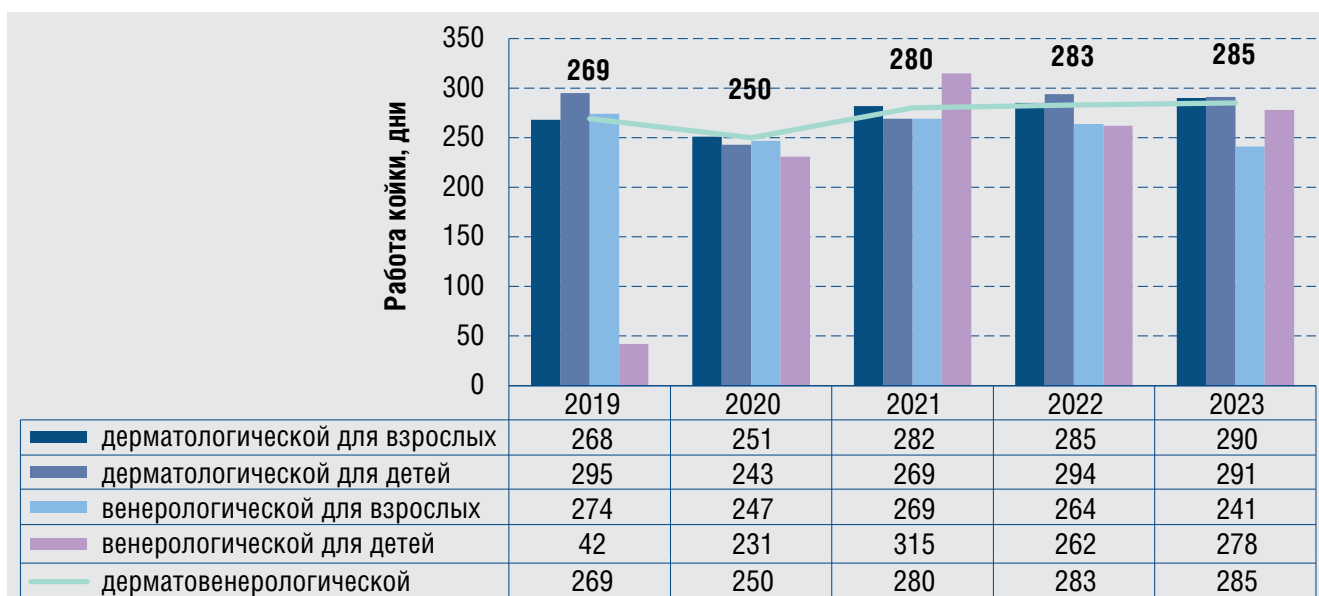


Рис. 13. Работа дерматовенерологической койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, Российская Федерация, 2019–2023 г.

Fig. 13. Dermatovenereologic outpatient day hospital bed occupancy, Russian Federation, 2019–2023

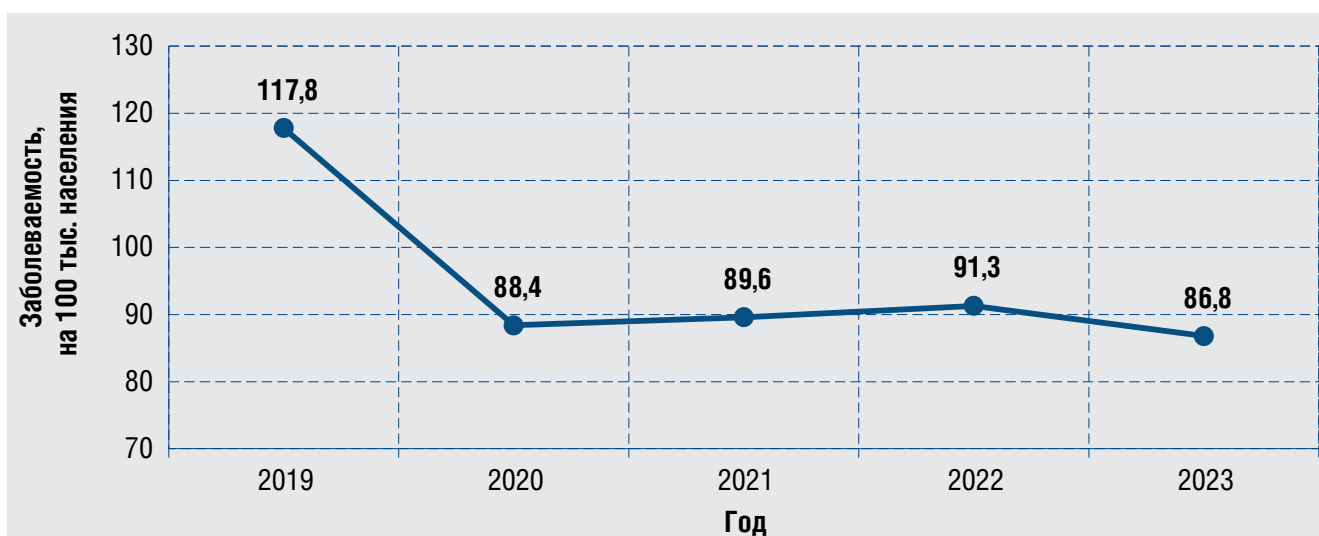


Рис. 14. Заболеваемость населения инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем, Российская Федерация, 2019–2023 гг.

Fig. 14. Incidence of sexually transmitted diseases, Russian Federation, 2019–2023

Всего в РФ в 2023 г. было зарегистрировано 25 823 случая сифилиса с вновь установленным диагнозом, из них 15 663 (61%) — среди российских граждан, 10 160 (39%) — среди иностранных граждан (рис. 16). После роста в 2021 и 2022 гг. в 2023 г. наблюдалось снижение на 20% числа случаев сифилиса, зарегистрированных среди иностранных граждан. Число случаев сифилиса, зарегистрированных среди граждан РФ, в 2023 г. продолжило рост, однако темп прироста уменьшился с 12 до 4% (см. рис. 16).

Как и в 2022 г., в 2023 г. большая часть случаев сифилиса среди иностранных граждан была выявлена в Центральном федеральном округе (7824 из 10 160 случаев; 77%) и в г. Москве (6710 случаев; 66%).

На рис. 17 представлены данные о доле случаев сифилиса среди иностранных граждан от общего

числа зарегистрированных случаев в федеральных округах РФ. Как видно из данных рис. 17, наибольший вклад иностранных граждан в заболеваемость сифилисом можно отметить в Центральном (62% случаев сифилиса зарегистрировано среди иностранных граждан) и Северо-Западном (27%) федеральных округах.

При рассмотрении данных по соотношению числа случаев сифилиса, зарегистрированных среди иностранных граждан, к общему числу зарегистрированных случаев в субъектах РФ в качестве «лидирующих» в 2023 г. можно отметить следующие регионы: г. Москва (79%), Тверская (67%), Тульская (41%), Ивановская (40%), Калужская (39%), Владимирская (38%), Калининградская (41%), Вологодская (36%) области, г. Санкт-Петербург (34%), Удмуртская Республи-

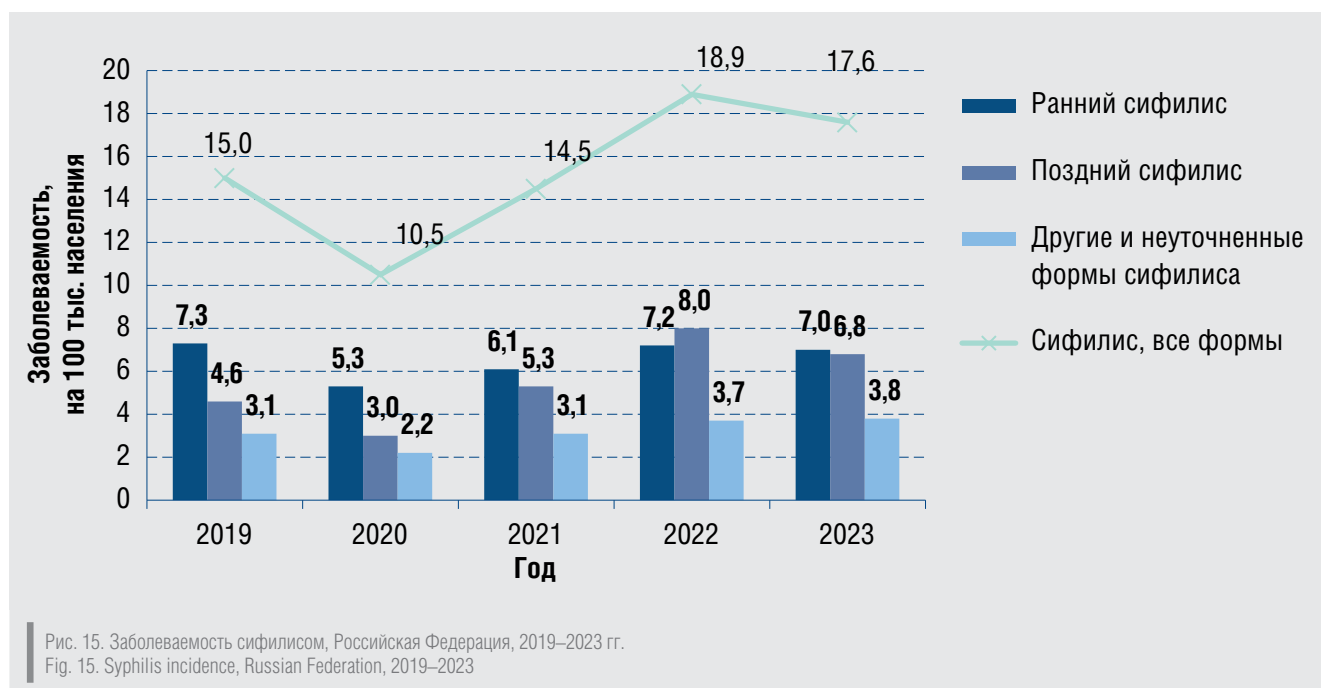


Рис. 15. Заболеваемость сифилисом, Российская Федерация, 2019–2023 гг.
Fig. 15. Syphilis incidence, Russian Federation, 2019–2023

Таблица 1. Показатели заболеваемости приобретенными формами сифилиса, Российская Федерация, 2023 г.
Table 1. Incidence rates of acquired forms of syphilis, Russian Federation, 2023

Форма сифилиса	Заболеваемость, на 100 тыс. населения
<i>Ранний сифилис</i>	
Первичный сифилис	0,49
Вторичный сифилис кожи и слизистых	2,20
Другие формы вторичного сифилиса	0,14
Сифилис ранний, скрытый и неуточненный	4,17
<i>Поздний сифилис</i>	
Сифилис сердечно-сосудистой системы	0,12
Поздний нейросифилис	0,38
Сифилис поздний скрытый и неуточненный	6,35
<i>Другие и неуточненные формы сифилиса</i>	
Сифилис скрытый, неуточненный как ранний или поздний	3,41
Сифилис неуточненный	0,36

ка (33%), Ямало-Ненецкий автономный округ (58%), Приморский край (34%) и Сахалинская область (34%).

Число случаев сифилиса среди детей в возрасте 0–14 лет на протяжении всего рассматриваемого периода снижалось и в 2023 г. составило 34. Однако среди детей в возрасте 15–17 лет с 2021 г. наблюдается рост числа случаев сифилиса, которое в 2023 г. достигло 159, что на 26% выше, чем в 2019 г. (рис. 18).

В 2023 г. в РФ число случаев врожденного сифилиса сократилось до 12, что является наименьшим числом на протяжении рассматриваемого периода (рис. 19) [1–4].

Заболеваемость гонококковой инфекцией, претерпевшая рост в 2021 и 2022 гг. соответственно

на 10 и 9,5%, в 2023 г. снизилась на 4%, составив 7,8 на 100 тыс. населения (рис. 20).

В 2023 г. сохранилась динамика снижения заболеваемости населения РФ трихомонозом и вирусными ИППП. Заболеваемость трихомонозом в 2023 г. зарегистрирована на уровне 21,2 на 100 тыс. населения, что на 6% ниже, чем в 2022 г. Заболеваемость аногенитальной герпетической вирусной инфекцией в 2023 г. составила 7,7 на 100 тыс. населения, что на 5% ниже, чем в предыдущем году. Заболеваемость аногенитальными бородавками снизилась на 6%, составив в 2023 г. 15,4 на 100 тыс. населения. Между тем заболеваемость хламидийной инфекци-

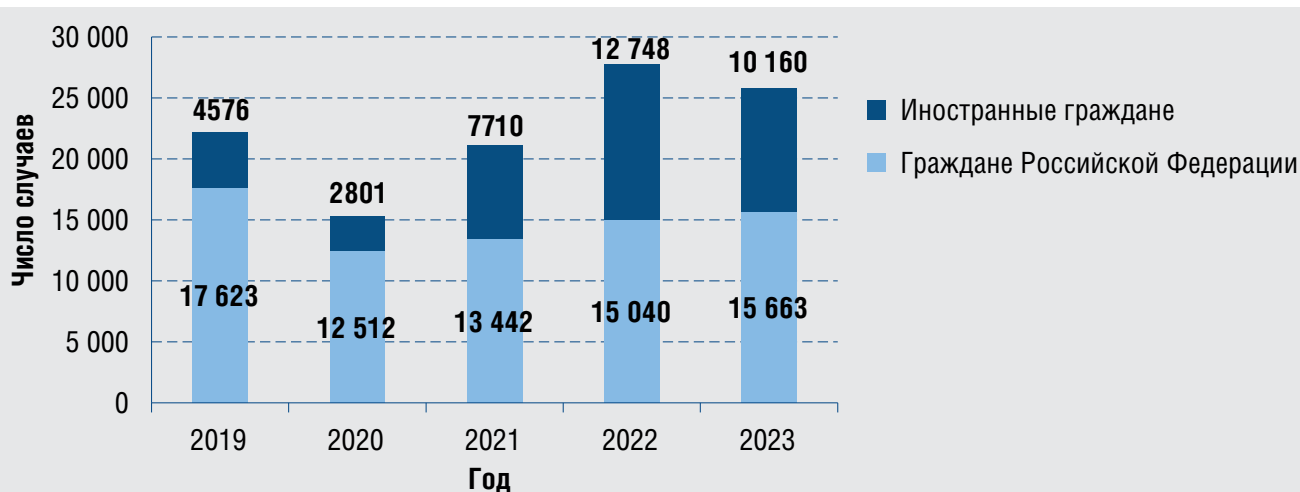


Рис. 16. Число случаев сифилиса с вновь установленным диагнозом, зарегистрированных среди граждан Российской Федерации и иностранных граждан, 2019–2023 гг.
Fig. 16. Number of newly diagnosed syphilis cases reported among citizens of the Russian Federation and foreign citizens, 2019–2023

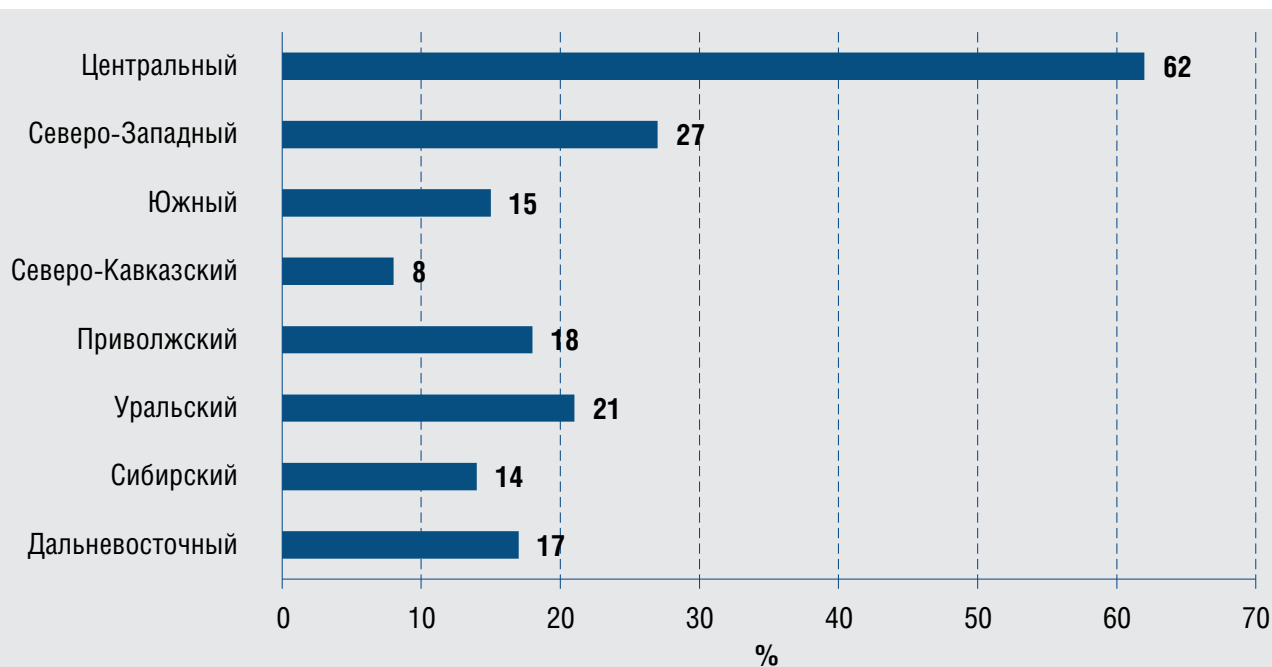


Рис. 17. Доля случаев сифилиса с вновь установленным диагнозом, зарегистрированных среди иностранных граждан, от общего числа зарегистрированных случаев сифилиса в федеральных округах Российской Федерации, 2023 г., %
Fig. 17. Proportion of newly diagnosed syphilis cases registered among foreign citizens, out of total number of syphilis cases in federal districts of the Russian Federation, 2023, %

ей в 2023 г. не снизилась, оставшись на уровне предыдущего года (см. рис. 20) [1].

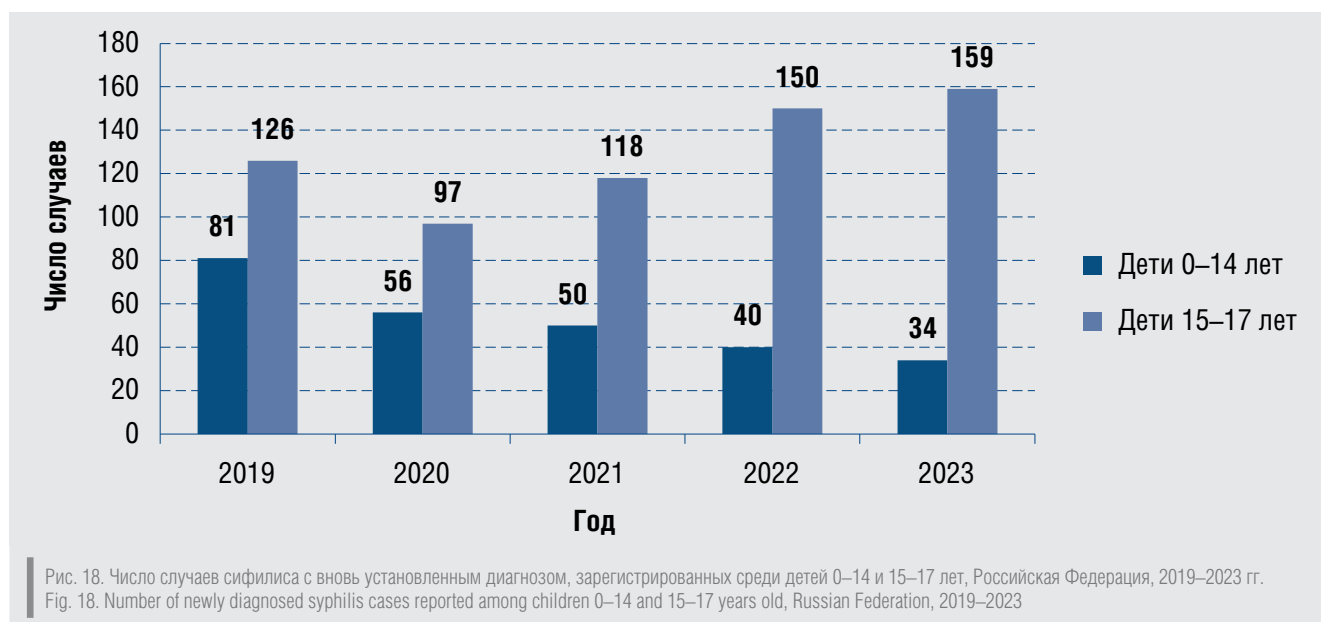
Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди населения Российской Федерации в 2019–2023 гг.

В 2023 г. в РФ было зарегистрировано более 7,9 млн заболеваний класса болезней кожи и подкожной клетчатки, из них 5,5 млн — с диагнозом, установленным впервые в жизни. Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки составила 5387,0 на 100 тыс. населения; заболеваемость — 3788,2. Несмотря на ежегодный прирост на протяжении 2021–2023 гг., ни показатель распространенности, ни показатель заболеваемости болезнями кожи

и подкожной клетчатки по-прежнему не вернулся к уровню 2019 г. (рис. 21).

Распространенность болезней кожи среди детского населения (0–17 лет) в 2023 г. составила 8345,6 на 100 тыс. соответствующего населения; заболеваемость — 6028,4.

Показатели распространенности и заболеваемости отдельными заболеваниями класса болезней кожи и подкожной клетчатки среди детей в возрасте 0–17 лет в 2023 г. представлены на рис. 22, данные которого свидетельствуют о высокой распространенности среди детского населения дерматитов. Распространенность контактного дерматита среди детей 0–17 лет составляет 1675,9 на 100 тыс. соответствующего населения; заболеваемость — 1526,1. Распространенность ато-



пического дерматита (L20) в данной группе населения в 2023 г. находилась на уровне 1430,4 на 100 тыс. соответствующего населения; заболеваемость — 621,0 (см. рис. 22) [1].

Показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки взрослого населения РФ в целом по классу приблизительно в 2 раза ниже таковых среди детского населения: в 2023 г. распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди взрослого населения зарегистрирована на уровне 4613,6 на 100 тыс. соответствующего населения; заболеваемость — 3202,9.

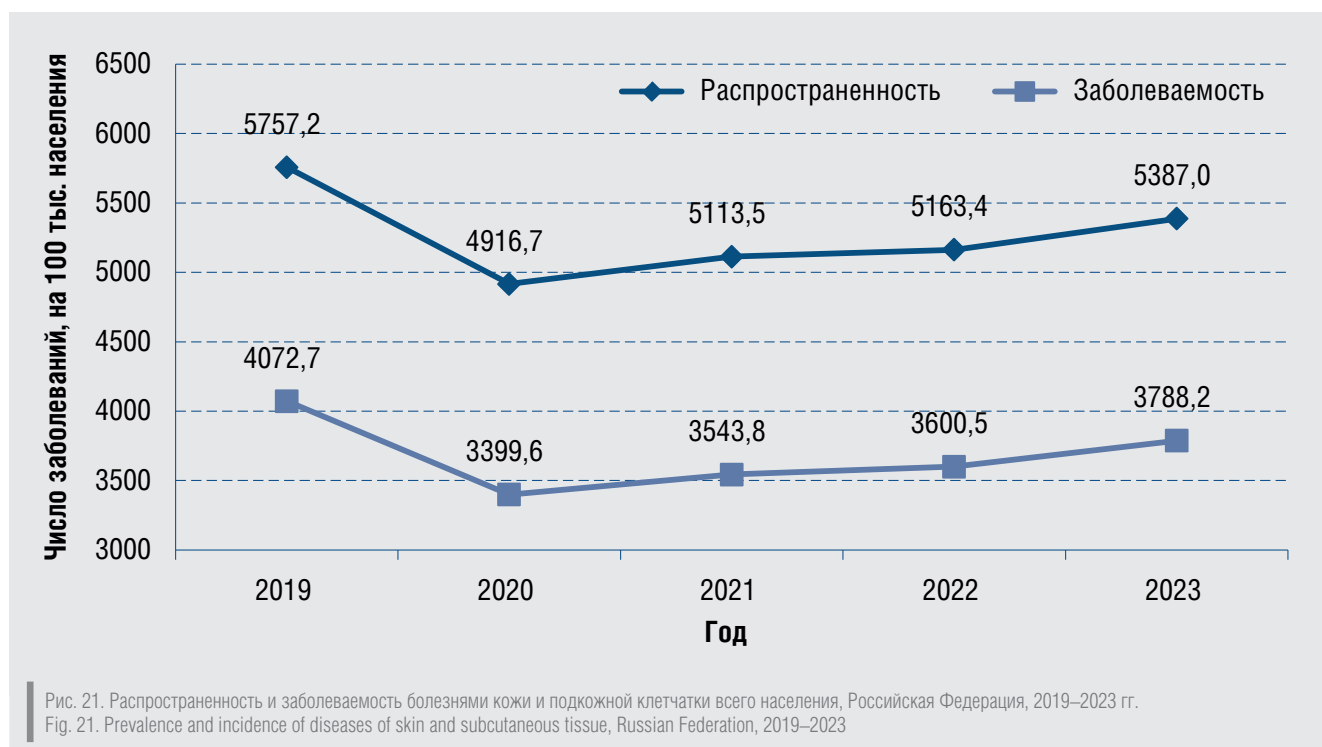
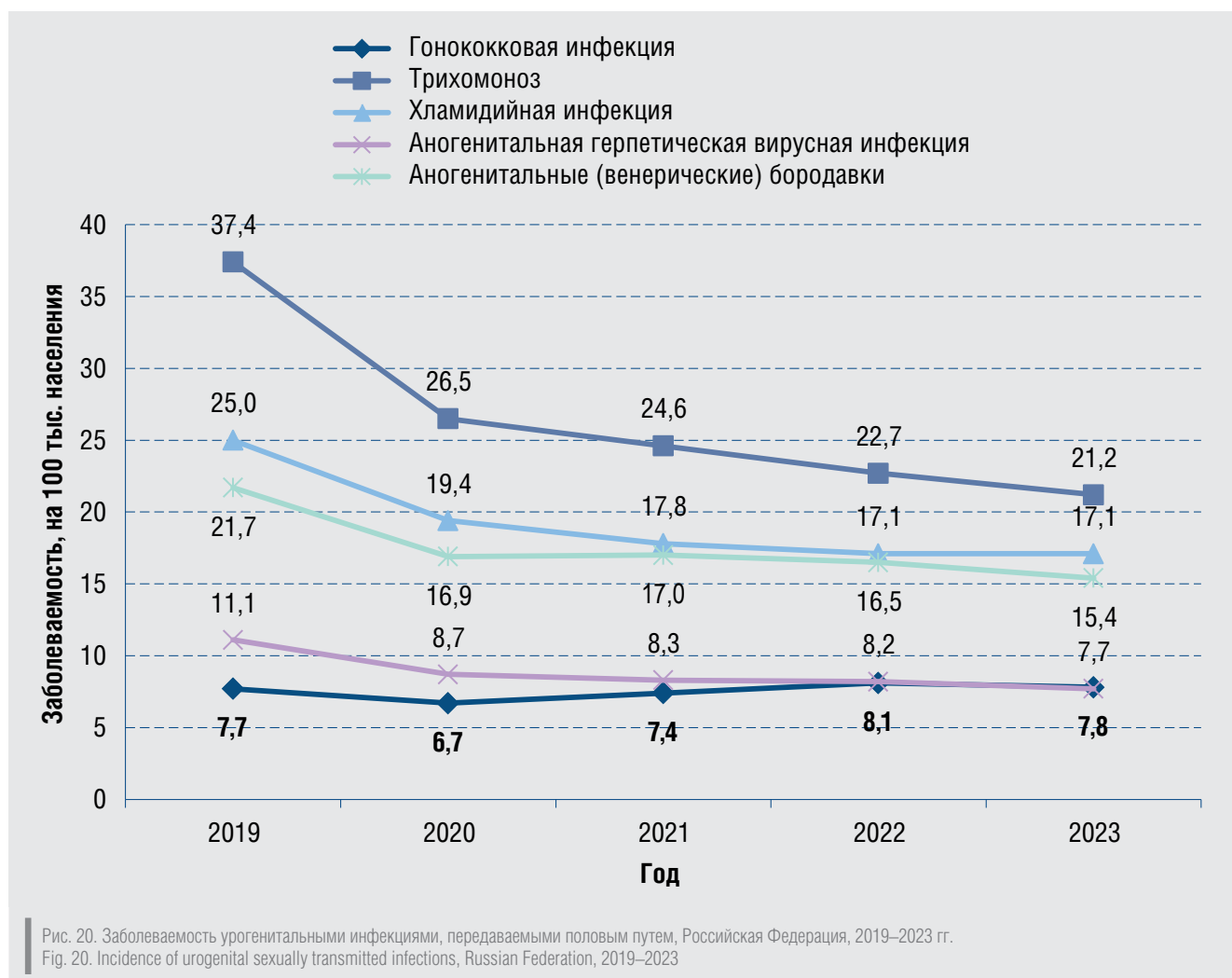
Показатели распространенности и заболеваемости взрослого населения отдельными болезнями класса представлены на рис. 23. Самую высокую распространенность и заболеваемость среди взрослого населения, как и среди детского, имеет контактный дерматит (распространенность — 863,3 на 100 тыс. взрослого населения; заболеваемость — 791,6). Также среди взрослого населения распространены другие дерматиты (L30) (распространенность — 492,8 на 100 тыс. взрослого населения; заболеваемость — 330,8), тогда

как показатели распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом (соответственно 131,4 и 41,4 на 100 тыс. взрослого населения) существенно ниже, чем среди детского населения (см. рис. 23).

Заключение

По результатам проведенного анализа можно резюмировать, что в 2023 г. в РФ:

- продолжается сокращение числа физических лиц врачей-дерматовенерологов и обеспеченности населения врачами-дерматовенерологами (до 0,5 на 10 тыс. населения);
- укомплектованность подразделений, которые оказывают медицинскую помощь в амбулаторных условиях, занятыми должностями врачей-дерматовенерологов повысилась до 91% в основном вследствие сокращения вакантных штатных должностей;
- снизилось общее число посещений врачей-дерматовенерологов, преимущественно в результате сокращения числа профилактических посещений взрослыми. Объемы медицинской помощи по про-



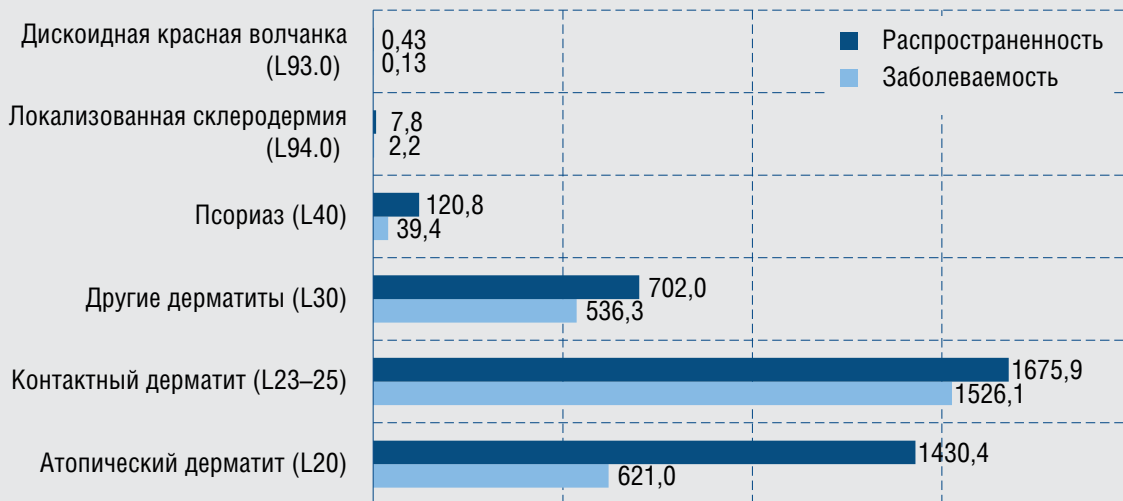


Рис. 22. Распространенность и заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки детского населения 0–17 лет, Российская Федерация, 2019–2023 гг., на 100 тыс. соответствующего населения
 Fig. 22. Prevalence and incidence of diseases of skin and subcutaneous tissue among children 0–17 years old, Russian Federation, 2019–2023, per 100 000 population

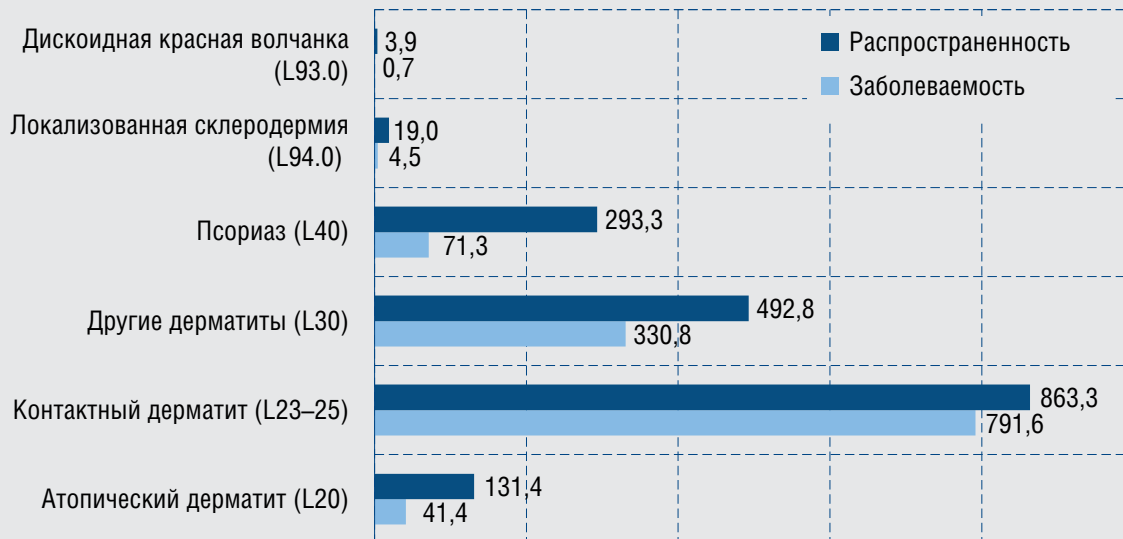


Рис. 23. Распространенность и заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки взрослого населения 18 лет и старше, Российская Федерация, 2019–2023 гг., на 100 тыс. соответствующего населения
 Fig. 23. Prevalence and incidence of diseases of skin and subcutaneous tissue among adults, Russian Federation, 2019–2023, per 100 000 population

филю «дерматовенерология», оказанной в 2023 г. в амбулаторных условиях, по-прежнему не достигает доковидного уровня (2019 г.);

- темпы прироста числа пролеченных в круглосуточных и дневных стационарах больных не обеспечивают восстановления показателя работы койки до доковидного уровня. Работа дерматовенерологической койки круглосуточных и дневных стационаров остается недостаточной;
- после роста в 2021–2022 гг. в 2023 г. достигнуто снижение показателей заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией;
- темп прироста числа случаев сифилиса, выявленных среди российских граждан, снизился с 12% в 2022 г. до 4% в 2023 г. Темп прироста числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных

граждан, составивший в 2022 г. 65%, в 2023 г. стал отрицательным (–20%);

- сохраняется выраженная неравномерность распределения по федеральным округам и субъектам РФ числа случаев сифилиса, выявляемых среди иностранных граждан: в 2023 г. 77% случаев зарегистрировано в Центральном федеральном округе, 66% — в г. Москве;
- продолжилось снижение заболеваемости населения РФ трихомонозом и вирусными ИППП. В то же время впервые за длительный период отсутствует снижение заболеваемости хламидийной инфекцией;
- показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в целом по классу не вернулись к доковидному уровню (2019 г.). ■

Литература/References

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2023 году: статистические материалы / И.А. Деев, О.С. Кобыкова, А.А. Кубанов, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Е.В. Богданова, и др. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2024. 208 с. [Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2023: statistical materials / IA Deev, OS Kobyakova, AA Kubanov, VI Starodubov, GA Aleksandrova, EV Bogdanova, et al. Moscow: TsNIIOIZ of Ministry of Health of Russia; 2024. 208 p. (In Russ.)]

2. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2022 году: статистические материалы / Е.Г. Котова, О.С. Кобыкова, А.А. Кубанов, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Е.В. Богданова, и др. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2023. 210 с. [Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2022: statistical materials / EG Kotova, OS Kobyakova, AA Kubanov, VI Starodubov, GA Aleksandrova, EV Bogdanova, et al. Moscow: TsNIIOIZ of Ministry of Health of Russia; 2023. 210 p. (In Russ.)]

3. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2021 году: статистические материалы / В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Е.В. Богданова, Н.А. Голубев, Д.А. Кучерявая, Л.Е. Мелехина, и др. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава Рос-

сии; 2022. 213 с. [Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2021: statistical materials / VI Starodubov, GA Aleksandrova, EV Bogdanova, NA Golubev, DA Kucheryavaya, LE Melekhina, et al. Moscow: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology"; 2022. 213 p. (In Russ.)] doi: 10.21045/978-5-94116-101-0

4. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2019–2020 гг.: статистические материалы / В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Е.В. Богданова, Н.А. Голубев, Л.Е. Мелехина, Е.В. Огрызко, и др. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России; 2021. 208 с. [Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2019–2020: statistical materials / VI Starodubov, GA Alexandrova, EV Bogdanova, NA Golubev, LE Melekhina, EV Ogryzko, et al. Moscow: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia; 2021. 208 p. (In Russ.)] doi: 10.21045/978-5-94116-059-4

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Общее руководство, окончательное утверждение рукописи — А.А. Кубанов; расчет, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи — Е.В. Богданова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. General guidance, final approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov; calculation, analysis and interpretation of data, writing the text of the article — Elena V. Bogdanova.

Информация об авторах

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

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

Information about the authors

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

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

Статья поступила в редакцию: 05.06.2024

Принята к публикации: 12.07.2024

Опубликована онлайн: 28.07.2024

Submitted: 05.06.2024

Accepted: 12.07.2024

Published online: 28.07.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16226>

Синдром Шегрена: патофизиологические основы дерматологических проявлений

© Палкина Н.В.

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

Синдром Шегрена — хроническое аутоиммунное заболевание с преимущественным вовлечением в патологический процесс секретирующих клеток желез и их выводных протоков, что сопровождается развитием генерализованной сухости кожи и слизистых оболочек. Данный синдром является одним из наиболее распространенных системных заболеваний, однако в дерматологической практике он остается недиагностированным практически у половины пациентов, имеющих клинические проявления. В статье рассмотрены актуальные аспекты патогенеза дерматологических проявлений синдрома Шегрена, что позволит глубже понять и систематизировать различные механизмы развития данной патологии для формирования правильной клинической тактики с выбором патогенетически обоснованных подходов к лечению, определению индивидуального прогноза для пациента, а также способствовать облегчению течения заболевания и во многом улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: синдром Шегрена; сухой синдром; патогенез; аутоиммунное заболевание; кожные проявления

Конфликт интересов: автор данной статьи подтверждает отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена за счет финансирования по месту работы автора.

Для цитирования: Палкина Н.В. Синдром Шегрена: патофизиологические основы дерматологических проявлений. 2024;100(4):25–30. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16226>



<https://doi.org/10.25208/vdv16226>

Sjögren's syndrome: pathophysiological basis of dermatological manifestations

© Nadezhda V. Palkina

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

Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disease with a predominant involvement in the pathological process of secreting cells of the glands and their excretory ducts, which is accompanied by the development of generalized dryness of the skin and mucous membranes. This syndrome is one of the most common systemic diseases, but in dermatological practice it remains undiagnosed in almost half of patients with clinical manifestations. The article discusses current aspects of the pathogenesis of dermatological manifestations of Sjögren's syndrome, which will allow a deeper understanding and systematization of the various mechanisms of development of this pathology for the formation of the correct clinical tactics with the choice of pathogenetically based treatment approaches, determining the individual prognosis for the patient, as well as helping to alleviate the course of the disease and in many ways improving the quality of life of patients.

Keywords: Sjögren's syndrome; sicca syndrome; pathogenesis; autoimmune disease; skin manifestations

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

Funding source: the manuscript was prepared with funding from the author place of work.

For citation: Palkina NV. Sjögren's syndrome: pathophysiological basis of dermatological manifestations. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):25–30. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16226>



Введение

Синдром Шегрена (СШ), имеющий ряд других наименований, таких как «сухой синдром», «синдром Гужеро», «аутоиммунная экзокринопатия», «аутоиммунный эпителиит», представляет собой заболевание аутоиммунной природы, сопровождающееся системным поражением соединительной ткани [1].

СШ, как и другие системные заболевания, имеет хроническое течение с преимущественным вовлечением в патологический процесс секретирующих клеток желез, а также клеток их выводных протоков, что сопровождается развитием генерализованной сухости кожи и слизистых оболочек [1]. Данный синдром может существовать как самостоятельное заболевание (и в этом случае будет являться первичным СШ), а также развиваться примерно у трети пациентов, страдающих другими ревматическими патологиями — ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, полимиозитом, иными смешанными заболеваниями соединительной ткани, первичным билиарным циррозом печени, системными васкулитами, а также тиреоидитом Хашимото (и в этих случаях будет являться вторичным СШ) [1–3].

Несмотря на то что данный синдром — одно из наиболее распространенных системных заболеваний, поражающих до 3% взрослого населения с преобладанием доли женщин среднего возраста среди заболевших, по некоторым оценкам, в дерматологической практике СШ остается недиагностированным более чем у половины пациентов, имеющих клинические проявления [4, 5], а в аспекте патогенетической терапии этому заболеванию уделяется недостаточно внимания [6]. Последнее, вероятно, связано с тем, что традиционно дерматологические проявления при СШ связывали преимущественно с нарушением функции кожи в виде развития ксероза. Однако анализ современных литературных источников раскрывает новые и иные патогенетические механизмы развития кожных проявлений, что важно в целях коррекции терапевтической стратегии у таких пациентов и может привести к более успешной регрессии дерматологических проявлений, а также улучшению качества жизни больных с СШ.

В этиологии СШ до сих пор существует неясность. Предположительно это генетически обусловленное заболевание с мультифакториальным характером. Иными словами, для развития болезни надо не только унаследовать определенную совокупность полиморфных аллелей некоторых генов, но и подвергнуться воздействию различных неблагоприятных факторов, таких как инфекционные агенты, физико-химические воздействия (включая лекарственную терапию) и др.

Наследственную природу СШ подтверждают зарегистрированные семейные случаи данного заболевания у однойцевых близнецов и обнаружение антигенов HLA (B8, Dw3, DR3, DRw52) в семьях больных с СШ и другими аутоиммунными заболеваниями [2, 7]. Кроме генов главного комплекса гистосовместимости HLA, также есть данные о возможной связи вариантов генов *IL-1β*, *STAT-4* и *IRF5*, которые участвуют в регуляции работы иммунной системы, с повышенным риском развития СШ [8].

Таким образом, у людей с наследственной предрасположенностью к СШ происходит активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, повреждающее действие которых адресовано к эпителиальным клеткам

желез. Это, в свою очередь, вызывает хроническое воспаление и разрушение эпителиальных клеток, что в итоге приводит к секреторной недостаточности желез [9]. Именно иммунологические нарушения являются главной этиологической особенностью СШ. Аутоиммунное воспаление, направленное против структурных компонентов собственных тканей, в частности кожи, приводит к повреждению и фиброзированию секреторных желез и сложным симптомам, связанным с сухостью, например сухости глаз и слизистой рта. Аутоиммунный механизм первичного СШ в настоящее время подтвержден обнаружением у больных разнообразных аутоантител — как органоспецифических (к клеткам эпителия протоков слюнных и слезных желез, поджелудочной железы, печени, канальцев почек, бронхов, париетальным клеткам желудка, тиреоглобулину), так и органонеспецифических (ревматоидного и антинуклеарного факторов, антител к кардиолипину, миелопероксидазе, некоторым внутриядерным антигенам — Ro/SS-A, La/SS-B) [10].

К основным неблагоприятным факторам, которые вызывают реализацию генетически унаследованной предрасположенности к СШ, относят хроническую вирусную инфекцию. В частности, обсуждается роль вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, ретровирусов. Основы вирусной гипотезы заключаются в сходном характере иммунологических нарушений, выявляемых при хронической вирусной инфекции и СШ [2]. Некоторые исследования связывают риск развития СШ с эндокринным дисбалансом, выражающимся в снижении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушении баланса половых гормонов (андрогенов/эстрогенов), дисфункции щитовидной железы [11–13].

Прогноз для пациентов при СШ зависит от того, насколько тяжело протекает заболевание и как быстро оно прогрессирует. В большинстве случаев СШ менее опасен, чем другие аутоиммунные заболевания, и не ведет к смерти. Серьезные осложнения в основном связаны с развитием аутоиммунных васкулитов легких, почек и нервной системы. Существенным осложнением данного синдрома выступает развитие сухости кожи, слизистых оболочек, которые без лечения могут прогрессировать, вызывая дискомфорт и проблемы со зрением, что значительно нарушает жизнедеятельность пациентов. В результате значительного снижения качества жизни и наличия специфических проявлений со стороны кожи и слизистых оболочек пациенты с СШ по большей части вынуждены обращаться за помощью к профильным специалистам, таким как дерматовенеролог, офтальмолог и стоматолог. В этом аспекте важно более тщательно ознакомиться с основными дерматологическими проявлениями СШ.

Дерматологические проявления при СШ, как правило, стабильны, порой с постепенным ухудшением, и только в редких случаях периодически регрессируют, обуславливая ремиссию. Главное проявление СШ — выраженная сухость кожи и слизистых, которая наблюдается примерно у трети больных и значительно возрастает у женщин с ранним прекращением менструального цикла и сопутствующим поражением щитовидной железы (чаще всего гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита) [14]. Из-за сухости на коже возникают мелкие трещины, шелушение. Характерными поражениями являются также угловой дерматит век и кольцевидная

эритема [15]. Помимо сухости кожи у пациентов с СШ выявляют поражение ногтей — изменение структуры и формы (расщепление, утолщение ногтевых пластин и изменение их цвета на желтовато-серый) [16].

При СШ также возможны кожные проявления васкулитов, наиболее частыми клиническими формами которых являются сетчатое ливедо, различные виды геморрагических высыпаний, длительно незаживающие язвы кожи и слизистой оболочки полости рта. Примерно у трети больных регистрируются рецидивирующие геморрагические высыпания (гипергаммаглобулинемическая, криоглобулинемическая и тромбоцитопеническая пурпуры), уртикарные высыпания и различные варианты эритематозных поражений (кольцевидная, узловатая, полиморфная экссудативная эритемы, эритема Дарье, фотодерматоз, токсикодермические и неспецифические эритематозные высыпания) [14]. Кожный васкулит при СШ может протекать в виде рецидивирующей гипергаммаглобулинемической и криоглобулинемической пурпур, а также уртикарного васкулита (чаще в дебюте первичного СШ) [14, 17].

Гипергаммаглобулинемическая пурпура проявляется геморрагическими высыпаниями на коже голеней, бедер, иногда передней стенки живота. Высыпаниям, как правило, предшествуют легкое жжение и зуд, а сами они сопровождаются незначительной болезненностью, локальным повышением температуры кожи пораженной области. На месте высыпаний развивается гиперпигментация кожи вследствие отложения гемосидерина [18].

Более тяжелые кожные проявления характерны для рецидивирующей криоглобулинемической пурпуры, при которой возникают мелко- и крупноочаговые геморрагические высыпания в виде пузырьков с геморрагическим содержимым или по типу крапивницы. Язвенно-некротические элементы появляются чаще на коже конечностей с образованием некротических язв, реже — на коже лица, туловища [19].

Уртикарный васкулит, с которого иногда может дебютировать первичный СШ, проявляется наличием уртикарных элементов (волдырей), которые сохраняются около 2–3 суток. Высыпания сопровождаются чаще болью и жжением, нежели зудом. После разрешения элементов сыпи может оставаться вторичная пигментация. У ряда пациентов возможно развитие алопеции, в частности, в литературе описаны единичные случаи развития фронтальной фиброзирующей алопеции, ассоциированной с СШ, встречающиеся в основном у женщин в постменопаузе [2, 20].

Степень кожных проявлений среди пациентов с СШ также разная: в то время как одни пациенты испытывают лишь незначительный дискомфорт, связанный с небольшой сухостью кожи, другие страдают от изнурительных симптомов, которые значительно ухудшают качество их жизни. В таких случаях ранняя постановка диагноза и правильное, не только симптоматическое, но и патогенетически обоснованное лечение могут предотвратить серьезные осложнения, а также значительно улучшить повседневную жизнь пациента.

Обсуждение

В обсуждении хотелось бы уделить внимание аспектам патогенеза дерматологических проявлений сухого синдрома, представленных в современной литературе,

а также рассмотреть некоторые вопросы, связанные с проблемами ранней диагностики СШ.

Сухость кожи, являющаяся одним из основных проявлений сухого синдрома, в первую очередь обусловлена снижением выделения пота из-за вовлечения в воспалительный процесс потовых желез, ведь известно, что, кроме терморегуляционной функции, потоотделение играет роль естественного гидратирующего кожу фактора [21], тем не менее патофизиология поражения эккринного аппарата при СШ остается малоизученной. Предложенные теории включают приобретенную дисфункцию потовых желез, которая может быть вызвана нарушениями симпатической иннервации, опосредованной воспалением, деструкцией или специфическими аутоантителами, непосредственно ослабляющими действие ацетилхолина [22]. Это подтверждается обнаружением в сыворотке крови больных СШ антител, направленных против мускариновых рецепторов (M3R) грызунов, которые на 91,5% имеют сходство с человеческими [2]. Сухость кожи у больных с СШ также может быть связана с изменением уровня экспрессии белков-аквапоринов AQP3 и AQP5 в железистом эпителии. Именно эти молекулы непосредственно участвуют во внутрикожном транспорте воды и секреции пота, кроме того, исследования сообщают и об их важной роли в заживлении ран, процессах пролиферации и дифференцировки клеток кожи [23, 24]. Есть информация о том, что патогенез сухости кожного покрова при СШ заключается не только в иммунном поражении выводных протоков потовых желез и значительном снижении потоотделения, это явление может быть связано также с нарушением функционирования сальных желез. Предполагается, что поражение клеток сальных желез может происходить из-за активации в них окислительного стресса с развитием последующей дисфункции эндоплазматического ретикулума, что приводит к гибели клеток, опосредованной редокс-чувствительными белками [25, 26]. Кроме того, сообщается, что при СШ в организме происходят вызванное системным воспалением изменение экспрессии интерлейкинов IL-6, IL-7, IL-17 и IL-22, транскрипционных молекул NFκB, ETS1, а также гиперактивация сигнальных каскадов медиаторов TGF-β и SMAD, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на метаболизме липидов кожи, производимых клетками сальных желез, а также приводит к снижению скорости пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [23]. В результате таких событий, потеряв основные составляющие своей гидролипидной мантии, кожа становится не только обезвоженной, но и тонкой, склонной к экзогенным повреждениям из-за тормозящая пролиферации. При этом сопутствующая эндокринная недостаточность, в частности снижение уровня половых гормонов, гормонов гипоталамо-гипофизарной системы в случае вторичного СШ, может являться фактором, еще более усиливающим указанные патологические изменения [11].

Говоря о патогенезе васкулитов при СШ, стоит отметить, что частота их развития повышается по мере увеличения длительности заболевания. Развитие васкулита значительно утяжеляет течение болезни и отражает высокую степень активности сухого синдрома. В процесс вовлекаются сосуды среднего и мелкого калибра с развитием кожного васкулита и множественного мононеврита (сенсорной и сенсомоторной нейропатии). Патогенез кожных проявлений васкулитов заключается

в преимущественном поражении сосудов кожи мелкого и среднего калибра иммунными факторами. Язвенно-некротические формы васкулита наблюдаются у 2–5% больных и чаще связаны со смешанной моноклональной криоглобулинемией [5]. Криоглобулинемическая пурпура, иммунологическим маркером которой является криоглобулинемия, обнаруживается у 97% больных, а ее морфологическим субстратом является деструктивный васкулит. Длительно протекающий системный некротизирующий васкулит при СШ у части больных способен поражать и крупные артериальные стволы с развитием ишемических некрозов и даже гангрены конечностей [2, 5].

Патогенетической основой гипергаммаглобулинемической пурпуры, как правило, являются гипергаммаглобулинемия, высокие титры ревматоидного, антинуклеарного факторов, антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (Ro) и гипокомплементемия [19]. Уртикарный васкулит представляет собой вариант лейкоцитокластического (некротического) васкулита без пальпируемой пурпуры [2].

Патогенез алопеции при СШ до сих пор остается до конца не изученным, тем не менее сообщается, что зарегистрировано изменение активности цитотоксических CD8 Т-лимфоцитов, и это приводит к повреждению базальных кератиноцитов и внешней оболочки корня волоса. Указанные события, в свою очередь, приводят к апоптозу клеток волосяного сосочка с последующей депигментацией и необратимым разрушением волосяного фолликула [20, 27].

Что касается вопроса диагностики СШ врачом-дерматовенерологом, то этот процесс может вызвать некоторые затруднения в связи с тем, что данная патология имеет неспецифические проявления и часто сходна с другими заболеваниями кожи. Поэтому при наличии у пациента описанных ранее дерматологических проявлений следует обратить внимание на сопутствующую патологию, которая имеется, или же было указание пациентом на нее в анамнезе, а именно на такие нозологии, как хронический атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, дисфагия, связанная с ксеростомией и гипокинезией пищевода, желудочная диспепсия, хронический холецистит, холангит, панкреатит, холестатические нарушения, — все это частые проявления поражения желудочно-кишечного тракта

при СШ [5]. У 20–30% больных с сухим синдромом наблюдается и синдром Рейно, чаще его легкие формы. Синдром Рейно — наиболее распространенное сосудистое поражение при СШ, частота его обнаружения подтверждена большим колебанием, он нередко выявляется в дебюте сухого синдрома и протекает доброкачественно у большинства больных. Только в случаях криоглобулинемического васкулита на фоне рецидивирующих геморрагических высыпаний наблюдаются тяжелые проявления генерализованного синдрома Рейно [5, 28].

В постановке диагноза СШ важное значение имеет биопсия кожи. У больных с различными вариантами высыпаний обнаруживается васкулит в биоптатах кожи. Лейкоцитокластический васкулит морфологически характеризуется фибриноидным некрозом стенок сосудов, появлением полиморфноядерных лейкоцитов в периваскулярных инфильтратах, клинически проявляется пурпурой, а иммунологически — частой ассоциацией с криоглобулинемией, снижением С3/С4 фракций комплемента и наличием антиядерных Ro-антител. Отличительными морфологическими чертами лимфоцитарного васкулита выступают мукоидное набухание стенок сосудов, лимфоцитарная и плазмоцитарная периваскулярная инфильтрация [5].

Заключение

Значительная распространенность хронических дерматозов, их тяжелое, атипичное течение с трудной дифференциальной диагностикой, а также порой низкая эффективность лечения остаются важными проблемами современной дерматологии [29]. Комплексный подход к изучению патогенетических основ дерматологических проявлений СШ позволил бы глубже понять и систематизировать различные механизмы развития данной патологии, что важно для формирования у врачей-дерматовенерологов правильной клинической тактики, новых патогенетически обоснованных подходов к выбору диагностических инструментов, выработки стратегии лечения, возможно, с привлечением смежных специалистов (терапевта, ревматолога, окулиста, стоматолога, эндокринолога), а также определения индивидуального прогноза для пациента, что будет способствовать облегчению течения заболевания и во многом — улучшению качества жизни пациентов с данным хроническим дерматозом. ■

Литература/References

1. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):9–25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6
2. Мартусевич Н.А. Первичный синдром Шегрена: диагностика и дифференциальная диагностика. *Медицинские новости*. 2005;1:28–36. [Martusevich NA. Primary Sjögren's syndrome: diagnosis and differential diagnosis. *Meditsinskie novosti*. 2005;1:28–36. (In Russ.)]
3. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *CMAJ*. 2014;186(15):E579–586. doi: 10.1503/cmaj.122037
4. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjögren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1612–1616. doi: 10.1002/acr.23173

5. Васильев В.И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена. *Российский медицинский журнал*. 2008;10:638. [Vasilev VI. Clinic, diagnosis and differential diagnosis of Sjögren's disease. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2008;10:638. (In Russ.)]
6. Zhan Q, Zhang J, Lin Y, Chen W, Fan X, Zhang D. Pathogenesis and treatment of Sjögren's syndrome: Review and update. *Front Immunol*. 2023;14:1127417. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127417
7. Teos LY, Alevizos I. Genetics of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017;182:41–47. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.018
8. Alqahtani B, Daghestani M, Omair MA, Alenzi F, Alhamad EH, Tashkandy Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in cytokine genes and their association with primary Sjögren's syndrome in Saudi

- patients: A cross-sectional study. *Saudi Med J.* 2023;44(12):1232–1239. doi: 10.15537/smj.2023.44.12.20230490
9. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med.* 2020;9(7):2299. doi: 10.3390/jcm9072299
10. Mavragani CP, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoantibodies to cellular antigens. Clinical and molecular aspects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(1):46–57. doi: 10.1159/000024423
11. Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjögren's syndrome: an overview. *J Autoimmun.* 2012;39(4):354–358. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.011
12. Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Bombardieri S. Microchimerism in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(12):1039–1040. doi: 10.1136/ard.61.12.1039
13. Nakamura H, Horai Y, Shimizu T, Kawakami A. Modulation of Apoptosis by Cytotoxic Mediators and Cell-Survival Molecules in Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2369. doi: 10.3390/ijms19082369
14. Katayama I. Dry skin manifestations in Sjögren syndrome and atopic dermatitis related to aberrant sudomotor function in inflammatory allergic skin diseases. *Allergol Int.* 2018;67(4):448–454. doi: 10.1016/j.alit.2018.07.001
15. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pità O, et al. Sjögren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(1):55–62.
16. Gollins CE, de Berker D. Nails in systemic disease. *Clin Med (Lond).* 2021;21(3):166–169. doi: 10.7861/clinmed.2021-0243
17. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2011;15(1):8–14. doi: 10.2310/7750.2010.09033
18. Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, Sawada M, Yoshioka R, Hirose Y, et al. Hypergammaglobulinemic purpura in patients with Sjögren's syndrome: a report of nine cases and a review of the Japanese literature. *Jpn J Med.* 1989;28(2):148–155. doi: 10.2169/internalmedicine1962.28.148
19. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н., Варламова Е.Ю., Логвиненко О.А., Ковригина А.М., и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология.* 2007;3:16–26. [Vasiljev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, Varlamova EY, Logvinenko OA, Kovrigina AM, et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Oncohematology.* 2007;3:16–26. (In Russ.)] doi: 10.17650/1818-8346-2007-0-3-16-26
20. Furlan KC, Kakizaki P, Chartuni JC, Valente NY. Frontal fibrosing alopecia in association with Sjögren's syndrome: more than a simple coincidence. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5 Suppl 1):14–16. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164526
21. Shiohara T, Sato Y, Komatsu Y, Ushigome Y, Mizukawa Y. Sweat as an Efficient Natural Moisturizer. *Curr Probl Dermatol.* 2016;51:30–41. doi: 10.1159/000446756
22. Huang YJ, Chih PL, Huang TH, Yu HS, Hsieh YL, Yu S. Skin Ultrastructural Findings in Acquired Generalized Hypohidrosis/Anhidrosis in a Patient with Subclinical Sjögren Syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(8):981–983. doi: 10.2340/00015555-2690
23. Sisto M, Ribatti D, Lisi S. Molecular Mechanisms Linking Inflammation to Autoimmunity in Sjögren's Syndrome: Identification of New Targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13229. doi: 10.3390/ijms232113229
24. Boury-Jamot M, Daraspe J, Bonté F, Perrier E, Schnebert S, Dumas M, et al. Skin aquaporins: function in hydration, wound healing, and skin epidermis homeostasis. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(190):205–217. doi: 10.1007/978-3-540-79885-9_10
25. Carvajal P, Bahamondes V, Jara D, Castro I, Matus S, Aguilera S, et al. The integrated stress response is activated in the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1118703. doi: 10.3389/fmed.2023.1118703
26. 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
27. Martínez-Rico JC, Ancer-Arellano J, Martínez-Moreno A, Ocampo-Garza SS, Ocampo-Candiani J, Chavez-Alvarez S. Frontal Fibrosing Alopecia and Autoimmune Disorders in a Hispanic Female. *Skin Appendage Disord.* 2020;6(6):362–365. doi: 10.1159/000507557
28. Huang PH, Liao HT, Tsai CY. Severe Raynaud's phenomenon and Sjögren's syndrome with ferocious gangrene change and auto-amputation. *Clin Med (Lond).* 2019;19(1):85. doi: 10.7861/clinmedicine.19-1-85
29. Астанин П.А., Наркевич А.Н., Гржибовский А.М. Эпидемиологические аспекты заболеваний кожи и подкожной клетчатки в Красноярском крае в 2009–2019 годах. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;3(129):96–100. [Astaniin PA, Narkevich AN, Grzhibovskii AM. Epidemiological aspects in diseases of the skin and subcutaneous tissue in Krasnoyarsk krai in 2009–2019. *Siberian Medical Review.* 2021;3(129):96–100. (In Russ.)] doi: 10.20333/25000136-2021-3-96-100

Информация об авторе

Палкина Надежда Владимировна — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6801-3452>; eLibrary SPIN: 7534-4443; e-mail: Mosmannv@yandex.ru

Information about the author

Nadezhda V. Palkina — MD, PhD, Professor; address: 1 Partizan Zheleznyak street, 660022 Krasnoyarsk, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6801-3452>; eLibrary SPIN: 7534-4443; e-mail: Mosmannv@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 09.10.2023
Принята к публикации: 12.07.2024
Опубликована онлайн: 02.08.2024

Submitted: 09.10.2023
Accepted: 12.07.2024
Published online: 02.08.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16766>

Биотехнологии в дерматовенерологии: настоящее и будущее

© Мартынов А.А.¹, Власова А.В.^{2*}, Мартынова М.А.³

¹Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

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

³Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль

Одним из самых стремительно развивающихся научных направлений в настоящее время являются биотехнологии, которые в последнее десятилетие стали мощным оружием и помощником в диагностике, прогнозе и лечении ряда заболеваний, в том числе болезней кожи. В статье подробно освещены ключевые подразделы медицинских биотехнологий, применяемых в дерматовенерологии, таких как генная терапия, молекулярная диагностика, фармакогеномика и генная (тканевая) инженерия. Подчеркивается потенциал применения биотехнологий в дерматовенерологии, который остается главной надеждой больных, страдающих заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, а также врачей-дерматовенерологов.

Ключевые слова: биотехнологии; дерматовенерология; генная терапия; молекулярная диагностика; фармакогеномика; генная инженерия

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.

Для цитирования: Мартынов А.А., Власова А.В., Мартынова М.А. Биотехнологии в дерматовенерологии: настоящее и будущее. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):31–41.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16766>



<https://doi.org/10.25208/vdv16766>

Biotechnology in dermatology: present and future

© Andrey A. Martynov¹, Anna V. Vlasova^{2*}, Maria A. Martynova³

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

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

³Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

One of the fastest disciplinary measures 21 century is biotechnology, which in the last decade has become a powerful tool and assistant in the diagnosis, prognosis and elimination of various diseases. The article is devoted to a description of the following sections of medical biotechnologies used in dermatology, such as gene therapy, molecular diagnostics, pharmacogenomics and genetic (tissue) engineering. The article creates the potential for the use of biotechnology in dermatology, which remains the main hope of dermatology patients and dermatologists.

Keywords: biotechnology; dermatovenereology; gene therapy; molecular diagnostics; pharmacogenomics; genetic engineering

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

For citation: Martynov AA, Vlasova AV, Martynova MA. Biotechnology in dermatology: present and future. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):31–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16766>



■ Актуальность

Одним из самых стремительно развивающихся научных направлений в настоящее время являются биотехнологии. Данная наука представляет собой мультидисциплинарное направление, развивающее технологии применения генетических структур, биомолекул и живых организмов для решения задач в таких областях, как сельское хозяйство, энергетика, медицина, химические производства и др. Термин «биотехнология» был введен венгерским инженером Карлом Эреки при описании процесса крупномасштабного производства свинины с использованием в качестве корма сахарной свеклы (в книге «Biotechnologie», Берлин, 1919 г.). По определению Эреки, биотехнология — это «все виды работ, при которых из сырьевых материалов с помощью живых организмов производятся те или иные продукты».

На современном этапе развития научной мысли медицина и биотехнология стали чрезвычайно часто пересекаться между собой, стремясь к предотвращению, диагностике и лечению заболеваний на самых ранних этапах. Ключевыми направлениями биотехнологии, применяемыми в медицине, являются молекулярная диагностика, геновая инженерия (которую принято подразделять на такие подразделы, как геновая терапия, разработка вирусных векторов, процессы клонирования/гибридизации и др.), фармакогеномика, биоинформатика, регенеративная медицина (включающая тканевую инженерию, клеточную терапию и др.), биофармакология (создание вакцин, рекомбинантного инсулина/гормонов, моноклональных антител, заместительных ферментных терапий и др.), персонализированная медицина, наномедицина (рис. 1) [1].

Генная терапия

Геновой терапией принято называть медицинскую технологию, которая использует различные медицинские и геноинженерные подходы, нацеленные на лечение расстройств или болезней при помощи переноса сконструированного генетического материала в клетки человека.

Подходы генетической коррекции включают в себя восстановление или замену дефектных генов, усиление

экспрессии нормальных генов, ингибирование мутантных и чужеродных генов, а также восстановление экспрессии ингибированных.

На сегодняшний день особое внимание уделяется методикам редактирования генома с использованием технологий, основанных на применении нуклеаз, направляемых короткими РНК (CRISPR/Cas9 и сходные системы геномного редактирования). Вместе с тем на данный момент не существует одобренной методики терапии, основанной на геномном редактировании в дерматовенерологии, в том числе по причине опасений, таких как: нетаргетные модификации; возникновение аутоиммунных заболеваний; отсутствие эффективных систем доставки; сложность мутаций, вызывающих наследственные заболевания кожи; полигенный характер многих заболеваний; сложность с длительным персистированием отредактированных клеток в коже, а также этические соображения.

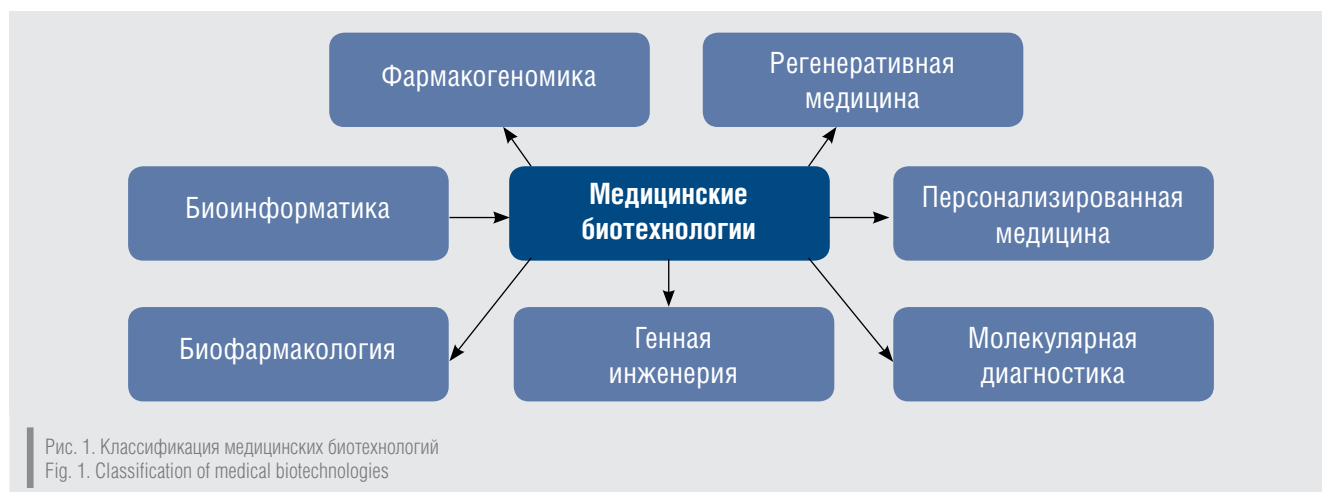
Генную терапию принято разделять на две группы по методу переноса генов в клетки: с помощью вирусных векторов и векторов невирусной природы.

Вирусная система переноса генов

Наиболее изученным и распространенным способом введения генетического материала в клетки является доставка при помощи конструкций на основе вирусов. При более детальном рассмотрении вирусных векторов и их применения в медицине стоит отметить вклад некоторых вирусных векторов на основе таких вирусов, как ретровирусы, аденовирусы, герпесвирусы и аденоассоциированные вирусы. Вирусная система переноса генов может происходить двумя способами — *in vivo* и *ex vivo* (рис. 2¹) [2].

На сегодняшний день существует лишь несколько одобренных геновых терапий для лечения кожных заболеваний [6].

Veremagene Geregpraves (Vyjuvek) при буллезном дистрофическом эпидермолизе. В 2022 г. была проведена финальная стадия испытаний, нацеленная на изучение использования геля Veremagene Geregpraves [4]. Данный гель содержит модифицированный вирус простого герпеса первого типа, который был спроектирован таким образом, что распространение



¹ Печатается согласно лицензии 4.0 по: [2] (This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License).

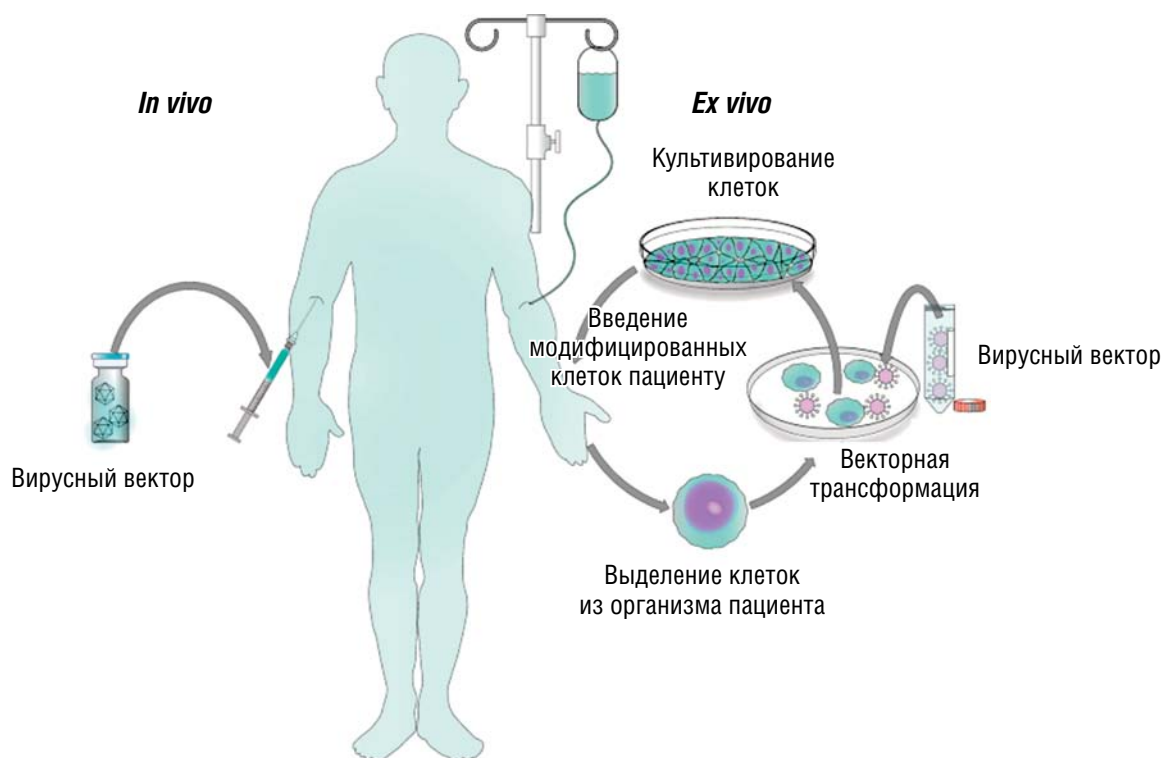


Рис. 2. Перенос генов *in vivo* и *ex vivo*
Fig. 2. In vivo and ex vivo gene transfer

вируса ограничивается необходимыми типами клеток, а именно эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами, помимо этого, преимуществом данного вируса является его свойство не интегрировать свой вирусный геном в геном хозяина. Модифицированный вирус простого герпеса первого типа способен доставлять в клетки больных RDEB исправную копию гена *COL7A1*, кодирующего коллаген-7 (COL7). COL7 — основной компонент заякоренных фибрилл дермо-эпидермальной адгезии, способствующих прикреплению эпидермиса к дерме, мутация (мутации) которого приводят к дистрофическому буллезному эпидермолизу.

По результатам данного исследования, проведенного с участием 31 пациента, доля первичных ран с полным заживлением через 6 месяцев составила 67% у тех, кто прошел лечение при помощи Veremagene Herpepravec. Весной 2023 г. Veremagene Herpepravec получил одобрение в США для лечения ран у пациентов в возрасте 6+ месяцев с буллезным дистрофическим эпидермолизом с мутацией (мутациями) в гене *COL7A1* [5].

Talimogene laherparepvec (IMLYGIC). Другой одобренной генной терапией является IMLYGIC, назначаемая при нерезектабельной метастатической меланоме стадии IIIB/C–IVM1a. IMLYGIC представляет собой внутриопухольный препарат генетически модифицированного онколитического вируса простого герпеса первого типа (HSV-1), в геном которого встроены ген гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), стимулирующего местные и системные противоопухолевые иммунные

реакции, что в итоге приводит к лизису опухолевых клеток (рис. 3²). Принято назначать в комбинации с такими биологическими препаратами, как ипилимумаб и пембролизумаб [7].

Невирусная генная терапия и доставка лекарственных веществ с использованием различных биотехнологий

На протяжении последних лет в дерматовенерологии активно разрабатываются инновационные методики доставки различных генетических структур при помощи невирусных наноносителей. Одно из ключевых препятствий в разработке технологий — проницаемость клеточной мембраны, которую пытаются преодолеть при помощи таких физических техник, как ионофорез, сонопорация, внедрение генной пушкой, электропорация, биорастворимые микроиглы, ультразвук, магнитофекция и ряд других. Существуют также химические векторы, позволяющие доставлять необходимые молекулы внутрь клеток [11].

Также в последнее время проводится много исследований, в рамках которых разрабатываются способы трансдермальной доставки лекарственных веществ (TDDS), основанные на нанотехнологиях [12]. Примерами носителей, разрабатываемых с целью доставки различных нуклеиновых кислот, являются углеродные нанотрубки [13], липосомы [14–20] и пептиды [21]. В одном из последних исследований, проведенном в Семеновском Университете, был продемонстрирован потенциал экзосом мезенхимальных стволовых клеток и регуляторных Т-клеток при лечении таких заболева-

² Печатается согласно лицензии 4.0 по: [7].



Рис. 3. Результат прохождения терапии при применении препарата IMLYGIC пациентом 62 лет, обратившимся к специалистам с двумя крупными поражениями лодыжки и метастазами в лимфатических узлах, вызванными акральной меланомой. Пациент проходил курс лечения IMLYGIC на протяжении двух лет, добившись полной ремиссии, которая также наблюдалась спустя два года после окончания терапии: *а* — при первичном осмотре; *б* — спустя 6 месяцев после назначения IMLYGIC; *в* — спустя 12 месяцев после назначения IMLYGIC

Fig. 3. The results of IMLYGIC therapy received by a 62-year-old patient presented with 2 huge malleolar lesions and metastasis in the lymph nodes caused by acral melanoma. The patient underwent therapy with the IMLYGIC for 2 years, achieving complete remission, which was also observed 2 years later after the end of therapy: *a* — during the initial examination; *б* — 6 months after the prescription of IMLYGIC; *в* — 12 months after the prescription of IMLYGIC

ний, как псориаз и рассеянный склероз [22]. Несмотря на большие успехи в изучении вирусных векторов, уже применяемых для лечения различных заболеваний кожи, у данного подхода существует ряд недостатков: онкогенез, иммуногенность, специфичность трансгенной доставки, ограниченная способность упаковки ДНК, сложность производства векторов [8–10].

Молекулярная диагностика

На протяжении многих столетий диагностика кожных заболеваний осуществлялась врачами в первую очередь путем визуального анализа первичных и вторичных морфологических элементов, и для установления точного диагноза всегда не хватало дополнительных диагностических исследований. Молекулярная диагностика является стремительно развивающейся областью лабораторной медицины, ответственной за выявление и изучение в протеоме и геноме биологических маркеров, которые зачастую являются патогенными. Данная область науки позволяет выявлять, классифицировать, прогнозировать и контролировать реакцию организма на различную терапию. Благодаря накопленным знаниям за последние 50 лет в таких дисциплинах, как экспрессия генов и их функционирование, молекулярная диагностика перешла из высокой науки в повседневную клиническую реальность. В частности, в дерматовенерологии стали применять такие диагностические методики, как иммуногистохимия, ПЦР, хромогенная *in situ* гибридизация (CISH), секвенирование нового поколения, флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) и др.

Полимеразная цепная реакция (PCR)

Более 30 лет назад была изобретена лабораторная техника, позволяющая быстро амплифицировать определенные сегменты ДНК. Данная процедура позволяет высчитать, находится ли определенный сегмент ДНК в некотором образце, благодаря чему становится возможным выявить различные заболевания и наличие мутаций. Оценка результатов ПЦР проводится зачастую путем ПЦР-диагностики в реальном времени. Отличительной чертой данного способа является детекция

результата в процессе амплификации. PCR широко используется в дерматовенерологии, например, для выявления хламидийной, гонококковой, микоплазменной инфекций, а также сифилиса и генитального герпеса [23–25].

Иммуногистохимия

Другим широко применяемым методом в клинической диагностике является иммуногистохимия (ИГХ). Данная техника играет важную роль в верификации диагноза, а также прогнозировании дальнейшего поведения болезни, выборе таргетной терапии, выявлении резистентности и чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии. Основная задача ИГХ — выявление определенных антигенов в клетках и тканях при помощи детекции связи между антигеном и антителом. В большинстве случаев при исследовании иммуногистохимическим методом используется световой микроскоп [27]. Принято разделять ИГХ-анализ на два метода: в случае первого подхода принято использовать только первичные антитела (прямой иммуногистохимический метод), а при другом подходе используются также и вторичные антитела (непрямой иммуногистохимический метод). В случае прямого ИГХ-метода первичные антитела конъюгированы с линкерными молекулами, например биотином, которые позволяют рекрутировать репортерные молекулы, либо же само антитело напрямую связывается с репортерными молекулами, которые, в свою очередь, могут быть обнаружены при помощи флуоресцентного или хромогенного исследования. Что касается второго варианта с использованием вторичных антител, принято использовать первичные неконъюгированные антитела против определенного антигена, которые впоследствии присоединяются к вторичным конъюгированным/меченым антителам, а они уже будут замечены при флуоресцентной или хромогенной микроскопии [28].

Иммуногистохимия часто применяется для выявления таких заболеваний, как меланوما, меланоточный невус, базальноклеточная и плоскоклеточная карцинома, Т- и В-клеточная лимфома кожи, псориаз и многие другие [29, 30].

Секвенирование нового поколения

Высокопроизводительные методы секвенирования нуклеиновых кислот, разработанные в последние годы, дают возможность быстро расшифровывать нуклеотидные последовательности ДНК и РНК, тем самым позволяя изучать полные или таргетные регионы геномов, экзомов и транскриптов любого организма.

Современные методы секвенирования характеризуются высокой производительностью, что дает возможность быстро проводить полногеномное секвенирование или анализировать экзом (WES) или выборочные гены. Располагая данными секвенирования, возможно биоинформатическими методами осуществлять сравнение геномов и поиск отличий в последовательностях и мутациях. К сегодняшнему дню в дерматовенерологии возможно идентифицировать мутации, приводящие к таким заболеваниям, как меланома (BRAF, Germline alterations in CDKN2A), Т- и В-клеточная лимфома кожи, ихтиоз, плоскоклеточная карцинома кожи. Данная методика является также вспомогательным средством для выбора оптимальной таргетной терапии [32–34].

Фармакогеномика

Данное научное направление изучает влияние гена/генов на реакцию организма при применении различных препаратов. Ключевая цель работы в данной сфере — полная адаптация назначаемых препаратов/терапии к каждому человеку или группе людей, которой можно добиться при выявлении непереносимости организмом различных компонентов и расчете верной дозировки препарата. К настоящему моменту FDA одобрено несколько фармакогеномных биомаркеров биологических препаратов, нацеленных на лечение дерматозов. Проведение тестов на наличие данных биомаркеров перед назначением некоторых препаратов может помочь сократить количество пациентов с возникающими побочными эффектами, а также уменьшить количество летальных исходов. Один из примеров биомаркеров — BRAF V600, который должен быть обнаружен перед назначением зельборафа при неоперабельной или метастатической меланоме [35]. Иным примером является G6PD, уровень которого проверяется в крови перед назначением дапсона при герпетиформном дерматите (болезни Дюринга) [36]. Помимо этого, существует биомаркер CYP2C19, экспрессия которого должна быть проверена перед назначением лекарственного препарата аброцитиниб у больных атопическим дерматитом [37]. Другим биомаркером является DPYD, исправную работу которого важно определить перед назначением лекарственного препарата фторурацил у больных с базальноклеточным раком / актиническим кератозом [38].

Биологические (биофармацевтические) препараты

К группе биологических, как правило, относят лекарственные препараты, в состав которых входят одно или несколько активных веществ, изготовленных или полученных из биологического источника (живого организма). Существует несколько классов биопрепаратов, применяемых в дерматовенерологии.

Ингибиторы фактора некроза опухоли

Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) — гомотримерный белок, производимый макрофагами, Т-лимфоцитами и натуральными киллерами. ФНО является одним из ключевых провоспалительных цитокинов

в организме человека. Принято считать, что нарушения регуляции ФНО могут приводить к таким заболеваниям, как псориаз, гангренозная пиодермия, саркоидоз, меланома, алопеция, гнойный гидраденит, болезнь Бехчета и др. [39]. На данный момент при выявлении одного из указанных заболеваний, как правило, назначают такие лекарственные препараты, как этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, сертолизумаб пегол. Эти лекарственные препараты имеют свойство связываться с ФНО и блокировать его взаимодействие с ФНО-рецепторами, тем самым ингибируя его активность. Сертолизумаб пегол является фрагментом моноклонального антитела; адалимумаб, инфликсимаб и голимумаб представляют собой моноклональные антитела; этанерцепт — димерный гибридный белок [40]. Принято считать, что этанерцепт приводит к самой редкой сенсбилизации организма по сравнению с другими препаратами [41].

Ингибиторы интерлейкина

Интерлейкинами называют группу цитокинов, играющих важную роль в дифференцировке, росте и активации клеток при различных воспалительных и иммунных реакциях [42]. В настоящий момент на рынке представлено несколько препаратов интерлейкиновых ингибиторов, демонстрирующих положительный эффект при лечении таких заболеваний, как псориатический артрит, атопический дерматит, экзема, бляшечный псориаз, меланома, хроническая идиопатическая крапивница, гнойный гидраденит и др. Примерами одобренных интерлейкиновых ингибиторов выступают такие лекарственные препараты, как устекинумаб [43], дупилумаб [44], гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб [45], бродалумаб, иксекизумаб, секукинумаб, бимекизумаб [46], спесолимаб [47] и др. Все упомянутые лекарственные препараты являются моноклональными антителами, связывающимися с различными интерлейкинами (IL-12, IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-13, IL-4, IL-36), тем самым ингибируя связь с их рецепторами и каскад последующих реакций.

Важно отметить не только потенциал биологических препаратов, но и сложности, стоящие перед биофармацевтической индустрией в производстве биологических препаратов. Принято считать ключевыми проблемами при создании биологических препаратов их стоимость производства, морально-этический аспект, технологический и регуляторный барьеры в производстве и, конечно, наличие достаточно большого количества побочных эффектов, которые могут стать ключевым фактором при решении одобрения того или иного препарата. Например, такие лекарственные препараты, как алефацепт, эфализумаб, бриакинумаб и ряд других, были отозваны с большинства мировых рынков в связи с развитием на фоне их применения большого числа нежелательных эффектов [55].

Вакцины

Одним из ключевых разделов биологической терапии являются вакцины. На сегодняшний день были одобрены три профилактические вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) — Гардасил-4, Гардасил-9, Церварикс. Все три вакцины состоят из рекомбинантных ВПЧ-белков, которые образуют вирусоподобные частицы и позволяют организму вырабатывать эндогенные антитела против генотипов,

представленных в вакцине, а также создавать иммунную память против вируса [56].

Относительно недавно была также одобрена рекомбинантная вакцина Шингрикс против опоясывающего лишая, вызванного вирусом варицелла-зостер. Первоначальное проникновение вируса приводит к развитию заболевания, известного как ветряная оспа, но данный вирус навсегда остается в сенсорных ганглиях нашего организма и имеет способность реактивироваться, вызывая опоясывающий лишай, в том числе с развитием тяжелых осложнений со стороны разных систем организма. Данная вакцина нацелена на предотвращение развития вторичного заболевания — опоясывающего лишая. Шингрикс содержит гликопротеин E вируса ветряной оспы и адьювантную систему AS01B. Гликопротеин E вируса ветряной оспы (gE) является самым распространенным белком на поверхности вируса, что привело к использованию его в качестве антигена в комбинации с AS01B, который сильно стимулирует гуморальный и CD4+ T-клеточный иммунитет, способствующие быстрой выработке g-специфичных антител и CD4+ T-клеток. Применение данной вакцины рекомендовано пациентам в возрасте старше 18 лет, которые подвергаются или будут подвергаться повышенному риску инфицирования в связи с иммунодефицитом или иммуносупрессией, вызванными тем или иным заболеванием/терапией [57].

На данный момент также находятся в разработке новые виды вакцин (мРНК-вакцины), демонстрирующие потенциал в лечении таких смертельно опасных заболеваний, как, например, меланома кожи [58].

Генная инженерия

На сегодняшний день распространенным способом лечения для заживления поврежденной кожи при хронических или острых ранах, специфических дерматозах, буллезном эпидермолизе или термических травмах являются кожные заменители, которые включают в себя ауто трансплантаты, аллотрансплантаты, ксенотрансплантаты и синтетические ткани. Недостатки традиционных методов трансплантации по сравнению с современными синтетическими заменителями кожи (тканеинженерные конструкты кожи) — высокая вероятность иммунного ответа пациента на трансплантат, а также потенциально при выполнении пересадки кожи ограниченность в размерах лоскутов.

Важно отметить, что разрабатываемые синтетические заменители кожи зачастую не обеспечивают постоянное покрытие и не могут полностью имитировать кожный покров, а скорее являются дополнительным средством к устоявшимся методам лечения, которые повышают вероятность успешного заживления ран. Данные заменители кожи способствуют заживлению благодаря обеспечению ран матричными элементами, факторами роста и паракринными сигнальными функциями [59].

Технологии изготовления инженерных заменителей кожи, существующие на сегодняшний день, можно разделить на две категории — бескаркасные (нескаффолдные) и каркасные (скаффолдные).

Ключевыми примерами бескаркасных технологий являются камера Бойдена и органотипическая 3D-культура кожи [60]. Преимущество данных техник — низкая стоимость и высокая производительность, но производимые эквиваленты кожи неполные

и зачастую чрезмерно толстые. Упомянутые методики могут быть использованы в основном для производства временных заменителей кожи, а также введения целевых ингредиентов препаратов, косметики и производства кожных чипов, но важно отметить, что данные эквиваленты кожи во многих структурных и функциональных аспектах не имитируют натуральную кожу [61–63].

Одно из перспективных направлений — использование при создании кожных заменителей трехмерных скаффолдов, поскольку трехмерные каркасы могут выполнять роль фундамента, вокруг которого способны формироваться кровеносные сосуды (процесс неоваскуляризации), а также внеклеточного матрикса, обеспечивая возможность осуществления таких необходимых процессов, как миграция, пролиферация и дифференциация клеток. Традиционными методами формирования скаффолдов является литье из растворителя / вымывание частиц, вспенивание газом, электроспиннинг, сублимационная сушка. 3D-биопринтинг — новейшая технология изготовления функциональных тканей путем формирования определенных структур из смеси клеток и скаффолдов по заданному 3D-макету [64].

Несмотря на большое количество экспериментов, направленных на создание эквивалентов кожи при помощи 3D-биопринтинга, до сих пор сохраняется ряд проблем в применении данной методики. В частности, при печати больших лоскутов ткани недостаточная эффективность диффузии нутриентов и васкуляризации становится ключевым препятствием. В этой связи для создания полностью функциональной печатной кожи необходимо добиться внедрения полноценной разветвленной сосудистой системы [65]. К настоящему моменту разработаны две методики, позволяющие интегрировать васкулярную систему в напечатанные ткани. Первым способом является внедрение микроканалов в ткани раны для улучшения качества диффузии нутриентов и кислорода [66, 67], второй способ представляет собой добавление ангиогенных факторов роста, стимулирующих васкуляризацию тканей [68].

Другой важный фактор — выбор оптимальных биоматериалов для биопечати. Некоторые используемые в этих целях вещества приводят к нежелательным клеточным взаимодействиям и преждевременной дифференцировке стволовых клеток [65]. На данный момент разрабатываются новые полимеры и гидрогели, которые обладают более схожими характеристиками с внеклеточным матриксом и иными компонентами, содержащимися в нативных тканях [69]. Однако у данных материалов также присутствуют такие недостатки, как структурная целостность, которая может страдать при выборе неверной методики биопринтинга [70]. Для решения данной проблемы существует несколько способов, основной из них — комбинирование синтетических материалов, обладающих механической прочностью, с более мягкими материалами, такими как гидрогели, имеющими пролиферативные и цитосовместимые свойства [65, 71].

На данный момент существует несколько коммерчески доступных заменителей кожи, которые можно разделить на несколько подгрупп по типу биоматериала (аллогенные, ксеногенные, аутологичные), а также по наличию клеток (клеточные, бесклеточные). Примерами описанных выше кожных заменителей являются Matriderm, Apligraf, Stratagraft, Dermagraft, Epicel и ряд



Рис. 4. Результаты терапии с использованием дермального заменителя Matriderm: а — повреждение мягких тканей стопы в результате сильного ожога; б — нанесение кожного заменителя Matriderm поверх раны после проведения санации; в — 10 месяцев после имплантации. Эстетический результат и анализ кожных покровов в месте трансплантации оцениваются как хорошие [80]

Fig. 4. The results of therapy using the dermal substitute Matriderm: а — soft tissue injury of the foot as a result of severe burns; б — applying a Matriderm skin substitute over the wound after sanitization; в — 10 months after the operation. The aesthetic result and the analysis of the skin at the site of transplantation are assessed as good [80]

других [72–77]. В России разработка и изучение возможности применения живых эквивалентов кожи начались в конце 1990-х годов, но до сих пор они остаются на этапе развития, их применение ограничено в связи с высокой стоимостью и недостаточной эффективностью [78]. Одним из последних перспективных отечественных исследований является создание комбинированного аллогенного живого эквивалента кожи в лаборатории ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН» с последующей трансплантацией пациентом с врожденным буллезным эпидермолизом [79]. Использование синтетических заменителей кожи на примере пациента 63 лет, получившего ожог и прошедшего лечение дермальным заменителем Matriderm, приведено на рис. 4³. На последней фотографии показан результат спустя 10 месяцев после операции [80].

Помимо исследований, проводимых с целью изучения и создания синтетических заменителей кожи, в последние десятилетия началось внедрение биотехнологий в косметологию, благодаря чему стало возможным уменьшить ущерб, наносимый природе, при производ-

стве необходимых компонентов. Например, вещество сквалан (производный от сквалена) получали в основном из жира печени акул, пока Европейский союз в 2019 г. не запретил ловлю некоторых глубоководных акул с целью получения сквалена, но благодаря биотехнологиям было налажено производство сквалана при помощи ферментации модифицированного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, заместившее большую часть рынка. Иным примером является использование гиалуроновой кислоты, производство которой на сегодняшний день происходит при помощи модифицированных микроорганизмов, заменяя производство гиалуроновой кислоты, полученной из кожи животных [81].

Заключение

Биотехнология является не только перспективным направлением, развиваемым в том числе в интересах медицины, но и, по сути, главной надеждой больных, страдающих заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, а также врачей-дерматовенерологов. ■

Литература/References

1. Pham PV. Medical Biotechnology: Techniques and Applications. In: Omics Technologies and Bio-engineering: Towards Improving Quality of Life. Academic Press; 2018. P. 449–69. doi: 10.1016/B978-0-12-804659-3.00019-1
2. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6
3. Alnasser SM. Review on mechanistic strategy of gene therapy in the treatment of disease. *Gene.* 2021;769:145246. doi: 10.1016/j.gene.2020.145246
4. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2211–2219. doi: 10.1056/nejmoa2206663
5. Dhillon S. Beremagene Geperpavec: First Approval. *Drugs.* 2023;83(12):1131–1135. doi: 10.1007/s40265-023-01921-5
6. Krystal biotech. New Data on B-VEC and Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) Presented at the DEBRA International Conference; 2021.
7. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene laherparepvec (T-VEC): An intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1383. doi: 10.3390/cancers13061383
8. Baum C, Kustikova O, Modlich U, Li Z, Fehse B. Mutagenesis and Oncogenesis by Chromosomal Insertion of Gene Transfer Vectors. *Hum Gene Ther.* 2006;17(3):253–263. doi: 10.1089/hum.2006.17.253
9. Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet.* 2003;4(5):346–358. doi: 10.1038/nrg1066

³ Печатается согласно лицензии CC BY-NC 4.0

10. Bessis N, GarciaCozar FJ, Boissier MC. Immune responses to gene therapy vectors: Influence on vector function and effector mechanisms. *Gene Ther.* 2004;11(Suppl 1):S10–7. doi: 10.1038/sj.gt.3302364
11. Midoux P, Pichon C, Yaouanc JJ, Jaffrès PA. Chemical vectors for gene delivery: A current review on polymers, peptides and lipids containing histidine or imidazole as nucleic acids carriers. *Br J Pharmacol.* 2009;157(2):166–178. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00288.x
12. Wang M, Marepally SK, Vemula PK, Xu C. Inorganic Nanoparticles for Transdermal Drug Delivery and Topical Application. In: *Nanoscience in Dermatology.* Elsevier Inc.; 2016. P. 57–72. doi: 10.1016/B978-0-12-802926-8.00005-7
13. Siu KS, Chen D, Zheng X, Zhang X, Johnston N, Liu Y, et al. Non-covalently functionalized single-walled carbon nanotube for topical siRNA delivery into melanoma. *Biomaterials.* 2014;35(10):3435–3442. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.079
14. Desai PR, Marepally S, Patel AR, Voshavar C, Chaudhuri A, Singh M. Topical delivery of anti-TNF α siRNA and capsaicin via novel lipid-polymer hybrid nanoparticles efficiently inhibits skin inflammation in vivo. *J Control Release.* 2013;170(1):51–63. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.04.021
15. Bracke S, Carretero M, Guerrero-Aspizua S, Desmet E, Illera N, Navarro M, et al. Targeted silencing of DEFB4 in a bioengineered skin-humanized mouse model for psoriasis: Development of siRNA SECosome-based novel therapies. *Exp Dermatol.* 2014;23(3):199–201. doi: 10.1111/exd.12321
16. Kim ST, Lee KM, Park HJ, Jin SE, Ahn WS, Kim CK. Topical delivery of interleukin-13 antisense oligonucleotides with cationic elastic liposome for the treatment of atopic dermatitis. *J Gene Med.* 2009;11(1):26–37. doi: 10.1002/jgm.1268
17. Li J, Li X, Zhang Y, Zhou XK, Yang HS, Chen XC, et al. Gene therapy for psoriasis in the K14-VEGF transgenic mouse model by topical transdermal delivery of interleukin-4 using ultradeformable cationic liposome. *J Gene Med.* 2010;12(6):481–490. doi: 10.1002/jgm.1459
18. Lewandowski KT, Thiede R, Guido N, Daniel WL, Kang R, Guerrero-Zayas MI, et al. Topically Delivered Tumor Necrosis Factor- α -Targeted Gene Regulation for Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(9):2027–2030. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.027
19. Zheng D, Giljohann DA, Chen DL, Massich MD, Wang XQ, Iordanov H, et al. Topical delivery of siRNA-based spherical nucleic acid nanoparticle conjugates for gene regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(30):11975–11980. doi: 10.1073/pnas.1118425109/-DCSupplemental
20. Randeria PS, Seeger MA, Wang XQ, Wilson H, Shipp D, Mirkin CA, et al. siRNA-based spherical nucleic acids reverse impaired wound healing in diabetic mice by ganglioside GM3 synthase knockdown. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(18):5573–5578. doi: 10.1073/pnas.1505951112
21. Yi X, Zhao G, Zhang H, Guan D, Meng R, Zhang Y, et al. MITF-siRNA formulation is a safe and effective therapy for human melasma. *Mol Ther.* 2011;19(2):362–371. doi: 10.1038/mt.2010.263
22. Heydari Z, Peshkova M, Gonen ZB, Coretchi I, Eken A, Yay AH, et al. EVs vs. EVs: MSCs and Tregs as a source of invisible possibilities. *J Mol Med (Berl).* 2023;101(1–2):51–63. doi: 10.1007/s00109-022-02276-2
23. Lo AC, Feldman SR. Polymerase chain reaction: Basic concepts and clinical applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(2):250–260. doi: 10.1016/S0190-9622(94)70025-7
24. Mania-Pramanik J, Donde UM, Maitra A. Use of polymerase chain reaction (PCR) for detection of Chlamydia trachomatis infection in cervical swab samples. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2001;67(5):246–250.
25. 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
26. Shafie MH, Antony Dass M, Ahmad Shaberi HS, Zafarina Z. Screening and confirmation tests for SARS-CoV-2: benefits and drawbacks. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2023;12(1):6. doi: 10.1186/s43088-023-00342-3
27. D'Amico F, Skarmoutsou E, Stivala F. State of the art in antigen retrieval for immunohistochemistry. *J Immunol Methods.* 2009;341(1–2):1–18. doi: 10.1016/j.jim.2008.11.007
28. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An introduction to the performance of immunohistochemistry. *Methods Mol Biol.* 2019;1897:289–298. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25
29. Palit A, Inamadar AC. Immunohistochemistry: Relevance in dermatology. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):629–640. doi: 10.4103/0019-5154.91818
30. Chatterjee D, Bhattacharjee R. Immunohistochemistry in dermatopathology and its relevance in clinical practice. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(4):234–244. doi: 10.4103/idoj.idoj_8_18
31. Esposito R. What are the different detection methods for IHC? *Enzo Life Sciences;* 2019.
32. King AD, Deirawan H, Klein PA, Dasgeb B, Dumur CI, Mehregan DR. Next-generation sequencing in dermatology. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:2128404. doi: 10.3389/fmed.2023.1218404
33. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med.* 2019;16(1):4–10. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055
34. Sarig O, Sprecher E. The Molecular Revolution in Cutaneous Biology: Era of Next-Generation Sequencing. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):e79–e82. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.818
35. Gonzalez D, Fearfield L, Nathan P, Tanière P, Wallace A, Brown E, et al. BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: Recommendations from an expert panel. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):700–707. doi: 10.1111/bjd.12248
36. Todd P, Samarasinghe IR, Pembroke A. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to dapsone therapy. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):217–218. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01168.x
37. Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics.* 2023;15(2):385. doi: 10.3390/pharmaceutics15020385
38. Diasio RB, Offer SM. Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency to Individualize 5-Fluorouracil Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(13):3207. doi: 10.3390/cancers14133207
39. Mitra D, Chopra A, Saraswat N, Mitra B, Talukdar K, Agarwal R. Biologics in Dermatology: Off-Label Indications. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(3):319–327. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_407_18
40. Mpofu S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF- α therapies: They are all the same (aren't they?). *Rheumatology.* 2005;44(3):271–273. doi: 10.1093/rheumatology/keh483
41. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispen T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol.* 2020;11:312. doi: 10.3389/fimmu.2020.00312
42. Hodi FS, Soiffer RJ. Interleukins. In: *Encyclopedia of Cancer.* 2nd ed. Academic Press; 2002. P. 523–35. doi: 10.1016/B0-12-227555-1/00110-6
43. Sehgal VN, Pandhi D, Khurana A. Biologics in dermatology: An integrated review. *Indian J Dermatol.* 2014;59(5):425–441. doi: 10.4103/0019-5154.139859
44. Gonçalves F, Freitas E, Torres T. Selective IL-13 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Drugs Context.* 2021;10:2021-1-7. doi: 10.7573/DIC.2021-1-7
45. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(2):173–192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0
46. Batta S, Khan R, Zaayman M, Limmer A, Kivelevitch D, Menter A. IL-17 and -23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis. *EMJ Allergy & Immunology.* 2023; doi: 10.33590/emjallergyimmunol/10301362
47. Nie T. Spesolimab in generalised pustular psoriasis flares: a profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives.* 2023;39:404–412. doi: 10.1007/s40267-023-01034-9
48. Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний. *Медицинский совет.* 2019;15:38–49. [Kurbacheva OM, Galitskaya MA. The place of Omalizumab in the treatment

- of allergic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;15:38–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701x-2019-15-38-49
49. Kara RO, Dikicier BS, Yaldiz M, Koku B, Çosansu NC, Solak B. Omalizumab treatment for chronic spontaneous urticaria: data from Turkey. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(4):704–707. doi: 10.5114/ada.2021.109081
50. Khandelwal K, Jajoo V, Bajpai K, Madke B, Prasad R, Wanjari MB, et al. Rituximab in Pemphigus Vulgaris: A Review of Monoclonal Antibody Therapy in Dermatology. *Cureus*. 2023;15(6):e40734. doi: 10.7759/cureus.40734
51. Кубанов А.А., Абрамова Т.В. Современные методы терапии истинной акалолитической пузырчатки. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;90(4):19–27. [Kubanov AA, Abramova TV. Current methods of treatment of true acantholytic pemphigus. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;90(4):19–27. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-4-19-27
52. Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):620–625. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06651.x
53. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: Ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2010;25(6):601–613. doi: 10.1089/cbr.2010.0865
54. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2777–89. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310
55. Sengupta A. Biological drugs: challenges to access. *Penang: Third World Network*; 2018. P. 20–5.
56. Soliman M, Oredein O, Dass CR. Update on Safety and Efficacy of HPV Vaccines: Focus on Gardasil. *Int J Mol Cell Med*. 2021;10(2):101–113. doi: 10.22088/IJCMC.BUMS.10.2.101
57. Heineman TC, Cunningham A, Levin M. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Curr Opin Immunol*. 2019;59:42–48. doi: 10.1016/J.COI.2019.02.009
58. Carvalho T. Personalized anti-cancer vaccine combining mRNA and immunotherapy tested in melanoma trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2379–2380. doi: 10.1038/d41591-023-00072-0
59. Chocarro-Wrona C, López-Ruiz E, Perán M, Gálvez-Martín P, Marchal JA. Therapeutic strategies for skin regeneration based on biomedical substitutes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):484–496. doi: 10.1111/jdv.15391
60. Cai R, Gimenez-Camino N, Xiao M, Bi S, Divito KA. Technological advances in three-dimensional skin tissue engineering. *Reviews on Advanced Materials Science*. 2023;62(1):20220289. doi: 10.1515/rams-2022-0289
61. Reijnders CMA, Van Lier A, Roffel S, Kramer D, Scheper RJ, Gibbs S. Development of a Full-Thickness Human Skin Equivalent in Vitro Model Derived from TERT-Immortalized Keratinocytes and Fibroblasts. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(17–18):2448–2459. doi: 10.1089/ten.tea.2015.0139
62. Vidal Yucha SE, Tamamoto KA, Nguyen H, Cairns DM, Kaplan DL. Human Skin Equivalents Demonstrate Need for Neuro-Immuno-Cutaneous System. *Adv Biosyst*. 2019;3(1):e1800283. doi: 10.1002/adbi.201800283
63. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):92–98. doi: 10.1111/exd.12832
64. Ковылин Р.С., Алейник Д.А., Федюшкин И.Л. Современные пористые полимерные импланты: получение, свойства, применение. Высокомолекулярные соединения (серия С). 2021;63(1):33–53. [Kovylin RS, Aleinik DA, Fedyushkin IL. Modern porous polymer implants: preparation, application, properties. High molecular weight compounds. 2021;63(1):33–53. (In Russ.)] doi: 10.31857/s2308114721010039
65. Bishop ES, Mostafa S, Pakvasa M, Luu HH, Lee MJ, Wolf JM, et al. 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends. *Genes Dis*. 2017;4(4):185–195. doi: 10.1016/J.GENDIS.2017.10.002
66. Bertassoni LE, Cecconi M, Manoharan V, Nikkiah M, Hjortnaes J, Cristino AL, et al. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs. *Lab Chip*. 2014;14(13):2202–2211. doi: 10.1039/c4lc00030g
67. Kang HW, Lee SJ, Ko IK, Kengla C, Yoo JJ, Atala A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol*. 2016;34(3):312–319. doi: 10.1038/nbt.3413
68. Poldervaart MT, Gremmels H, Van Deventer K, Fledderus JO, Öner FC, Verhaar MC, et al. Prolonged presence of VEGF promotes vascularization in 3D bioprinted scaffolds with defined architecture. *J Control Release*. 2014;184(1):58–66. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.007
69. Rice JJ, Martino MM, De Laporte L, Tortelli F, Briquez PS, Hubbell JA. Engineering the Regenerative Microenvironment with Biomaterials. *Adv Healthc Mater*. 2013;2(1):57–71. doi: 10.1002/adhm.201200197
70. Hinton TJ, Jallerat Q, Palchesko RN, Park JH, Grodzicki MS, Shue HJ, et al. Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels. *Sci Adv*. 2015;1(9):e1500758. doi: 10.1126/sciadv.1500758
71. Murphy SV, De Coppi P, Atala A. Opportunities and challenges of translational 3D bioprinting. *Nat Biomed Eng*. 2020;4(4):370–380. doi: 10.1038/s41551-019-0471-7
72. Nathoo R, Howe N, Cohen G. Skin Substitutes An Overview of the Key Players in Wound Management. *Skin substitutes: an overview of the key players in wound management*. 2014;7(10):44–48.
73. Cervelli V, Brinci L, Spallone D, Tati E, Palla L, Lucarini L, et al. The use of MatriDerm® and skin grafting in post-traumatic wounds. *Int Wound J*. 2011;8(4):400–405. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00806.x
74. Zaulyanov L, Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf®) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clin Interv Aging*. 2007;2(1):93–98. doi: 10.2147/ciaa.2007.2.1.93
75. Gibson ALF, Holmes JH, Shupp JW, Smith D, Joe V, Carson J, et al. A phase 3, open-label, controlled, randomized, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of StrataGraft® construct in patients with deep partial-thickness thermal burns. *Burns*. 2021;47(5):1024–1037. doi: 10.1016/j.burns.2021.04.021
76. Hart CE, Loewen-Rodriguez A, Lessem J. Dermagraft: Use in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(3):138–141. doi: 10.1089/wound.2011.0282
77. Ehrenreich M, Ruzczak Z. Update on Tissue-Engineered Biological Dressings. *Tissue Eng*. 2006;12(9):2407–2424. doi: 10.1089/ten.2006.12.2407
78. Мелешина А.В., Быстрова А.В., Роговая О.С., Вороте- ляк Е.А., Васильев А.В., Загайнова Е.В. Тканеинженерные кон- структы кожи и использование стволовых клеток для создания кож- ных эквивалентов (обзор). *СТМ*. 2017;9(1):198–218. [Meleshina AV, Bystrova AS, Rogovaya OS, Vorotelyak EA, Vasiliev AV, Zagaynova EV. Tissue-engineered skin constructs and application of stem cells for creation of skin equivalents (Review). *Sovremennyye Tehnologii v Medicine*. 2017;9(1):198–218. (In Russ.)] doi: 10.17691/stm2017.9.1.24
79. Карамова А.Э., Кубанов А.А., Вороте- ляк Е.А., Роговая О.С., Чикин В.В., Нефедова М.А., и др. Эффективность живого эк- вивалента кожи в терапии врожденного буллезного эпидермо- лиза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(6):29–36. [Karamova AE, Kubanov AA, Vorotelyak EA, Rogovaya OS, Chikin VV, Nefedova MA, et al. Efficacy of human living skin equivalent in the treatment of inherited epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(6):29–36. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16249
80. Min JH, Yun IS, Lew DH, Roh TS, Lee WJ. The use of MatriDerm and autologous skin graft in the treatment of full thickness skin defects. *Arch Plast Surg*. 2014;41(4):330–336. doi: 10.5999/aps.2014.41.4.330
81. Waltz E. Cosmetics: when biotech is better than nature. *Nat Biotechnol*. 2022;40(5):626–628. doi: 10.1038/s41587-022-01318-x

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста — А.В. Власова, М.А. Мартынова; редактирование — А.А. Мартынов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study, collection and processing of material, text writing — Anna V. Vlasova, Maria A. Martynova; editing — Andrey A. Martynov.

Информация об авторах

***Власова Анна Васильевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avvla@mail.ru

Мартынов Андрей Александрович — д.м.н., профессор; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

Мартынова Мария Андреевна — студентка; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5377-1739>; e-mail: manmartyn@gmail.com

Information about the authors

***Anna V. Vlasova** — MD, PhD; address: 8 bldg 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avvla@mail.ru

Andrey A. Martynov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

Maria A. Martynova — Student; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5377-1739>; e-mail: manmartyn@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 26.02.2024

Принята к публикации: 12.07.2024

Опубликована онлайн: 05.08.2024

Submitted: 26.02.2024

Accepted: 12.07.2024

Published online: 05.08.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16778>

Клинико-лабораторные критерии для дифференциальной диагностики андрогенной и постковидной алопеции у женщин

© Кондрахина И.Н.¹, Кондрахин А.А.², Никоноров А.А.^{1*}, Никонорова Е.Р.^{1,3}, Дерябин Д.Г.¹, Кубанов А.А.¹

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

² Российский университет медицины, Москва, Россия

³ Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Россия

Обоснование. Наиболее частой формой патологической утраты волос является андрогенная алопеция (АГА), возникающая на фоне гормональных и микронутриентных нарушений.

При COVID-19 резко возросло количество пациенток с осложнением в виде постковидной алопеции (ПКА), зачастую при отсутствии других симптомов COVID-19.

Цель исследования. Поиск объективных критериев дифференциальной диагностики АГА и ПКА у женщин, основанных на трихологических и лабораторных показателях.

Методы. Критерии формирования групп: АГА — повышенный уровень дигидротестостерона, наличие клинических признаков АГА; ПКА — ранее подтвержденный РТ-ПЦР диагноз COVID-19, наличие признаков алопеции. Характеристика волосяного покрова проводилась на основе данных трихограмм и фототрихограмм. В сыворотке крови пациенток определялись дигидротестостерон, витамины В₉, В₁₂, D и E, а также Ca, Fe, Mg, Se, Cu, Zn. Для определения критериев дифференцирования АГА и ПКА был применен алгоритм CART с формированием древовидной иерархической структуры.

Результаты. Анализ трихограмм и фототрихограмм показал, что если при АГА изменяется соотношение телоген/анаген в андрогензависимой (теменной) зоне, то при ПКА — в теменной и затылочной. Парадоксальным результатом стало отсутствие различий в уровне дигидротестостерона между группами АГА и ПКА. Выявлено снижение Cu (на 46,4%; $p = 0,006$) и повышение Se (на 24,7%; $p = 0,003$) при ПКА в сравнении с АГА. Алгоритм CART позволил с 96%-й вероятностью разделить случаи АГА и ПКА с помощью таких дифференцирующих критериев, как доля волос в фазе телогена в теменной зоне скальпа ($< 17\%$ — АГА; $\geq 17\%$ — ПКА) и уровень микроэлемента Se в плазме крови (< 107 мкг/л — АГА; ≥ 107 мкг/л — ПКА).

Заключение. Представлены объективные критерии дифференциальной диагностики АГА и ПКА в виде доли волос в фазе телогена в теменной зоне скальпа и уровня Se в плазме крови.

Ключевые слова: андрогенная алопеция у женщин; алопеция после перенесенного COVID-19; трихограмма; дигидротестостерон; витамины; микроэлементы

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

Источник финансирования: исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Кондрахина И.Н., Кондрахин А.А., Никоноров А.А., Никонорова Е.Р., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Клинико-лабораторные критерии для дифференциальной диагностики андрогенной и постковидной алопеции у женщин. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):42–50. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16778>



<https://doi.org/10.25208/vdv16778>

Clinical signs and laboratory tests for the differential diagnosis of androgenic and post-COVID-19 alopecia in women

© Irina N. Kondrakhina¹, Alexey A. Kondrakhin², Alexandr A. Nikonorov^{1*}, Eugenia R. Nikonorova^{1,3}, Dmitry G. Deryabin¹, Alexey A. Kubanov¹

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

² Moscow State University of Medicine, Moscow, Russia

³ All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

Background. The most common type of pathological hair loss in women is androgenetic alopecia (AGA), arises due to hormonal and micronutrient imbalances. During the COVID-19 epidemic, there has been an increase in the number of female patients with alopecia as a complication, with some individuals experiencing alopecia the sole indication of asymptomatic COVID-19.

Aims. The search for objective criteria for the differential diagnosis of AGA and post-COVID alopecia in women based on trichological and laboratory markers.

Methods. The including criteria for AGA were elevated dihydrotestosterone (DHT) levels, for the post-COVID alopecia — a diagnosis of COVID-19 using RT-PCR and the presence of alopecia symptoms for both conditions. Quantitative characteristics of hairs were analyzed based on trichogram and phototrichogram. Levels of DHT, vitamins B₉, B₁₂, D, E, Ca, Fe, Mg, Se, Cu, and Zn were evaluated in serum. CART algorithm (Classification and Regression Trees) was applied to determine criteria to differentiate between patients with androgenetic and post-COVID alopecia.

Results. Analysis revealed the change in telogen/anagen ratio in the androgen-dependent zone in AGA, and in androgen-dependent (parietal) area in post-COVID. Notably, patients with post-COVID alopecia exhibited elevated DHT levels compared to reference, with no significant difference in comparison to AGA. There was a significant 46.4% reduction in Cu content ($p = 0.006$) alongside an 24.7% increase in Se levels ($p = 0.003$) in post-COVID alopecia.

Conclusion. The percent of telogen hair and serum Se level as the objective criteria for the differential diagnosis of AGA and post-COVID alopecia in women are presented.

Keywords: female androgenic alopecia; post-COVID-19 alopecia; trichogram; dihydrotestosterone; vitamins; trace elements

Conflict of interest: the authors have confirmed that there are no conflicts of interest to disclose.

Funding source: the research and publication of the article was carried out at the personal expense of the team of author.

For citation: Kondrakhina IN, Kondrakhin AA, Nikonorov AA, Nikonorova ER, Deryabin DG, Kubanov AA. Clinical signs and laboratory tests for the differential diagnosis of androgenic and post-COVID-19 alopecia in women. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(4):42–50. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16778>



Обоснование

Алопеция у женщин занимает значительное место в работе косметологических клиник. Выпадение волос по женскому типу, или женская андрогенная алопеция (АГА), является основной и наиболее распространенной причиной выпадения волос у взрослых женщин [1, 2], которое может оказывать значительное психологическое воздействие, приводить к тревоге и депрессии. По этой причине очень важна ранняя диагностика, чтобы остановить прогрессирование заболевания, особенно с трансформацией его в рубцовую алопецию [3]. Показана значимость комплекса гормональных и микронутриентных нарушений в патогенезе АГА [4], что позволяет эффективно осуществлять ее лечение. В последние годы в клинической практике резко возросло количество пациентов с патологической утратой волос после перенесенного заболевания COVID-19 [5]. Следует отметить, что зачастую патологическая утрата волос является единственным объективным признаком бессимптомного протекания COVID-19, проявляющимся через 2–3 месяца после окончания инфекционного процесса [6, 7]. При этом отсутствие клинических признаков заболевания наблюдается более чем у 75% всех инфицированных SARS-CoV-2 [6]. Все больше данных указывает на то, что волосные фолликулы являются мишенью для SARS-CoV-2, а выпадение волос — характерным проявлением COVID-19. При этом в большинстве случаев (82,8%) данное проявление COVID-19 наблюдается у женщин [8]. Показана роль андрогенов [9], дефицита/дисбаланса микроэлементов в патогенезе и развитии заболевания COVID-19 [10], но до настоящего времени не понятен вклад этих факторов в формирование постковидной алопеции (ПКА), что, безусловно, затрудняет как диагностику, так и последующую терапию данного состояния. В связи с этим **целью исследования** явился поиск научно обоснованных критериев для дифференциальной диагностики АГА и ПКА у женщин, основанных на информативных клинических и лабораторных показателях.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое обсервационное неконтролируемое проспективное клиническое исследование роли трихологических параметров и наиболее значимых для роста волос показателей — дигидротестостерона (ДТС), витаминов B_9 (фолиевая кислота), B_{12} , D (в форме 25(OH) D_3) и E, а также кальция (Ca), железа (Fe), магния (Mg), селена (Se), меди (Cu) и цинка (Zn) в крови в дифференциальной диагностике АГА и ПКА у женщин.

Критерии соответствия

В исследовании приняли участие пациенты, самостоятельно обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (ГНЦДК) Минздрава России с жалобами на потерю волос.

Критериями формирования группы ПКА было наличие ранее подтвержденного диагноза COVID-19 с помощью РТ-ПЦР теста на SARS-CoV-2-позитивность и наличие признаков алопеции. Критериями формирования группы АГА были: 1) наблюдение в период до эпидемии

COVID-19 (до февраля 2020 г.); 2) повышенный уровень ДТС и наличие признаков алопеции, соответствующих диагнозу ранних стадий АГА.

Критериями не включения являлись случаи утраты волос как осложнения другого (основного) заболевания, а также прием витаминно-минеральных комплексов в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Условия проведения

Клиническое и инструментальное обследование пациентов с АГА и ПКА выполнено в консультативно-диагностическом центре ГНЦДК Минздрава России. Определение содержания ДТС, микроэлементов и витаминов в сыворотке крови — в лабораторном центре того же медицинского учреждения и в лаборатории ООО «Микронутриенты» (г. Москва).

Продолжительность исследования

Все клинические и лабораторные исследования выполнены в период с января 2018 по декабрь 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Трихографический анализ. Оценка количественных характеристик волосного покрова проводилась на основе данных трихограммы и фототрихограммы, выполненных с использованием микрокамеры AramoSG (Aram HUVIS Co. Ltd., Республика Корея), с последующей обработкой полученных изображений профессиональной компьютерной диагностической программой Trichoscience PRO v. 1.4 (Россия). При помощи объектива $\times 60$ на участках $0,1 \pm 0,004$ см² определялось количество волос в андрогензависимой (теменной) и андрогеннезависимой (затылочной) зонах. Измерение диаметра стержней волос проводилось с помощью объектива $\times 200$. Перед проведением фототрихограммы выполнялось подбрасывание волос на длину 0,2–0,3 мм на участках площадью 8–10 мм² в теменной и затылочной зонах, после чего через 48 ч на них наносился красящий состав IgoraBonacrom черного цвета (Schwartzkopf, Германия). После 10-минутной экспозиции краситель смывался спиртосодержащим средством, а окрашенные участки анализировались с помощью объектива $\times 60$. Подсчет количества волос на 1 см² осуществлялся автоматически.

Анализ гормонов, витаминов и микроэлементов. Образцы крови были взяты из локтевой вены в отдельные пробирки для анализа гормонов, витаминов, макро- и микроэлементов. Образцы сыворотки получали центрифугированием при 1600 г в течение 10 мин.

Определение уровня ДТС в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа при помощи микропланшетного фотометра Multiscan Ascent (Thermo Scientific, США) с использованием наборов реагентов производства DRG Instruments GmbH (Германия). Для определения концентраций витаминов B_{12} , B_9 (фолиевая кислота), D (в форме 25(OH) D_3) и E использованы методы иммуноферментного и иммунолюминесцентного анализа, а также высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на EVOQTQMS (Bruker Daltonics GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Оценку уровней кальция (Ca), железа (Fe), магния (Mg), селена (Se), меди (Cu) и цинка (Zn) в образцах сыворотки крови проводили с помощью масс-спектрометрии

с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS) на спектрометре NexION300D (Perkin Elmer Inc., Шелтон, Коннектикут, США). Калибровку системы ICP-MS проводили с использованием 0,5; 5; 10 и 50 мкг/л растворов исследуемых элементов, приготовленных из имеющегося в продаже набора универсальных стандартов сбора данных (Perkin Elmer Inc.). В качестве референсных значений применялись национальные нормативы с учетом пола, возраста и региона проживания.

Этическая экспертиза

Все лица, включенные в исследование, предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с правилами Декларации Хельсинки 1975 г. (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>), пересмотр 2013 г., протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦДК Минздрава России (протоколы № 7 от 31 октября 2017 г. и № 5 от 30 марта 2022 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проводился при помощи

RStudio (версия 2022.12.0+353) и языка программирования R. Оценка распределения данных проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилкса. Данные представлены в виде медианы (25–75-й перцентили). Сравнение групп проводилось при помощи критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Для оценки факторов, позволяющих классифицировать пациентов с АГА и ПКА в данной выборке, был применен алгоритм CART (Classification and Regression Trees), основанный на рекурсивном разбиении имеющихся данных с отбором информативных предикторов и формированием древовидной иерархической структуры.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Средний возраст принявших участие в исследовании женщин составил 36 (26–40) лет в группе АГА и 35 (25–40) лет — группе COVID-19 ($p = 0,8$). Количество времени, прошедшее с момента перенесенного COVID-19 до обращения с жалобами на выпадение волос, составило 7 (4–12) месяцев.

Фототрихограммы пациентов с АГА и ПКА представлены на рис. 1.

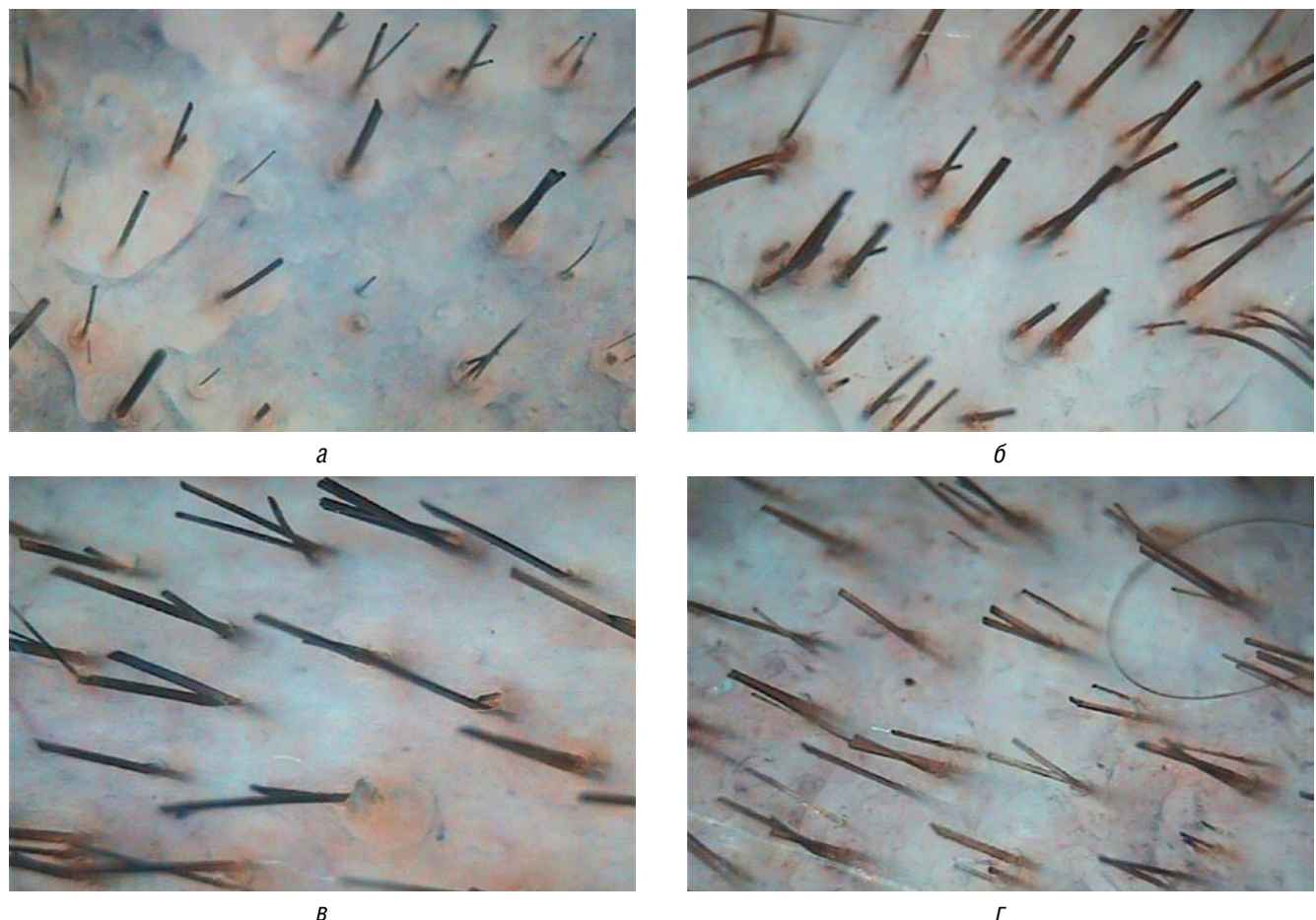


Рис. 1. Фототрихограммы пациентов с постковидной и андрогенной алопецией. Теменная зона: а — АГА; б — ПКА; затылочная зона: в — АГА; г — ПКА
 Примечание. АГА — андрогенная алопеция; ПКА — постковидная алопеция.
 Fig. 1. Phototrichograms of patients with post-COVID and androgenetic alopecia. Parietal zone: а — AGA; б — post-COVID; occipital zone: в — AGA; г — post-COVID
 Note. AGA — androgenetic alopecia; post-COVID — post-COVID alopecia.

Основные результаты исследования

Как видно из данных, представленных в табл. 1, при АГА и ПКА практически все трихологические показатели статистически значимо отличались от референсных значений, за исключением количества волос в фазе телогена и анагена в затылочной зоне у пациенток с АГА. Следует отметить, что алопеция, вызванная COVID-19, характеризовалась более выраженным снижением плотности волос как в теменной (на 18,6%; $p < 0,001$), так и затылочной (на 13,3%; $p < 0,001$) зонах по сравнению с АГА. При этом диаметр волос в теменной и затылочной зонах в исследованных группах не различался. Важно отметить существенно большее количество волосяных фолликулов, находящихся в фазе телогена (на 75% в теменной ($p < 0,001$) и в 2,57 раза в затылочной ($p < 0,001$) зонах) и более низкое количество волосяных фолликулов, находящихся в фазе анагена (на 9,2% в теменной ($p < 0,001$) и на 9,8% в затылочной ($p < 0,001$) зонах) у пациенток с ПКА, что позволяет охарактеризовать ее как телогеновую.

Анализ данных, представленных в табл. 2, не выявил различий между группами как в ДТС, так и в уровне исследованных витаминов, а также Fe, Ca, Mg и Zn. При этом уровень ДТС достоверно превышал референсные значения как в группе АГА ($p = 0,006$), так и в группе ПКА ($p = 0,048$).

Наблюдалось статистически значимое различие между группами по содержанию Cu и Se в сыворотке крови: уровень Cu в группе ПКА был на 46,4% ($p = 0,006$) ниже, чем в группе АГА, а уровень Se, наоборот, — на 24,7% выше ($p = 0,003$). Более того, если в группе АГА сывороточный уровень Cu и Se находился в пределах референсных значений для данной категории лиц, то в группе ПКА медианные значения уровня Cu были ниже нижней границы референсных значений (12,6–24,4 $\mu\text{mol/L}$) ($p = 0,019$), а медианные значения Se

превышали верхнюю границу референсных значений (70–120 $\mu\text{g/L}$), однако данные различия были недостоверны ($p = 0,457$). Следует отметить, что данный феномен (уровень Se $> 120\mu\text{g/L}$) был характерен для 20 (59%) из 34 обследованных женщин.

Важно, что в группе АГА корреляционный анализ показал положительную взаимосвязь уровня ДТС со средним диаметром волос в теменной ($r = 0,358$; $p = 0,040$) и затылочной ($r = 0,346$; $p = 0,048$) зонах, а в группе ПКА эта взаимосвязь была отрицательной и только со средним диаметром волос в затылочной зоне ($r = -0,358$; $p = 0,037$). Также в группе ПКА была выявлена отрицательная связь уровня ДТС с уровнем Cu ($r = -0,576$; $p < 0,001$).

Таким образом, можно констатировать, что между АГА и ПКА существует ряд различий в клинических признаках и лабораторных показателях. При этом ни один из них не показал значимость в качестве одиночного объективного дифференцирующего критерия этих двух состояний. В связи с этим на заключительном этапе анализа взаимосвязи трихологических показателей с содержанием ДТС, витаминов, макро- и микроэлементов в сыворотке крови с помощью алгоритма CART был проведен поиск информативных предикторов, позволяющих классифицировать пациенток с АГА и ПКА в данной выборке (рис. 2). Проведенный анализ показал, что с вероятностью 96% ПКА обнаруживалась у пациенток, у которых доля волос в фазе телогена в теменной области была $\geq 17\%$, а уровень Se в крови был $\geq 107 \mu\text{g/L}$, — данному правилу следовали 36% пациенток. Если же доля волос в фазе телогена в теменной области была $\geq 17\%$, а уровень Se плазмы крови $< 107 \mu\text{g/L}$, то с вероятностью 47% пациентка принадлежала группе АГА (22% пациенток следовали этому правилу). Наконец, если доля волос в фазе телогена в теменной области была $< 17\%$, то с вероятностью 14%

Таблица 1. Сравнительная характеристика трихограмм у пациенток с андрогенной и постковидной алопецией
Table 1. Comparative analysis of the trichograms of patients with androgenetic and post-COVID alopecia

Характеристика	Референсные значения	АГА (n = 33)	ПКА (n = 34)
Плотность волос, на 1 см ² : в теменной зоне	250–300	210 (192–222) [°]	171 (165–191) ^{*°}
в затылочной зоне	250–300	218 (192–234) [°]	189 (176–202) ^{*°}
Средний диаметр волос, мкм: в теменной зоне	≥ 54	40 (35–45) [°]	41 (39–44) [°]
в затылочной зоне	≥ 54	42 (35–50) [°]	42 (39–46) [°]
Доля волос в фазе телогена, %: в теменной зоне	10	12 (7–17) [°]	21 (19–25) ^{*°}
в затылочной зоне	10	7 (5–14)	18 (15–19) ^{*°}
Доля волос в фазе анагена, %: в теменной зоне	90	87 (80–92) [°]	79 (75–81) ^{*°}
в затылочной зоне	90	92 (86–94)	83 (81–85) ^{*°}

* Достоверные различия по сравнению с группой АГА, $p < 0,05$.
[°] Достоверные различия по сравнению с референсным значением, $p < 0,05$.
 * Differences were significant in comparison to AGA group, $p < 0.05$.
[°] Differences were significant in comparison to reference values, $p < 0.05$.

Примечание. АГА — андрогенная алопеция; ПКА — постковидная алопеция.
Note. AGA — androgenetic alopecia; post-COVID — post-COVID alopecia.

Таблица 2. Показатели содержания дигидротестостерона, витаминов, макро- и микроэлементов в сыворотке крови пациенток с постковидной и андрогенной алопецией
 Table 2. The levels of dihydrotestosterone, macronutrients and trace elements in serum of patients with androgenetic and post-COVID alopecia

Показатель	Референсные значения	АГА (n = 33)	ПКА (n = 34)
Дигидротестостерон, pg/mL	27–273	300 (234–401) [°]	300 (236–348) [°]
Vit B ₁₂ , pg/mL	191–982	568 (441–698)	569 (275–693)
Vit B ₉ (Folic acid), pg/mL	3,0–19,9	11,0 (7,5–14,0)	9,0 (2,5–10,8)
Vit D, ng/mL	30–100	25 (10–48)	29 (13–41)
Vit E, µg/mL	5–18	9,0 (7,0–11,0)	10,5 (8,0–12,0)
Fe, µmol/L	9–30,4	10,7 (7,0–17,5)	7,0 (6,0–10,5)
Ca, mmol/L	2,15–2,6	2,36 (2,30–2,47)	2,39 (2,30–2,45)
Mg, mmol/L	0,77–1,03	0,86 (0,65–0,94)	0,87 (0,65–0,90)
Cu, µmol/L	12,6–24,4	14,0 (10,0–17,0)	7,5 (6,0–15,9) ^{*°}
Zn, µmol/L	10,7–18,4	12,6 (9,0–15,6)	13,8 (9,0–16,0)
Se, µg/L	70–120	97 (84–113)	121 (106–135) [*]

* Достоверные различия по сравнению с группой АГА, $p < 0,05$.
[°] Достоверные различия по сравнению с референсным значением, $p < 0,05$.
^{*} Differences were significant in comparison to AGA group, $p < 0.05$.
[°] Differences were significant in comparison to reference values, $p < 0.05$.

Примечание. АГА — андрогенная алопеция; ПКА — постковидная алопеция.
 Note. AGA — androgenetic alopecia; post-COVID — post-COVID alopecia.

пациентка принадлежала группе АГА (42% пациенток следовали этому правилу).

Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало интересный факт сопоставимости уровня ДТС в крови женщин с ПКА и АГА. Более того, несмотря на то что повышенные уровни ДТС в крови у женщин встречаются редко [11], у большинства лиц, обратившихся по по-

воду трихологических проблем после перенесенного COVID-19, наблюдалось значительное превышение референсных значений ДТС, характерных для здоровых женщин [12]. Данный феномен может быть следствием повышенной восприимчивости именно данной категории лиц к инфицированию SARS-CoV-2 вследствие роли андрогенов в патогенезе COVID-19, прежде всего за счет гормональной регуляции экспрессии мембранного Zn-содержащего белка — ангиотензин-

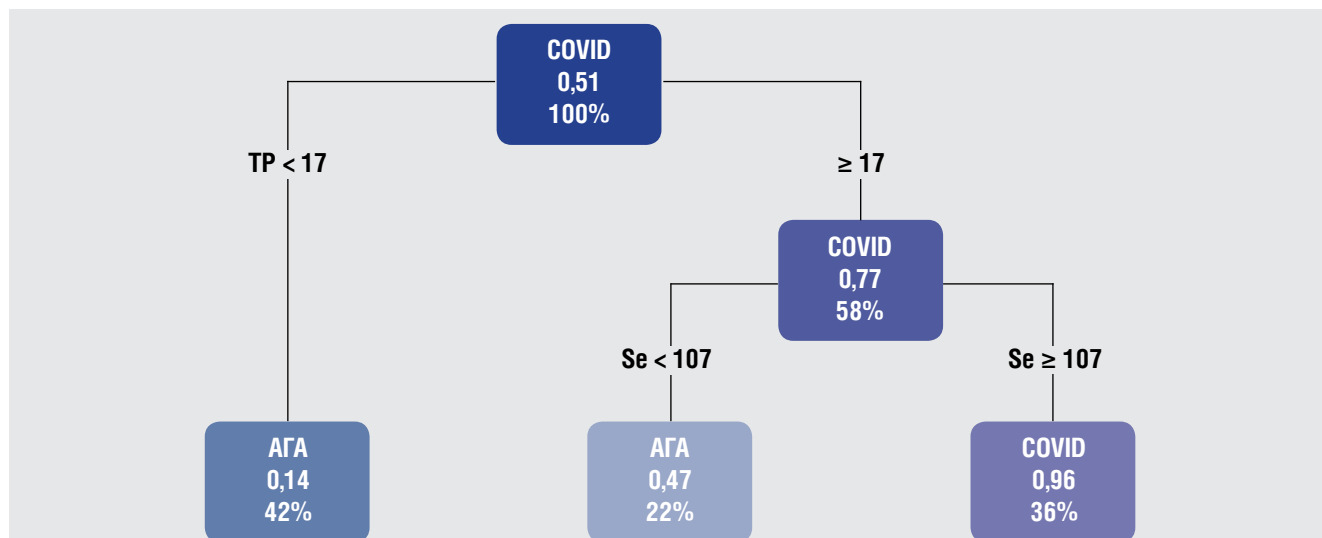


Рис. 2. Информативные показатели, выявленные с помощью алгоритма CART и позволяющие классифицировать алопецию на андрогенную или постковидную
 Примечание. TP (Telogen parietal) — количество волос в фазе телогена в париетальной зоне, %; Se — содержание селена, µg/L; COVID — постковидная алопеция; АГА — андрогенная алопеция.
 Fig. 2. Key indicators identified using the CART algorithm to classify alopecia as androgenic or post-COVID
 Note. TP (telogen parietal) — the number of hairs in the telogen phase in the parietal zone, %; Se — selenium content, µg/L; COVID — post-COVID alopecia; AGA — androgenic alopecia.

превращающего фермента 2 (АПФ2) [13] и сериновой трансмембранной протеазы 2 (СТМП2) [9, 14], играющих ключевую роль в проникновении вируса в клетку. Кроме того, половые гормоны имеют важное значение в модуляции врожденной и адаптивной иммунной системы [15], что также повышает вероятность инфицирования SARS-CoV-2 у женщин с повышенным уровнем ДТС.

Не понятны механизмы формирования показанного в данном исследовании повышенного уровня Se и пониженного уровня Си в крови женщин после перенесенного COVID-19. Известно о разнонаправленности регуляции содержания Se и Си при воспалительных состояниях [16], а также о негативном влиянии Си на экспрессию и активность селенопротеидов [17]. Безусловно, в условиях снижения уровня Си в крови вполне вероятно формирование ситуации, способствующей индукции синтеза селенопротеидов и соответствующему повышению уровня Se в крови, что и наблюдается в нашем исследовании в группе ПКА. Данное предположение может объяснить и тот факт, что у всех женщин, обратившихся в ГНЦДК МЗ России по поводу трихологических проблем после перенесенной инфекции COVID-19, заболевание протекало либо бессимптомно, либо в легкой форме, поскольку показана зависимость тяжести COVID-19 от исходного уровня Se [18, 19], в том числе и в связи с известной важной ролью Se в функционировании иммунной системы и в его непосредственным противовирусным действием [20–22]. При этом мы не знаем, было ли снижение уровня Си в группе ПКА первичным вследствие нарушения функции высокоаффинных транспортеров меди Ctr1 и Ctr2 и/или алиментарных факторов, что и привело к алопеции как постковидному осложнению [23, 24], либо оно было вызвано инфекционным процессом, в том числе и за счет прямого действия на транспорт Си в организм,

что и привело к выпадению волос, поскольку роль Си в развитии алопеции общеизвестна [25–27].

Показанные в данном исследовании отличия корреляционных зависимостей трихологических показателей в группах ПКА и АГА от ДТС и ряда микронутриентов свидетельствуют о существенном различии механизмов формирования данных состояний. При этом с учетом данных алгоритма CART, который позволил дифференцировать пациенток ПКА и АГА в данной выборке, сывороточный уровень Se может быть использован в дополнение к трихологическим показателям для дифференциальной диагностики. Однако данное положение требует подтверждения на большей выборке пациенток. Необходимо также учитывать нежелательность использования данной группой пациенток препаратов, содержащих Se, поскольку показано, что даже незначительное повышение уровня Se в крови сопровождается негативными последствиями в отношении роста волос [4]. С другой стороны, в случае выявления гипокупрумии необходимо подумать о целенаправленной, осторожной коррекции данного состояния.

Заключение

Проведенное исследование впервые представляет объективные критерии для дифференциальной диагностики АГА и ПКА у женщин. Полученные данные указывают на вовлечение в процесс патологической утраты волос после перенесенного COVID-19 как андрогензависимой (теменной), так и андрогеннезависимой (затылочной) зон скальпа, что регистрируется на фоне дисбаланса микроэлементов — Си (понижение) и Se (повышение). Разработанный на данной основе алгоритм позволяет с 96%-й вероятностью дифференцировать сравниваемые варианты патологической утраты волос и формирует основу для патогенетически обоснованной консервативной терапии. ■

Литература/References

- Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):529–543. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153370
- Aukerman EL, Jafferany M. The psychological consequences of androgenetic alopecia: A systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(1):89–95. doi: 10.1111/jocd.14983
- Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):69–84. doi: 10.1007/s40257-019-00479-x
- Kondrakhina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, Gatiatulina ER, Nikonov AA, Deryabin DG, et al. A Cross-sectional Study of Plasma Trace Elements and Vitamins Content in Androgenetic Alopecia in Men. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(9):3232–3241. doi: 10.1007/s12011-020-02468-2
- Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAAD Int.* 2022;7:67–77. doi: 10.1016/j.jdin.2022.02.006
- Guan WJ., Zheng-yi Ni, Yu Hu, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristic of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Day M. COVID-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *BMJ.* 2020;369:m1375. doi: 10.1136/bmj.m1375
- Czech T, Sugihara S, Nishimura Y. Characteristics of hair loss after COVID-19: A systematic scoping review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(9):3655–3662. doi: 10.1111/jocd.15218
- Veskovic D, Ros T, Icin T, Stepanovic K, Janjic N, Kuljancic D, et al. Association of androgenetic alopecia with a more severe form of COVID-19 infection. *Ir J Med Sci.* 2023;192(1):187–192. doi: 10.1007/s11845-022-02981-4
- Gorji A, Ghadiri MK. Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Nutrition.* 2021;82:111047. doi: 10.1016/j.nut.2020.111047
- Lookingbill DP, Horton R, Demers LM, Marks JG Jr, Santen RJ. Tissue production of androgens in women with acne. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12(3):481–487. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70067-9
- Shiraishi S, Lee PWN, Leung A, Goh VH, Swerdloff RS, Wang C. Simultaneous Measurement of Serum Testosterone and Dihydrotestosterone by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem.* 2008;54(11):1855–1863. doi: 10.1373/clinchem.2008.103846
- Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard Á, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of hospitalized COVID-19: the “Gabrin sign”. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680–682. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.079

14. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):308–309. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032
15. Strobe JD, Chau CH, Figg WD. Are sex discordant outcomes in COVID-19 related to sex hormones? *Semin Oncol.* 2020;47(5):335–340. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.06.002
16. Sun Q, Hackler J, Hackler J, Gluschke H, Muric A, Simmons S, et al. Selenium and copper as biomarkers for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Nutrients.* 2020;12(6):1894. doi: 10.3390/nu12061894
17. Schwarz M, Lossow K, Schirl K, Hackler J, Renko K, Kopp JF, et al. Copper interferes with selenoprotein synthesis and activity. *Redox Biol.* 2020;37:101746. doi: 10.1016/j.redox.2020.101746
18. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1297–1299. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095
19. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients.* 2020;12(8):2358. doi: 10.3390/nu12082358
20. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(11):1273–1280. doi: 10.1002/mnfr.200700330
21. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015;6(1):73–82. doi: 10.3945/an.114.007575
22. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients.* 2019;11(9):2101. doi: 10.3390/nu11092101
23. Zhou B, Gitschier J. hCTR1: a human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(14):7481–7486. doi: 10.1073/pnas.94.14.7481
24. van den Berghe PV, Folmer DE, Malingré HE, van Beurden E, Klomp AE, van de Sluis B, et al. Human copper transporter 2 is localized in late endosomes and lysosomes and facilitates cellular copper uptake. *Biochem J.* 2007;407(1):49–59. doi: 10.1042/BJ20070705
25. Dastgheib L, Mostafavi-Pour Z, Abdorazagh AA, Khoshdel Z, Sadati MS, Ahrari I, et al. Comparison of Zn, Cu, and Fe content in hair and serum in alopecia areata patients with normal group. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:784863. doi: 10.1155/2014/784863
26. Skalnaya MG. Copper deficiency a new reason of androgenetic alopecia? In: Atroshi F. (ed.) *Pharmacology and nutritional intervention in the treatment of disease.* Ch. 17. Bookson Demand; 2014. P. 337–348. doi: <https://doi.org/10.5772/58416>
27. Кондрахина И.Н., Затевалов А.М., Гатиатулина Е.Р., Никоноров А.А., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Оценка эффективности персонализированной коррекции микроэлементного и витаминного статуса при консервативной терапии начальных стадий андрогенной алопеции у мужчин. *Вестник ПАМН.* 2021;76(6): 604–611. [Kondrakhina IN, Zatevalov AM, Gatiatulina ER, Nikonorov AA, Deryabin DG, Gubanov AA. Evaluation of the Effectiveness of Personalized Treatment of Trace Element and Vitamin Status in Men with Initial Stages of Androgenic Alopecia Treated with Conservative Therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(6):604–611. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1617

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.А. Кубанов, И.Н. Кондрахина; сбор и обработка материала — А.А. Кондрахин, Е.Р. Никонорова, И.Н. Кондрахина; написание текста статьи — А.А. Никоноров; редактирование — Д.Г. Дерябин; одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Alexey A. Kubanov, Irina N. Kondrakhina; collection and processing of material — Alexey A. Kondrakhin, Eugenia R. Nikonorova, Irina N. Kondrakhina; text writing — Alexandr A. Nikonorov; editing — Dmitry G. Deryabin; approval of the final version of the article — Alexey A. Kubanov.

Выражение признательности. Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

Acknowledgment. The authors wish to express their sincere gratitude to the patients participating in the study.

Информация об авторах

***Никоноров Александр Александрович** — д.м.н., профессор; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov_all@mail.ru
Кондрахина Ирина Никифоровна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com
Кондрахин Алексей Андреевич — студент; e-mail: kondrakhin3@gmail.com
Никонорова Евгения Рамильевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com
Дерябин Дмитрий Геннадиевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderyabin@yandex.ru
Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Information about the authors

***Alexandr A. Nikonorov** — MD, PhD, Professor; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov_all@mail.ru

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

Alexey A. Kondrakhin — Student; e-mail: kondrakhin3@gmail.com

Eugenia R. Nikonorova — MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

Dmitry G. Deryabin — MD, PhD, Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderiyabin@yandex.ru

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

Статья поступила в редакцию: 02.04.2024

Принята к публикации: 15.07.2024

Опубликована онлайн: 24.07.2024

Submitted: 02.04.2024

Accepted: 15.07.2024

Published online: 24.07.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv14873>

Особенности колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*

© Николаева М.Ю.* , Монахов К.Н., Соколовский Е.В.

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

Обоснование. Видовые характеристики комменсальных и патогенных микроорганизмов рода *Staphylococcus*, их вклад в течение воспалительного процесса у пациентов с атопическим дерматитом и псориазом остаются недостаточно изученными.

Цель исследования. Выявление особенностей колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*.

Методы. В исследование были включены пациенты с атопическим дерматитом и псориазом. Материал для исследования был получен с пораженной и видимо неизменной кожи волосистой части головы и гладкой кожи. Дальнейшая оценка производилась при помощи культуральных и молекулярно-биологических методов исследования. Полученные данные были статистически обработаны.

Результаты. Среднее значение индекса SCORAD у пациентов — носителей токсин-продуцирующих штаммов *S. aureus* (2) составило $57,43 \pm 9,75$; у носителей нетоксигенных штаммов *S. aureus* (1) — $37,90 \pm 8,63$; разница была статистически значимой ($p = 0,054$). Среднее значение индекса SCORAD в группе пациентов — носителей *S. epidermidis*, токсин-продуцирующих и непродуцирующих штаммов *S. aureus* (3), составило $51,3 \pm 12,75$; статистически значимой разницы между группами 2 и 3 не обнаружено ($p = 0,18$). Среднее значение индекса PASI у пациентов — носителей *S. aureus* составило $27,1 \pm 11,35$; а у пациентов — носителей *S. epidermidis* — $20,9 \pm 9,07$; разница была статистически незначима ($p = 0,42$). Все идентифицированные изоляты золотистого стафилококка являлись носителями факторов патогенности, при этом до 90% были токсин-продуцирующими.

Заключение. При выполнении исследования выявлены особенности колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*, а также взаимосвязь тяжести течения кожного процесса с характеристиками выделенного изолята.

Ключевые слова: атопический дерматит; псориаз; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*

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: Николаева М.Ю., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. Особенности колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):51–59. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14873>



<https://doi.org/10.25208/vdv14873>

Features of skin colonization with *Staphylococcus spp.* in atopic dermatitis and psoriasis patients

© Marina Yu. Nikolaeva*, Konstantin N. Monakhov, Evgeny V. Sokolovskiy

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

Background. Characteristics of commensal and pathogenic species of *Staphylococcus spp.* and their contribution in atopic dermatitis (AD) and psoriasis pathogenesis remains to be understudied.

Aims. The aim of our study was identification of *Staphylococcus spp.* skin colonization in patients with AD and psoriasis.

Methods. The study included 34 patients with AD and 35 patients with psoriasis. The material was taken from lesional and normal skin of body and scalp. We used cultural and molecular biological research methods for further evaluation. The data were statistically processed.

Results. Mean SCORAD for AD patients who carries toxigenic *S. aureus* strains (2) was 57.43 ± 9.75 , in group without toxigenic *S. aureus* strains (1) mean SCORAD was lower — 37.90 ± 8.63 ($p = 0.054$). Mean SCORAD for AD patients who carries *S. epidermidis* strains, toxigenic and non-toxigenic *S. aureus* strains (3) was 51.3 ± 12.75 , difference between group 2 and 3 was insignificant ($p = 0,18$). Mean PASI for psoriasis patients-carriers *S. aureus* strains was 27.1 ± 11.35 , mean PASI for psoriasis patients-carriers *S. epidermidis* strains was 20.9 ± 9.07 . Difference between this groups was statistically insignificant ($p = 0.42$). All strains of *S. aureus* were carriers of pathogenicity factors, about 90% of strains being able to produce secreted toxins.

Conclusion. This study reveals some aspects of skin colonization by *Staphylococcus spp.* in patients with AD and psoriasis. We identify some correlations between severity of inflammatory disease and characteristics of microorganism's strain.

Keywords: atopic dermatitis; psoriasis; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*

Conflict of interest: the authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

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

For citation: Nikolaeva MYu, Monakhov KN, Sokolovskiy EV. Features of skin colonization with *Staphylococcus spp.* in atopic dermatitis and psoriasis patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):51–59.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14873>



Обоснование

Изменения микробиоты кожи у пациентов с atopическим дерматитом продолжают активно изучаться. Согласно современным представлениям, нарушение баланса микробного сообщества кожи вносит значительный вклад в патогенез заболевания [1]. К характерным чертам микробиоты кожи при atopическом дерматите относят: потерю разнообразия микробного сообщества, избыточную колонизацию кожи *Staphylococcus aureus*, снижение количества коагулаз-негативных стафилококков [2].

Влияние изменений микробиоты кожи на течение псориаза изучено в меньшей степени. По данным H.W. Chang, в пределах пораженной кожи корпуса, верхних и нижних конечностей («dry anatomic sites») у пациентов с псориазом наблюдается увеличение разнообразия микробного сообщества, в то время как на коже подмышечных впадин и межъягодичной складки («moist anatomic sites») значительной разницы не обнаружено [3]. В пределах высыпаний увеличена колонизация кожи микроорганизмами видов *S. aureus* и *S. pettenkoferi*, в то время как микроорганизмы вида *S. epidermidis* встречаются значительно реже. Обнаружены антагонистические взаимоотношения между *S. aureus* и *S. epidermidis*: колонизация кожи *S. aureus* ассоциирована со снижением уровня *S. epidermidis* [3].

Недостаточно изученным остается влияние токсин-продуцирующих штаммов патогенных микроорганизмов на тяжесть течения кожного процесса у пациентов с atopическим дерматитом и псориазом.

Цель исследования — выявление особенностей колонизации кожи пациентов с atopическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*: идентификация наиболее часто встречающихся факторов патогенности микроорганизмов видов *S. aureus*, *S. epidermidis*, взаимосвязи изменений микробиоты кожи с тяжестью течения заболевания.

Методы

Дизайн исследования

Исследование одноцентровое наблюдательное проспективное. В исследование были включены совершеннолетние пациенты, страдающие atopическим дерматитом ($N = 34$) и псориазом ($N = 35$). Тяжесть течения кожного процесса у пациентов с atopическим дерматитом оценивалась при помощи индекса SCORAD, у пациентов с псориазом — при помощи индекса PASI. Пациенты не использовали топическую терапию в течение 7 дней до получения материала, системную антибактериальную терапию — в течение месяца до начала исследования. Период включения пациентов составил 3 месяца.

Материал для исследования был получен с пораженной и видимо неизменной кожи предплечья (кожа медиальной поверхности предплечья для пациентов с atopическим дерматитом, кожа над разгибательной поверхностью локтевого сустава — для пациентов с псориазом), а также пораженной и видимо неизменной кожи волосистой части головы. Выбор данной локализации обусловлен особенностями течения дерматозов: зоной типичной локализации высыпаний для пациентов с atopическим дерматитом является кожа сгибательной поверхности предплечья, а для пациентов с псориазом — кожа над разгибательной поверхностью локтевого сустава.

Для получения материала использовалась селективная питательная среда (маннитол-солевой агар), нанесенная на стерильные контейнеры для получения материала («бакпечатки»).

Материал был посеян на селективную питательную среду маннитол-солевой агар, методом штрих с площадью, культивирование производилось при 37 °C 24–48 ч. Выделенные культуры идентифицировали по морфотинкториальным, культуральным свойствам: микроорганизмы вида *S. aureus* при росте в данной среде придают ей желтое окрашивание, рост коагулаз-негативных стафилококков оставляет среду неизменной. Наличие высокой концентрации хлорида натрия ингибирует рост микроорганизмов, не входящих в состав рода *Staphylococcus*.

Выделенные изоляты хранились на среде, содержащей 70% L-бульона и 30% глицерина и разлитой в пробирки для криоконсервации при –80 °C в низкотемпературном холодильнике. Для проведения исследований штаммы микроорганизмов выращивали на среде маннитол-солевой агар и L-бульон.

Процесс выделения нуклеиновых кислот производился следующим образом: штаммы *Staphylococcus spp.* культивировали на среде L-бульон в течение 24–48 ч. Хромосомную ДНК выделяли кипячением: микробиологическую петлю культуры суспензировали в 100 мкл дистиллированной воды, инкубировали при 98 °C 15 мин, затем осаждали центрифугированием при 13 000 g в течение 2 мин.

Генетический материал предварительно идентифицированных на основе культуральных свойств микроорганизмов был исследован при помощи метода ПЦР. Для этого применялись гены «домашнего хозяйства» (позволяющие идентифицировать изоляты *S. aureus* и *S. epidermidis*) и гены вирулентности (табл. 1). Режим амплификации ПЦР: цикл начальный — 95 °C на протяжении 5 мин; 30 циклов амплификации — денатурация 95 °C, 30 с; отжиг — 55/57/60 °C, 2 мин; синтез — 2 мин, 72 °C и заключительный этап — 5 мин, 72 °C. Выявление ПЦР-продуктов производили методом электрофореза в 1,5%-м геле из агарозы с применением этидия бромида в TAE-буфере. Использовали 100 п.н. DNA маркер для определения молекулярной массы ПЦР-продуктов, а также заведомо положительные и отрицательные контроли. Детекцию проводили в геле-документирующей системе Bio-Rad Molecular Imager Gel Doc XR+ для верификации результатов электрофореза при длине волны 365 нм [4, 5].

Полученные данные были статистически обработаны при помощи программного обеспечения SPSS.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов:

- согласие на участие в исследовании;
- подтвержденные диагнозы «atopический дерматит», «псориаз»;
- отсутствие системной терапии (антибактериальные, противогрибковые, иммуносупрессивные препараты) в предшествующий месяц;
- отсутствие топической терапии (антибиотики, антисептики, шампуни с цинком, противогрибковые шампуни и кремы) за 7 дней до начала исследования;
- наличие высыпаний на коже волосистой части головы, а также на гладкой коже в типичных местах —

Таблица 1. Используемые для диагностики праймеры
Table 1. Primers used for diagnostics

Ген	Температура отжига, °C	Функция	Прямой праймер	Обратный праймер
<i>Gmk2</i>	57	Ген «домашнего хозяйства» <i>S. epidermidis</i>	CAAAGGAAGAATTTGAGGCG	GTTCTCTACCAACAAGACG
<i>SESB</i>	55	Поверхностный белок, участвующий в образовании биопленки <i>S. epidermidis</i>	AAATAGTGGTGGCAATCCG	GGTAAAGTGAATGAAACCAG
<i>pta</i>	57	Ген «домашнего хозяйства» <i>S. epidermidis</i>	TCTCTTGCTTCTAAACACGC	ACTGCAATTCAGCAAGTCC
<i>Se-fib</i>	60	Фибриноген-присоединяющий белок — адгезин <i>S. epidermidis</i>	AGTACAGAACCGTTATGCCTGGT	TGATGAGTCAATTCGTGCTCCCGT
<i>icaB</i>	60	Адгезин, участвует в формировании биопленки <i>S. epidermidis</i>	ATGGCTTAAAGCACACGACGC	TATCGGCATCTGGTGTGACAG
<i>FnBp</i>	60	Поверхностный белок — адгезин фибронектин-связывающий белок <i>S. aureus</i>	AGCACAAAGGACCAGTCGAGGAAAT	TCTTCTTTGGCAGGTGGTACTGGT
<i>Nuc</i>	60	Видовой ген <i>S. aureus</i>	GTGCTGGCATATGTATGGCAATTGT	TCTTTGACCTTTGTCAAACCTCGA
<i>clfA</i>	60	Белок-адгезин <i>S. aureus</i>	ATTGGCGTGGCTTCAGTGCT	CGTTTCTCCGTTAGTTGCATTTG
<i>hla</i>	60	Гемолизин-альфа, секретлируемый токсин <i>S. aureus</i>	CTGATTACTATCCAAGAAATTCGATTG	CTTTCCAGCCTACTTTTTTATCAGT
<i>hlg</i>	57	Гемолизин-гамма, секретлируемый токсин <i>S. aureus</i>	GTCAYAGAGTCCATAATGCATTTAA	CACCAAATGTATAGCCTAAAGTG
<i>lukS-PV</i>	60	Лейкоцидин Пантона–Валентайна, секретлируемый токсин <i>S. aureus</i> , ассоциирован с MRSA-штаммами	ATCATTAGGTAATAATGCTGGACATGATCCA	GCATCAASTGTATTGGATAGCAAAGC

кожа локтевого сгиба при atopическом дерматите, кожа разгибательной поверхности локтевого сустава при псориазе.

Критерии исключения пациентов:

- отказ от участия в исследовании;
- отсутствие высыпаний на коже волосистой части головы, в области локтевых сгибов при atopическом дерматите, коже разгибательной поверхности локтевого сустава при псориазе;
- прием пероральных антибиотиков в течение 1 месяца до начала исследования, топическая терапия (антибиотики, антисептики, шампуни с цинком, противогрибковые шампуни и кремы) за 7 дней до начала исследования;
- активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция кожи;
- наличие видимых нарушений целостности кожного покрова — расчесы, открытые раны в точке получения материала (диаметр зоны без видимого повреждения кожи — не менее 5 см);
- тяжелые сопутствующие соматические заболевания.

Условия проведения

Исследование проведено в условиях клиники дерматовенерологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Лабораторный этап исследования проводился на базе отдела молекулярной биологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Продолжительность исследования

Период включения пациентов составил 3 месяца.

Этическая экспертиза

Протокол исследования проверен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России от 24 апреля 2023 г. Выписка из протокола № 272 от 24 апреля 2023 г. Члены этического комитета путем консенсуса постановили: одобрить научное исследование по протоколу «Изменения микробиома кожи у пациентов с atopическим дерматитом и псориазом» (кафедра дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова).

Статистический анализ

Расчет размера выборки производился при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics, v. 26. Для проведения статистического анализа данных применялся пакет статистических программ IBM SPSS Statistics, v. 26 (IBM Corp., США). Используемые статистические методы: описательная статистика, точный критерий Фишера и критерий Манна–Уитни.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании было включено 34 совершеннолетних пациента, страдающих atopическим дерматитом, и 35 пациентов, страдающих псориазом. Возраст пациентов составил от 18 до 52 лет, распределение по полу м:ж составило 1,3:1,0 (19 мужчин, 15 женщин) в группе пациентов с atopическим дерматитом и 3,4:1,0 (27 мужчин и 8 женщин) в группе пациентов с псориазом. Пациенты не имели сопутствующих воспалительных и инфекционных заболеваний кожи, не использовали топическую терапию в течение 7 дней до получения материала, системную терапию антибактериальными и противогрибковыми препаратами, иммуносупрессивными препаратами, фототерапию в течение месяца до начала исследования. Тяжесть течения кожного процесса у пациентов с atopическим дерматитом оценивалась при помощи индекса SCORAD и составила от 25,0 до 65,1 (среднее значение — $51,59 \pm 12,75$); у пациентов с псориазом — при помощи индекса PASI и составила от 7,2 до 52,0 (среднее значение — $25,17 \pm 14,2$).

Основные результаты исследования

При выполнении исследования идентифицировано 112 изолятов *S. aureus* ($n = 73$ в группе пациентов с atopическим дерматитом, $n = 39$ в группе пациентов с псориазом) и 87 изолятов *S. epidermidis* ($n = 23$ в группе пациентов с atopическим дерматитом, $n = 64$ в группе пациентов с псориазом).

У пациентов, страдающих atopическим дерматитом, *S. aureus* идентифицирован в 100% случаев, при этом микроорганизм колонизировал пораженную и видимо неизмененную кожу. При выполнении ПЦР у обнаруженных микроорганизмов были идентифицированы следующие факторы патогенности: у 63,0% изолятов ($n = 46$) обнаружен адгезин *CfIA*; у 63,0% ($n = 46$) — гемолизин-альфа; у 45,2% ($n = 33$) — фибронектин-связывающий белок; у 17,8% ($n = 13$) — лейкоцидин Пантона–Валентайна. Носительства генов, кодирующих гемолизин-гамма, в выборке наших пациентов обнаружено не было.

S. epidermidis был идентифицирован у 16 пациентов, страдающих atopическим дерматитом, носительства генов вирулентности (отвечающих за формирование биопленки, а также факторов патогенности золотистого стафилококка) у микроорганизмов вида *S. epidermidis* обнаружено не было.

После идентификации токсинов появилась возможность разделить пациентов на три группы: 1) носители золотистого стафилококка, не являющегося носителем генов, обуславливающих образование секретиремых токсинов; 2) носители токсин-продуцирующих штаммов золотистого стафилококка; 3) носители золотистого (токсин-продуцирующих и непродуцирующих штаммов) и эпидермального стафилококка. К микроорга-

низмам — носителям токсин-продуцирующих штаммов нами были отнесены микроорганизмы — носители генов, кодирующих образование хотя бы одного из исследуемых токсинов (гемолизин-альфа, гемолизин-гамма, лейкоцидин Пантона–Валентайна).

У носителей нетоксигенных штаммов *S. aureus* среднее значение индекса SCORAD составило $37,90 \pm 8,63$. У пациентов — носителей токсин-продуцирующих штаммов *S. aureus* среднее значение индекса SCORAD составило $57,43 \pm 9,75$. Разница показателя SCORAD между группами 1 и 2 оказалась статистически значимой ($p = 0,054$).

У пациентов — носителей *S. epidermidis* и *S. aureus* (токсин-продуцирующих и непродуцирующих штаммов) среднее значение индекса SCORAD составило $51,30 \pm 12,75$. Разница показателя SCORAD между группами 1 и 3 оказалась статистически незначимой ($p = 0,057$). Разница показателя SCORAD между группами 2 и 3 также оказалась статистически незначимой ($p = 0,18$).

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 2.

При выполнении исследования у 48,5% пациентов с псориазом обнаружен *S. aureus* ($n = 17$). Все идентифицированные микроорганизмы были способны к образованию различных факторов патогенности: у 100% изолятов ($n = 39$) обнаружен *CfIA*; у 89,7% ($n = 35$) — гемолизин-альфа; у 61,5% ($n = 24$) — фибронектин-связывающий белок; у 10,2% ($n = 4$) — лейкоцидин Пантона–Валентайна.

Микроорганизмы вида *S. epidermidis* были идентифицированы у 51,4% пациентов ($n = 18$). Среднее значение индекса PASI у пациентов — носителей *S. aureus* составило $27,10 \pm 11,35$; у пациентов, являющихся носителями *S. epidermidis*, — $20,90 \pm 9,07$. Статистически значимой разницы показателя индекса PASI между группами не установлено ($p = 0,42$).

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 3.

Нежелательные явления

Нежелательные явления не зарегистрированы.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Согласно результатам нашего исследования, колонизация кожи токсин-продуцирующими штаммами *S. aureus* обнаруживается у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями atopического дерматита. Наличие штаммов золотистого стафилококка, продуцирующего гемолизин-альфа и лейкоцидин Пантона–Валентайна, ассоциировано с более высокими показателями индекса SCORAD.

К особенностям бактериальной колонизации кожи пациентов с псориазом можно отнести более частое обнаружение микроорганизмов вида *S. aureus* в пределах пораженной кожи тела и волосистой части головы. До 90% штаммов, колонизирующих кожу пациентов с псориазом, являются токсин-продуцирующими: образование токсинов может поддерживать воспаление в пределах пораженной кожи. Статистически значимой разницы в тяжести течения кожного процесса у пациентов — носителей золотистого стафилококка и носителей эпидермального стафилококка обнаружено не было.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с atopическим дерматитом
Table 2. Characteristics of groups of patients with atopic dermatitis

Параметр	Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 10)	Группа 3 (n = 16)
Возраст, годы	29,7 ± 10,3	28,3 ± 5,6	27,6 ± 8,7
SCORAD, среднее значение*	37,90 ± 8,63	57,43 ± 9,75	51,3 ± 12,75
Колонизация кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> в пределах высыпаний (предплечье, количество/см ²)	126,7 ± 40,5	150,4 ± 52,3	129,8 ± 44,8
Колонизация неизменной кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (предплечье, количество/см ²)	10,3 ± 8,3	54,6 ± 12,5	51,5 ± 14,9
Колонизация кожи в пределах высыпаний микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (кожа волосистой части головы, количество/см ²)	150,2 ± 46,7	99,8 ± 21,7	79,9 ± 32,7
Колонизация неизменной кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (кожа волосистой части головы, количество/см ²)	26,6 ± 10,2	84,8 ± 13,3	51,8 ± 16,4

*Обнаружена статистически значимая разница по величине среднего значения SCORAD между группами 1 и 2 ($p = 0,054$). Статистически значимой разницы по величине среднего значения SCORAD между группами 1 и 3 не установлено ($p = 0,057$). Статистически значимой разницы по величине среднего значения SCORAD между группами 2 и 3 не установлено ($p = 0,18$).

*The difference in the mean SCORAD value between groups 1 and 2 was statistically significant ($p = 0.054$). There was no statistically significant difference in the mean SCORAD value between groups 1 and 3 ($p = 0.057$). There was no statistically significant difference in the mean SCORAD value between groups 2 and 3 ($p = 0.18$).

Таблица 3. Характеристика групп пациентов с псориазом
Table 3. Characteristics of groups of patients with psoriasis

Параметр	Группа 1 (n = 17)	Группа 2 (n = 18)
Возраст, годы	36,4 ± 14,70	36,6 ± 17,80
PASI, среднее значение*	27,1 ± 11,35	20,9 ± 9,07
Колонизация кожи в пределах высыпаний микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (разгибательная поверхность локтевого сустава, количество/см ²)	49,4 ± 23,10	80,6 ± 65,80
Колонизация неизменной кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (разгибательная поверхность локтевого сустава, количество/см ²)	27,5 ± 13,2	49,6 ± 28,9
Колонизация кожи в пределах высыпаний микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (кожа волосистой части головы, количество/см ²)	78,5 ± 22,3	129,7 ± 88,9
Колонизация неизменной кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (кожа волосистой части головы, количество/см ²)	31,7 ± 14,9	64,7 ± 14,6

*Статистически значимой разницы по величине среднего значения PASI между группами не установлено ($p = 0,42$).

*There was no statistically significant difference in the value of mean PASI between the groups ($p = 0.42$).

Обсуждение основного результата исследования

Изменения микробиоты кожи пациентов с atopическим дерматитом находятся в фокусе внимания исследователей более 40 лет [6]. По данным метаанализа, включавшего 95 исследований, у 70% пациентов, страдающих atopическим дерматитом, в пределах пораженной кожи обнаруживается *S. aureus* [7]. К факторам, способствующим росту микроорганизма, следует отнести дефекты кожного барьера, нарушение структуры водно-липидной мантии кожи, изменение pH, aberrантный иммунный ответ. По данным ряда исследований, плотность колонизации кожи *S. aureus* пропорциональна тяжести течения atopического дерматита [2, 7]. Наличие *S. aureus* также ассоциировано с повышенным риском формирования аллергической сенсibilизации [8]. По результатам нашего исследования *S. aureus* был обнаружен в 100% случаев. Более высокая частота обнаружения микроорганизма может быть связана с особенностями отбора пациентов: в исследование были включены пациенты, проходящие

стационарное лечение, со среднетяжелым и тяжелым течением кожного процесса (среднее значение индекса SCORAD составило $51,59 \pm 12,75$; среднее значение индекса PASI — $23,72 \pm 14,14$). В проведенных ранее работах отечественных авторов, посвященных изучению особенностей стафилококковой колонизации кожи детей с atopическим дерматитом, обнаружена взаимосвязь тяжести течения кожного процесса с показателями обсемененности кожи стафилококковой флорой [9]. Также в работе Ф.С. Флуера и соавт. проводились исследования взаимосвязи тяжести течения atopического дерматита с обнаружением энтеротоксинов золотистого и эпидермального стафилококка в надосадочной жидкости методом ИФА: более тяжелое течение atopического дерматита обнаруживалось у пациентов — носителей энтеротоксин-продуцирующих штаммов золотистого стафилококка [10]. К основным ограничениям данных работ следует отнести: включение в исследование пациентов детского возраста, что не позволяет перенести результаты на взрослых пациентов; исполь-

зование в качестве контрольной точки оценку уровня общего IgE, так как его продукция может быть в пределах нормальных значений в 20% случаев atopического дерматита [11].

Факторы патогенности золотистого стафилококка оказывают влияние на целостность кожного барьера и поддерживают воспаление в коже пациентов с atopическим дерматитом. Гемолизин-альфа способствует избыточному образованию IL-1b моноцитами и поддержанию хронического воспаления в очаге [12]. Клампинг-фактор-альфа (*ClfA*) — поверхностный фибриноген-связывающий белок *S. aureus*, выступающий в роли адгезина и способствующий успешной колонизации кожи. В исследованиях *in vitro* обнаружена способность белка к подавлению фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами [13, 14]. Другой адгезин золотистого стафилококка — фибронектин-связывающий белок (*FnBp*) — может вызывать аллергическую сенсибилизацию и стимулировать гиперэргический воспалительный ответ [15]. Лейкоцидин Пантона–Валентайна — двухкомпонентный токсин, способный образовывать поры в мембране лейкоцитов и их лизис, что обеспечивает высокую вирулентность продуцирующих его штаммов [16, 17]. Повреждение лейкоцитов приводит к высвобождению воспалительных ферментов и цитокинов, поддерживающих воспаление в пораженных тканях [18].

Проводившиеся ранее исследования были в большей степени ориентированы на энтеротоксины, являющиеся суперантигенами, при этом секретируемые токсины с цитотоксическим действием также способны поддерживать воспаление у пациентов с atopическим дерматитом [19, 20].

Согласно данным нашего исследования, колонизация кожи штаммами *S. aureus*, способными к образованию гемолизина-альфа и лейкоцидина Пантона–Валентайна, была ассоциирована с более тяжелым течением atopического дерматита (среднее значение индекса SCORAD в группе носителей токсин-продуцирующих штаммов было выше). Среди идентифицированных факторов патогенности наиболее часто выявлялась экспрессия белков-адгезинов (*ClfA*, *FnBp*) и секретируемого токсина гемолизина-альфа.

Вклад комменсальных микроорганизмов в патогенез atopического дерматита продолжает активно изучаться. По данным Т. Nakatsuji, коагулаз-негативные стафилококки способны ограничивать рост *S. aureus* у пациентов с atopическим дерматитом *in vivo* [21]. Апликация на кожу пациентов с atopическим дерматитом *S. epidermidis* и *S. hominis* приводила к уменьшению колонизации кожи *S. aureus* в течение 24 ч после нанесения [21]. По данным S.M. Edslev, колонизация кожи *S. epidermidis* и другими коагулаз-негативными стафилококками, увеличение разнообразия микробного сообщества кожи ассоциировано с меньшим значением индекса SCORAD [22]. В нашем исследовании протективного влияния колонизации кожи эпидермальным стафилококком на тяжесть течения atopического дерматита обнаружено не было, что может быть ассоциировано с более редкой встречаемостью штаммов коагулаз-негативных стафилококков с антагонистическими по отношению к золотистому стафилококку свойствами в данной группе пациентов.

При выполнении исследования *S. aureus* был обнаружен в 100% случаев, поэтому изолированно оценить возможную ассоциацию *S. epidermidis* с тяжестью

течения кожного процесса не представлялось возможным. Среднее значение индекса SCORAD в группе пациентов — носителей штаммов *S. aureus* (способных к образованию токсинов и непродуцирующих токсины) и *S. epidermidis* (группа 3) было выше, чем в группе пациентов — носителей нетоксигенных штаммов *S. aureus* (группа 1). Вероятной причиной данных различий может являться колонизация кожи пациентов группы 3 штаммами золотистого стафилококка, образующими секретируемые токсины.

Роль микробиома кожи в патогенезе псориаза активно изучается. В ряде исследований обнаружено влияние *S. aureus* на течение воспалительных процессов в пределах пораженной кожи. Так, золотистый стафилококк способен поддерживать воспаление путем активации иммунного ответа по Th17-типу [23]. Протеогликан *S. aureus* индуцирует экспрессию эндотелиального фактора роста (VEGF) и кателецидина LL37, что, в свою очередь, приводит к активации Th1-лимфоцитов и повышению уровня провоспалительного цитокина IL-13 [24, 25]. Колонизация кожи токсин-продуцирующими штаммами золотистого стафилококка ассоциирована с повышением уровня IL-22 в сыворотке пациентов с псориазом [26]. По данным метаанализа восьми исследований, проведенного C.Y. Ng, золотистый стафилококк обнаруживается в пределах высыпаний у 36,6% пациентов с псориазом, в то время как в контрольной группе частота колонизации кожи *S. aureus* не превышает 5,1%. При этом вероятность колонизации пораженной кожи *S. aureus* в 19 раз выше, чем видимо неизменной [27].

По данным, полученным нами при проведении исследования, у 55% пациентов с псориазом был обнаружен *S. aureus*, при этом все идентифицированные штаммы обладали способностью к образованию факторов патогенности — токсинов и адгезинов, а более 90% штаммов являлись токсин-продуцирующими. Штаммы *S. aureus* были обнаружены преимущественно в пределах пораженной кожи верхней конечности и волосистой части головы. Колонизация пораженной кожи токсин-продуцирующими штаммами *S. aureus* может поддерживать воспалительные изменения в пределах пораженной кожи. Статистически значимой разницы значений уровня PASI между группами носителей золотистого стафилококка и носителей эпидермального стафилококка обнаружено не было. Возможной причиной является включение в исследование только пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением кожного процесса.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования стоит отнести наличие одного центра для проведения исследования, были включены пациенты, наблюдавшиеся в условиях стационара, — тяжесть течения кожного процесса была преимущественно среднетяжелой и тяжелой. Полученные данные не могут быть в полной мере перенесены на генеральную совокупность, так как выборка пациентов была ограничена только одним исследовательским центром, средняя тяжесть течения кожного процесса была выше популяционной (не включены пациенты в ремиссии, с легким течением кожного процесса). Также определенным ограничением исследования является выбор точек для получения материала — для проведения анализа нами были выбраны зоны типичной локализации высыпаний: для пациентов с atopическим дерматитом

такой областью является кожа сгибательной поверхности предплечья, а для пациентов с псориазом — кожа над разгибательной поверхностью локтевого сустава.

Заключение

Изменения микробиома кожи у пациентов с хроническими воспалительными дерматозами — активно изучаемая проблема. В настоящее время известно, что *S. aureus* способен поддерживать хроническое воспаление в коже пациентов с атопическим дерматитом и псориазом.

Согласно полученным нами данным, к особенностям бактериальной колонизации кожи пациентов с ато-

пическим дерматитом стоит отнести следующие: золотистый стафилококк обнаруживается в 100% случаев; наличие штаммов, продуцирующих токсины с цитотоксическим действием, ассоциировано с более тяжелым течением атопического дерматита.

У пациентов с псориазом микроорганизмы вида *S. aureus* обнаруживаются преимущественно в пределах пораженной кожи, при этом до 90% штаммов являются токсин-продуцирующими. Статистически значимой разницы между тяжестью клинических проявлений заболевания у пациентов — носителей *S. aureus* и пациентов — носителей *S. epidermidis* обнаружено не было. ■

Литература/References

1. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130
2. Park DH, Kim JW, Park HJ, Hahm DH. Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4228. doi: 10.3390/ijms22084228
3. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome.* 2018;6(1):154. doi: 10.1186/s40168-018-0533-1
4. Gostev V, Kruglov A, Kalinogorskaya O, Dmitrenko O, Khokhlova O, Yamamoto T, et al. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation. *Infect Genet Evol.* 2017;53:189–194. doi: 10.1016/j.meegid.2017.06.006
5. Хохлова О.Е., Перьянова О.В., Боброва О.П., Сергеева В.К., Модестов А.А., Еремеева О.Г., и др. Молекулярно-генетические особенности метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) — возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у онкологических больных. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017;6:15–20. [Khokhlova OE, Peryanova OV, Bobrova OP, Sergeeva VK, Modestov AA, Eremeeva OG, et al. Molecular and genetic features of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) — causative agents of purulent diseases at cancer patients. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2017;6:15–20. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-2017-6-15-20
6. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974;90(5):525–530. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x
7. Tótté JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. 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
8. Lunjani N, Hlela C, O'Mahony L. Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(4):328–333. doi: 10.1097/ACI.0000000000000542
9. Текучева Л.В., Зайцева Е.В., Арзуманян В.Г., Темпер Р.М. Мониторинг стафилококковой микрофлоры у больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2006;5:69–72. [Tekucheva LV, Zaitseva EV, Arzumanyan VG, Temper RM. Monitoring of staphylococcal microflora in patients with atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2006;5:69–72. (In Russ.)]
10. Кудрявцева А.В., Флуер Ф.С., Прохоров В.Я., Котосова Л.К., Лазарева А.В., Вертиева Е.Ю. Влияние энтерокинов *Staphylococcus aureus* и *epidermidis* на течение атопического дерматита у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2009;88(2):43–48. [Kudryavtseva AV, Fluier FS, Prohorov VYa, Kotosova LK, Lazareva AV, Vertieva EYu. Pediatría n.a. G.N. Speransky. 2009;88(2):43–48. (In Russ.)]
11. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013;70(1):3–11. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.001
12. Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, Oguma R, Wakabayashi S, Nygaard T, et al. *Staphylococcus aureus* virulent PSMA peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation. *Cell Host Microbe.* 2017;22(5):667–677.e5. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008
13. Rungelrath V, DeLeo FR. *Staphylococcus aureus*, Antibiotic Resistance, and the Interaction with Human Neutrophils. *Antioxid Redox Signal.* 2021;34(6):452–470. doi: 10.1089/ars.2020.8127
14. Higgins J, Loughman A, van Kessel KP, van Strijp JA, Foster TJ. Clumping factor A of *Staphylococcus aureus* inhibits phagocytosis by human polymorphonuclear leucocytes. *FEMS Microbiol Lett.* 2006;258(2):290–296. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00229.x
15. Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Jahn-Schmid B, Eckl-Dorna J, et al. *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):82–91.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.034
16. Galia L, Ligozzi M, Bertoncelli A, Mazzariol A. Real-time PCR assay for detection of *Staphylococcus aureus*, Pantón–Valentine Leucocidin and Methicillin Resistance directly from clinical samples. *AIMS Microbiol.* 2019;5(2):138–146. doi: 10.3934/microbiol.2019.2.138
17. Monecke S, Aamot HV, Stieber B, Ruppelt A, Ehricht R. Characterization of PVL-positive MRSA from Norway. *APMIS.* 2014;122(7):580–584. doi: 10.1111/apm.12181
18. Jung J, Song EH, Park SY, Lee SR, Park SJ, Sung H, et al. Emergence of Pantón–Valentine leucocidin-positive ST8-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (USA300 clone) in Korea causing healthcare-associated and hospital-acquired bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(8):1323–1329. doi: 10.1007/s10096-016-2668-y
19. Флуер Ф.С., Максимущин А.Ю., Кудрявцева А.В., Морозова О.А. Энтеротоксигенная активность разных видов стафилококков, выделенных при атопическом дерматите у детей (Часть 1). Аллергология и иммунология в педиатрии. 2012;4(31):8–10. [Fluier FS, Maximushkin AYU, Kudryavtseva AV, Morozova OA. Enterotoxigenic activity of different types of staphylococci, isolated from children with atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2012;4(31):8–10. (In Russ.)]
20. Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, Peterson ML, Leung DY. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant

and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):39–49. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.039

21. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680

22. Edslev SM, Olesen CM, Nørreslet LB, Ingham AC, Iversen S, Lilje B, et al. Staphylococcal Communities on Skin Are Associated with Atopic Dermatitis and Disease Severity. *Microorganisms.* 2021;9(2):432. doi: 10.3390/microorganisms9020432

23. Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Kwiecińska-Piróg J, et al. Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms.* 2021;9(3):543. doi: 10.3390/microorganisms9030543

24. Chen H, Zhang J, He Y, Lv Z, Liang Z, Chen J, et al. Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel).* 2022;14(7):464. doi: 10.3390/toxins14070464

25. Namazi MR. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: Proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria. *Autoimmunity.* 2004;37(1):67–71. doi: 10.1080/08916930310001637986

26. Ruiz-González V, Cancino-Diaz JC, Rodríguez-Martínez S, Cancino-Diaz ME. Keratinocytes treated with peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* produce vascular endothelial growth factor, and its expression is amplified by the subsequent production of interleukin-13. *Int J Dermatol.* 2009;48(8):846–854. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03924.x

27. Fouad N, Mostafa F, Soltan M, Zaki A, Hassan RA. Skin colonization of *Staphylococcus aureus* harboring superantigen toxin genes and its correlation with serum IL-22 level in psoriasis patients. *Egypt J Immunol.* 2022;29(4):94–105

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Поисково-аналитическая работа, обоснование рукописи, дизайн, написание статьи, набор пациентов для участия в исследовании, проведение лабораторного этапа исследования, направление рукописи на публикацию — М.Ю. Николаева; обоснование рукописи, анализ литературных данных, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — К.Н. Монахов; анализ литературных данных, написание и одобрение рукописи — Е.В. Соколовский.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Search and analytical work, justification of the manuscript, design, writing of the article, recruitment of patients, conducting the laboratory stage of the study, sending the manuscript for publication — Marina Yu. Nikolaeva; justification of the manuscript, analysis of literature, writing of the article, approval of the manuscript and sending the manuscript for publication — Konstantin N. Monakhov; analysis of literature, writing and approval of the manuscript — Evgeny V. Sokolovskiy.

Информация об авторах

***Николаева Марина Юрьевна** — ассистент; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>; eLibrary SPIN: 8072-7935; e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Монахов Константин Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>; eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@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

Information about the authors

***Marina Yu. Nikolaeva** — MD; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>; eLibrary SPIN: 8072-7935; e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Konstantin N. Monakhov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>; eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@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

Статья поступила в редакцию: 03.09.2023

Принята к публикации: 13.07.2024

Опубликована онлайн: 22.07.2024

Submitted: 03.09.2023

Accepted: 13.07.2024

Published online: 22.07.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16799>

Оценка эффективности комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных (венерических) бородавок: результаты наблюдательного сравнительного клинического исследования

© Рахматулина М.Р.^{1*}, Большенко Н.В.², Новоселова Е.Ю.¹, Пак В.Л.³, Стовбун С.В.⁴, Арсеенкова О.Ю.⁵

¹Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия

⁵Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Россия

Обоснование. Поскольку ни один метод лечения аногенитальных бородавок не является универсальным, при рецидивирующих формах заболевания может быть рекомендована комбинированная терапия с применением интерферонов и их индукторов.

Цель исследования. Изучить эффективность препарата на основе полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* (Панавир гель 0,002%) в комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок.

Методы. В исследование были включены 60 пациентов: группе 1 ($n = 30$) проводилась радиоволновая деструкция и терапия гелем Панавир 0,002% наружно 2 раза/сут в течение 5 дней до и 10 дней после деструкции, группе 2 ($n = 30$) — радиоволновая деструкция.

Результаты. Отсутствие зуда и боли в зоне деструкции к 5-му дню регистрировалось у 27 (90,0%) пациентов группы 1 и 12 (40,0%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 22,500$), через 10 дней — у 30 (100%) и 26 (86,7%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 4,285$). Воспалительная эритема, отек и инфильтрация через 10 дней отсутствовали у пациентов группы 1, но сохранялись у 7 (23,3%), 12 (40,0%) и 2 (6,7%) пациентов группы 2 соответственно ($\chi^2 = 7,924$). Эпителизация раневой поверхности в течение 5 дней наблюдалась у 18 (60,0%) пациентов группы 1 и 10 (33,3%) группы 2, через 10 дней — у 30 (100%) и 28 (93,3%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 4,285$). Через 90 дней у 2 (6,7%) пациентов группы 1 и у 6 (20,0%) группы 2 регистрировались рецидивы заболевания ($p = 0,499$), снижение количественных показателей содержания вируса папилломы человека наблюдалось у 15 (50,0%) и 14 (46,7%) пациентов соответственно ($p = 0,958$).

Заключение. Установлена эффективность применения геля Панавир 0,002% в комплексной терапии аногенитальных бородавок в отношении снижения выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания, а также снижения частоты рецидивирования высыпаний.

Ключевые слова: аногенитальные бородавки; папилломавирусная инфекция; *Solanum tuberosum*; Панавир гель
Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

Для цитирования: Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Новоселова Е.Ю., Пак В.Л., Стовбун С.В., Арсеенкова О.Ю. Оценка эффективности комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных (венерических) бородавок: результаты наблюдательного сравнительного клинического исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):60–67. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16799>



<https://doi.org/10.25208/vdv16799>

Evaluation of the effectiveness of combination therapy of recurrent anogenital (venereal) warts: results of an observational comparative clinical study

© Margarita R. Rakhmatulina^{1*}, Natalia V. Bolshenko², Elena Yu. Novoselova¹, Viktoria L. Pak³, Sergei V. Stovbun⁴, Olga Yu. Arsenkova⁵

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

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁵N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Background. In case of recurrent forms of the disease, combination therapy with the use of inducers interferons may be recommended.

Aims. To study the effectiveness of polysaccharides of *Solanum tuberosum* shoots (Panavir gel 0.002%) in the combined therapy of recurrent anogenital warts.

Methods. 60 patients: group 1 ($n = 30$) underwent radiowave destruction with Panavir gel 0.002% externally 2 times a day for 5 days before and 10 days after destruction, group 2 ($n = 30$) — radiowave destruction.

Results. Absence of itching and pain by day 5 was recorded in 27 (90.0%) patients of group 1 and 12 (40.0%) of group 2, after 10 days — in 30 (100%) and 26 (86.7%) ($\chi^2 = 4.285$). Inflammatory erythema, edema and infiltration were absent after 10 days in all patients of group 1, but persisted in 7 (23,3%), 12 (40.0%) and 2 (6.7%) patients of group 2 ($\chi^2 = 7.924$). Epithelialization was observed for 5 days in 18 (60.0%) patients of group 1 and 10 (33.3%) patients of group 2, after 10 days — in 30 (100%) and 28 (93.3%) patients ($\chi^2 = 4.285$). 90 days after therapy, relapses of the disease were recorded in 2 (6.7%) patients of group 1 and 6 (20.0%) patients of group 2 ($p = 0.499$), HPV elimination was observed in 11 (36.7%) and 10 (33.3%) patients ($p = 0.967$).

Conclusion. The effectiveness of Panavir gel 0.002% in the complex therapy of anogenital warts has been established in terms of reducing the severity of subjective and objective symptoms of the disease, as well as reducing the frequency of recurrence of rashes.

Keywords: anogenital warts; papillomavirus infection; *Solanum tuberosum*; Panavir gel

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 NORMAFARM LLC, Russian Federation.

For citation: Rakhmatulina MR, Bolshenko NV, Novoselova EYu, Pak VL, Stovbun SV, Arsenkova OYu. Evaluation of the effectiveness of combination therapy of recurrent anogenital (venereal) warts: results of an observational comparative clinical study. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):60–67. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16799>



Обоснование

Аногенитальные (венерические) бородавки, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Заболеваемость аногенитальными бородавками мужчин и женщин (включая новые случаи и рецидивы заболевания) варьирует от 160 до 289 случаев на 100 тыс. населения со средним значением 194,5 случая, а средний ежегодный уровень выявляемости новых манифестаций заболевания составляет 137 случаев на 100 тыс. населения среди мужчин и 120,5 случая — среди женщин [1]. До проведения вакцинации против ВПЧ в мире ежегодно выявлялось около 355 тыс. новых случаев аногенитальных бородавок [2, 3]. Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются у лиц в возрасте 20–25 лет. Например, в Германии у женщин и мужчин данной возрастной категории уровень заболеваемости составляет соответственно 462 и 345 случаев на 100 тыс. населения, в Великобритании — 710 и 720 случаев, при этом большинство исследователей указывают на выраженную тенденцию к резкому увеличению заболеваемости за последние годы [4–7].

Вследствие патогенетических особенностей папилломавирусной инфекции заболевание нередко характеризуется рецидивирующим течением. В процессе эволюции ВПЧ приобрел феномен «ускользания» от иммунологической защиты за счет иммуносупрессивных свойств вирусных белков, которые обуславливают угнетение Th1-звена клеточного иммунитета и сдвиг баланса в сторону Th2-иммунной реакции [8]. Кроме того, в цикле развития вируса отсутствует фаза виремии, поэтому антитела к ВПЧ либо не продуцируются, либо определяются в очень низкой концентрации, которая не способна обеспечить длительную и надежную защиту от развития заболевания. ВПЧ является слабым антигеном и слабым индуктором эндогенного интерферона (хотя достаточно чувствителен к экзогенным интерферонам), вследствие чего часто при папилломавирусной инфекции наблюдается снижение клеточного иммунитета, а также дефицит местного и общего интерферона [9].

Основным методом терапии аногенитальных бородавок является их деструкция. Однако методы деструкции, или хирургического иссечения, приводя к удалению клинических проявлений заболевания, полностью не устраняют риск развития рецидива, поскольку не приводят к элиминации ВПЧ, вызвавшего их развитие. Кроме того, развитие рецидива нередко обусловлено латентной инфекцией в прилегающих участках кожи. Согласно данным исследования S. Varton и соавт., у 28% пациентов после проведения деструкции рецидив отмечался в течение 1 месяца, у 62% — в течение 3 месяцев, при этом 85% пациентов, получавших терапию подофиллотоксином, отметили рецидив аногенитальных бородавок в течение ближайших 3 месяцев [10].

Согласно действующим клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, при рецидивировании клинических проявлений заболевания рекомендуется повторная деструкция аногенитальных бородавок на фоне применения интерферонов и иных противовирусных препаратов. В комбинированной терапии рекомендуется применять препараты, содержащие интерферон-альфа-2b, интерферон

гамма человеческий рекомбинантный, инозин пранобекс или полисахариды побегов *Solanum tuberosum* [11].

Панавир (полисахариды побегов *Solanum tuberosum*) — оригинальный российский противовирусный препарат растительного происхождения широкого спектра противовирусного действия. Препарат действует практически на всех этапах жизненного цикла ВПЧ, начиная от этапа адгезии, подавляет пенетрацию, препятствует раскрытию вирусного капсида, влияет на транскрипцию ДНК вируса [12]. В исследованиях отечественных ученых была установлена эффективность применения системных лекарственных форм Панавира (раствора для внутривенного применения, ректальных суппозиториев) в терапии заболеваний, ассоциированных с ВПЧ [13, 14].

Цель исследования — изучить эффективность местного применения препарата на основе полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* (Панавир гель 0,002%) в комбинированной терапии рецидивирующих клинических проявлений папилломавирусной инфекции.

Методы

Дизайн исследования

В открытое сравнительное клиническое исследование были включены 60 пациентов с рецидивирующими аногенитальными бородавками: пациентам группы 1 — основной группе ($n = 30$) — проводилась комбинированная терапия (радиоволновая деструкция и Панавир гель 0,002% наружно 2 раза/сут в течение 5 дней до и 10 дней после деструкции), пациентам группы 2 — группе контроля ($n = 30$) — только радиоволновая деструкция.

Перед началом исследования пациентам были разъяснены цели, методы, возможные риски и иные аспекты исследования и получено добровольное подписанное и датированное информированное согласие.

Диагноз «аногенитальные бородавки» устанавливался на основании характерных клинических проявлений при физикальном обследовании пациентов и подтверждался выявлением ДНК ВПЧ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) («АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип FRT», ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Приближенное значение площади поражения новообразований и/или площади раны после деструкции новообразований на коже и слизистых оболочках измерялось с помощью палетки (прозрачная пластиковая линейка, разбитая на квадратные сантиметры). Вычисление площади выполнялось с использованием формулы Л.Г. Петерсон $S \approx (a+b):2$ по алгоритму, представленному на рис. 1.

Выраженность субъективных симптомов (зуда и боли) в процессе наблюдения оценивалась пациентом по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (VAS): от 0 — отсутствие зуда/боли до 10 — очень сильный зуд/боль.

Пациенты находились под наблюдением в течение 90 дней после окончания терапии, оценку субъективных и объективных симптомов заболевания проводили через 10, 30 и 90 дней после завершения терапии. Дополнительно через 90 дней методом ПЦР-РВ оценивали динамику количественных показателей ВПЧ.

Критерии соответствия

В исследование **включались** пациенты в возрасте 18–60 лет с аногенитальными бородавками, имеющие

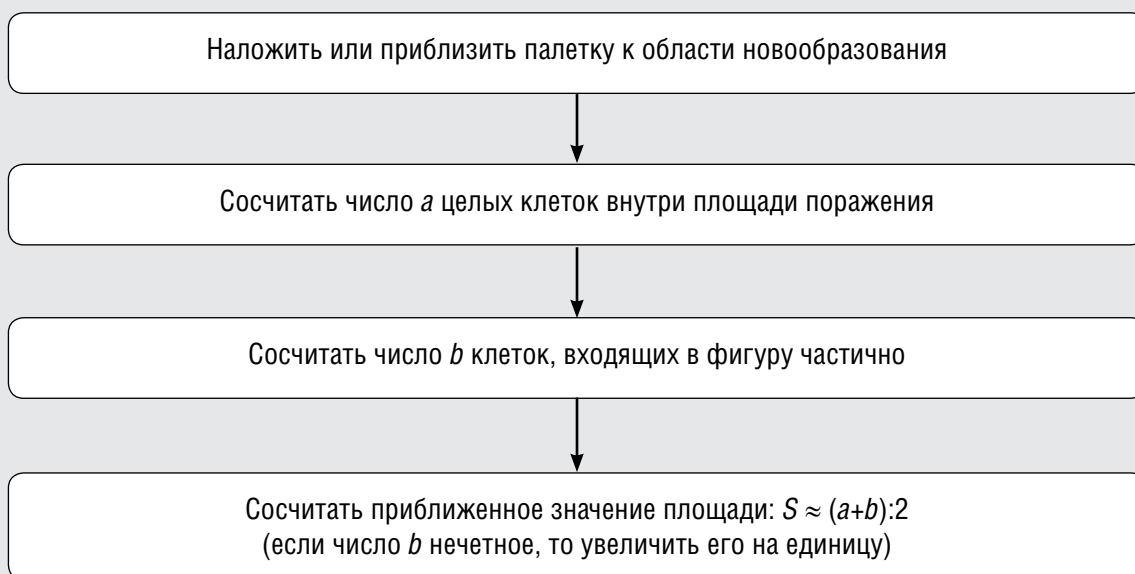


Рис. 1. Вычисление площади поражения новообразований и/или площади раны после деструкции новообразований на коже и слизистых оболочках
 Fig. 1. Calculation of the area of lesion of neoplasms and/or the area of the wound after the destruction of neoplasms on the skin and mucous membranes

в анамнезе два и более рецидива заболевания в течение предшествующего года.

Критериями не включения в исследование являлись: выявление методом ПЦР возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, за исключением ВПЧ; индивидуальная непереносимость и повышенная чувствительность к компонентам геля Панавир; наличие злокачественных новообразований, соматической патологии, приводящей к иммуносупрессии; ВИЧ-инфекция; беременность и период лактации.

Из исследования **исключались** пациенты, применявшие в процессе терапии любые antimicrobные, антисептические препараты местного действия, в процессе исследования — противовирусные и иммуномодулирующие лекарственные средства.

Условия проведения

Клиническое обследование пациентов и лабораторные исследования проводились на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в один этап с февраля по июнь 2023 г., запланированная продолжительность исследования составила в среднем 90–105 дней (период терапии — 15 дней в группе 1 и 1 день — в группе 2, период наблюдения — 90 дней). В ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не происходило.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам основной группы проводилась радиоволновая деструкция аногенитальных бородавок в комбинации с наружной терапией препаратом Панавир гель 0,002% (2 раза/сут в течение 5 дней до и 10 дней после деструкции), пациентам группы сравнения проводилась только радиоволновая деструкция аногенитальных бородавок.

Исходы исследования

В ходе исследования оценивались следующие параметры: наличие/отсутствие рецидивов заболевания через 30 и 90 дней после завершения терапии; наличие субъективных и объективных симптомов воспалительного процесса через 5 и 10 дней после проведения деструкции; время эпителизации тканей после проведения деструкции; количество рецидивов через 30 и 90 дней после завершения терапии; динамика количественных показателей ВПЧ через 90 дней после завершения терапии.

Анализ в подгруппах

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 50 лет с рецидивирующими аногенитальными бородавками, группы формировались без учета гендерных и возрастных характеристик пациентов.

Методы регистрации исходов

На всех временных точках исследования оценивались субъективные и объективные симптомы заболевания. Эффективность проведенной терапии подтверждалась отсутствием субъективных и объективных симптомов воспалительного процесса через 10 дней после проведения деструкции, сокращением времени эпителизации тканей, отсутствием рецидивов через 30 и 90 дней после завершения терапии. В качестве дополнительных критериев эффективности оценивалось отсутствие ДНК ВПЧ или снижение количественных показателей ВПЧ при лабораторных исследованиях через 90 дней после завершения терапии.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол заседания № 1 от 27 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. Качественные показатели сравнивались между группами на основе критерия χ^2 Пирсона (статистически значимыми считались значения $\chi^2 > 3,841$) или точного критерия Фишера (статистически значимыми считались значения $p < 0,05$). Анализ изменения распределений показателей в ходе терапии проводился с помощью непараметрических аналогов — критерия Фридмана и критерия знаковых рангов Уилкоксона, а межгрупповые сравнения изменений — с помощью критерия Уилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В основную группу исследования (группу 1) было включено 18 (60,0%) пациенток женского и 12 (40,0%) пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 40 лет, в группу сравнения (группу 2) — 19 (63,3%) пациенток женского и 11 (36,7%) пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 42 лет. Различия между группами по распределению пациентов по половому признаку и возрасту пациентов являлись статистически незначимыми ($p = 0,070$).

На момент обращения все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на патологические высыпания в аногенитальной области. Кроме того, пациенты отмечали следующие субъективные проявления: зуд — 12 (40,0%) пациентов группы 1 и 10 (33,3%) пациентов группы 2; болезненность в области высыпаний — 15 (50,0%) пациентов группы 1 и 14 (46,7%) пациентов группы 2; болезненность при половых контактах — 18 (60,0%) пациентов группы 1 и 19 (63,7%) пациентов группы 2.

При объективном осмотре у всех пациентов (100%) были диагностированы аногенитальные бородавки.

У женщин регистрировались высыпания следующей локализации, соответственно у пациенток группы 1 и группы 2: на слизистой оболочке вульвы — у 12 (66,7%)

и 10 (52,6%); на коже больших половых губ — у 8 (44,4%) и 4 (21,0%); на коже лобка — у 4 (22,2%) и 5 (26,3%); в перианальной области — у 5 (27,7%) и 6 (31,6%).

У мужчин аногенитальные бородавки локализовались следующим образом, соответственно у пациентов группы 1 и группы 2: в области крайней плоти — у 7 (58,3%) и 8 (72,7%); в области головки полового члена — у 5 (41,7%) и 4 (36,4%); в перианальной области — у 5 (41,7%) и 6 (54,5%); на теле полового члена — у 3 (25%) и 4 (36,4%).

Общая площадь патологических высыпаний на коже и слизистых оболочках составляла, соответственно у пациентов группы 1 и группы 2: менее 2 см² — у 9 (30,0%) и 7 (23,3%); от 2 до 4 см² — у 16 (53,3%) и 17 (56,7%); более 4 см² — у 5 (16,7%) и 6 (20,0%).

Различия между группами по локализации аногенитальных бородавок ($p = 0,696$) и их площади ($p = 0,911$) являлись статистически незначимыми.

При исследовании методом ПЦР у всех пациентов, включенных в исследование, была выявлена ДНК ВПЧ. Количественные показатели содержания ВПЧ от 4,0 до 5,0 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток регистрировались у 18 (60,0%) пациентов группы 1 и 17 (56,7%) пациентов группы 2; от 3,0 до 4,0 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток — у 12 (40,0%) и 13 (43,3%) пациентов соответственно.

Основные результаты исследования

Пациенты группы 1 до проведения деструкции аногенитальных бородавок в течение 5 дней применяли на область высыпаний Панавир гель 0,002% 2 раза/сут. На фоне применения препарата 17 (56,7%) пациентов отметили уменьшение выраженности зуда и болезненности в области поражения, изменений в площади высыпаний зарегистрировано не было.

Через 5 и 10 дней после проведения деструкции у пациентов, включенных в исследование, оценивались наличие субъективных и объективных симптомов в области поражения, а также сроки эпителизации тканей после проведения деструкции (табл. 1).

Таблица 1. Динамика субъективных, объективных симптомов и сроков эпителизации у пациентов групп 1 и 2
Table 1. Dynamics of subjective, objective symptoms and timing of epithelialization in patients of groups 1 and 2

Показатель	Группы пациентов		После деструкции							
			3-й день		5-й день		7-й день		10-й день	
	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)
Боль в области высыпаний	15	14	3	21	3	18	0	16	0	4
Критерий χ^2 Пирсона	0,066		22,500		16,483		21,818		4,285	
Зуд в области высыпаний	12	10	2	18	3	18	0	14	0	4
Критерий χ^2 Пирсона	0,287		19,200		16,483		18,260		4,285	
Эритема в области высыпаний	30	30	—	—	5	16	—	—	0	7
Критерий χ^2 Пирсона	—		—		8,864		—		7,924	
Отек в области высыпаний	30	30	—	—	3	12	—	—	0	3
Критерий χ^2 Пирсона	—		—		7,200		—		7,924	
Инфильтрация в зоне деструкции	30	30	—	—	3	10	—	—	0	4
Критерий χ^2 Пирсона	—		—		4,811		—		4,285	
Эпителизация раневой поверхности	0	0	—	—	18	10	—	—	30	26
Критерий χ^2 Пирсона	—		—		4,285		—		4,285	

Выраженность зуда и боли через 3 дня после проведения деструкции была статистически достоверно выше у пациентов группы 2 (6,4 и 6,6 балла), чем у пациентов группы 1 (2,4 и 2,4 балла) ($p = 0,015$). Полное отсутствие симптомов зуда и боли в зоне деструкции к 5-му дню наблюдения регистрировалось у 27 (90,0%) пациентов группы 1, что значимо отличалось от показателей пациентов группы 2 — 12 (40,0%) ($\chi^2 = 22,500$). Через 10 дней после проведения деструкции об отсутствии субъективных симптомов свидетельствовали все пациенты группы 1 (100%) и 26 (86,7%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 4,285$).

Воспалительная эритема в области деструкции сохранялась к 5-му дню наблюдения лишь у 5 (16,7%) пациентов группы 1, что значимо отличалось от пациентов группы 2 — 16 (53,3%) ($\chi^2 = 8,864$). К 10-му дню наблюдения воспалительная эритема отсутствовала у всех пациентов группы 1, но сохранялась у 7 (23,3%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 7,924$). Отек кожи и слизистых оболочек в день деструкции присутствовал у всех пациентов, к 5-му дню наблюдения наблюдался у 3 (10,0%) пациентов группы 1 и 12 (40,0%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 7,200$), к 10-му дню — только у 3 (10,0%) группы 2 ($\chi^2 = 7,924$). Инфильтрация в зоне деструкции присутствовала к 5-му дню у 3 (10,0%) пациентов группы 1 и 10 (33,3%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 4,811$); к 10-му дню — только у 4 (13,3%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 4,285$).

Эпителизация раневой поверхности регистрировалась в группе 1 к 5-му дню наблюдения у 18 (60,0%) пациентов, к 10-му дню — у 100% пациентов. В группе 2 эпителизация наблюдалась в более поздние сроки: на 5-й день наблюдения — только у 10 (33,3%) пациентов, на 10-й день — у 26 (86,7%) пациентов ($\chi^2 = 4,285$).

С целью оценки частоты рецидивирования клинических проявлений папилломавирусной инфекции через 30 и 90 дней после проведенной терапии осуществлялся физикальный осмотр пациентов. В течение 30 дней с момента завершения терапии рецидивы аногенитальных бородавок регистрировались у 1 (3,3%) пациента группы 1 и у 2 (6,7%) пациентов группы 2, с 30 до 90 дня после терапии — дополнительно у 1 (3,3%) и 4 (13,3%) пациентов соответственно. Таким образом, на момент заключительного визита у 2 (6,7%) пациентов группы 1 и 6 (20,0%) пациентов группы 2 регистрировались рецидивы заболевания ($p = 0,499$).

Дополнительные результаты исследования

Анализ вторичных показателей эффективности также выявил сопоставимую эффективность в исследуемых группах.

В качестве вторичного параметра эффективности изучалась элиминация ВПЧ или снижение их количественных показателей через 90 дней после завершения терапии. Элиминация ВПЧ при лабораторном исследовании была зарегистрирована у 11 (36,7%) пациентов группы 1 и 10 (33,3%) пациентов группы 2 ($p = 0,967$), снижение количественных показателей содержания ВПЧ — у 15 (50,0%) и 14 (46,7%) пациентов соответственно ($p = 0,958$).

В исследовании не было пациентов, прекративших участие досрочно. Ни один из пациентов группы 1 не общался о перерывах в терапии, приверженность к лечению у пациентов была достаточно высокой, что свидетельствует об удобстве применения геля Панавир 0,002% и его оптимальной переносимости.

Нежелательные явления

В настоящем исследовании нежелательных явлений проводимой терапии зарегистрировано не было.

Обсуждение

Патогенетические особенности папилломавирусной инфекции оказывают непосредственное влияние на течение заболевания. В глубоких базальных слоях эпителия, где локализуется ВПЧ, репликация вируса незначительна, а клеточный лизис отсутствует, что делает возбудителя заболевания «невидимым» для иммунной системы. Вирус не вызывает гибель инфицированной клетки, следовательно, отсутствуют местное воспаление, высвобождение местных цитокинов, активация антиген-презентирующих клеток и клеточно-опосредованный иммунный ответ [15].

Существует достаточно большое количество методов терапии аногенитальных бородавок, но ни один даже самый современный из них полностью не устраняет риск рецидива, поскольку удаление патологических новообразований не означает элиминацию ВПЧ, вызвавшего их развитие. В случае рецидивирования заболевания более эффективным считается комбинированный подход, когда локальное удаление высыпаний проводится на фоне применения неспецифического противовирусного и иммуномодулирующего лечения.

Согласно действующим клиническим рекомендациям «Аногенитальные (венерические) бородавки», при повторном манифестировании клинических проявлений заболевания деструкция аногенитальных бородавок рекомендована на фоне применения препаратов, содержащих интерферон-альфа-2b, интерферон гамма человеческий рекомбинантный, инозин пранобекс или картофеля побегов суммы полисахаридов.

Панавир — оригинальный российский противовирусный препарат растительного происхождения, субстанция которого является биологически активным полисахаридом, полученным из растения *Solanum tuberosum* и относящимся к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения. Основной механизм противовирусной активности Панавира обусловлен его способностью стимулировать секрецию интерферонов, которые являются одним из координирующих факторов врожденного иммунитета [12]. В клинических испытаниях Панавир не оказывал влияние на уровень интерферона в сыворотке крови человека, однако изменял способность лейкоцитов производить IFN α и IFN γ при стимуляции индукторами синтеза интерферона: уровни лейкоцитарного интерферона возрастали в 2,7–3,0 раза (до концентраций, соответствующих терапевтическим дозам интерферона) [16].

В настоящее время эффективность и безопасность применения Панавира доказана в многочисленных клинических исследованиях и наблюдениях, при этом большинство из них было посвящено изучению действия системных форм препарата [13, 14, 17, 18]. В настоящем исследовании мы оценивали эффективность комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок с использованием препарата Панавир в форме геля 0,002% для наружного применения. Согласно полученным данным, применение препарата достоверно снижало выраженность субъективных (зуд, болезненность) и объективных (эритема, отек, инфильтрация) симптомов

в местах поражения и способствовало более быстрой эпителизации тканей после деструкции, сокращая время заживления раневой поверхности (у 60% пациентов до 5 дней). Результаты нашего исследования подтверждают данные С. Роговской и соавт., установивших положительный клинический эффект терапии с использованием наружной формы препарата Панавир [18].

В процессе наблюдения мы не получили статистически достоверных различий между группами пациентов, которым проводилась деструкция высыпаний и комбинированная терапия, в отношении таких показателей, как элиминация или снижение количественных показателей ВПЧ. Вместе с тем стоит отметить, что у пациентов, применявших в терапии Панавир гель 0,002%, наблюдалось меньшее количество реци-

дивов, чем в группе сравнения, как в течение первого месяца наблюдения (3,3 и 6,7% соответственно), так и через 3 месяца после окончания терапии (6,7 и 20,0% соответственно).

Заключение

Результаты исследования позволяют констатировать эффективность применения препарата Панавир гель 0,002% для наружного применения в комплексной терапии аногенитальных бородавок в отношении снижения выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания, а также снижения частоты рецидивирования высыпаний — на момент заключительного визита рецидивы заболевания регистрировались у 2 (6,7%) пациентов группы 1 и у 6 (20,0%) пациентов группы 2. ■

Литература/References

1. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):1644–1653. doi: 10.1111/jdv.16522
2. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
3. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine*. 2012;30(42):6016–6019. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056
4. Soper DE. In: Berek JS, ed. *Novak's Gynecology*. 13th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. P. 453–470.
5. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, Fukumoto L. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl 2):S210–S224. doi: 10.1086/342109
6. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS*. 1998;9(10):571–578. doi: 10.1258/0956462981921143
7. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician*. 2004;70(12):2335–2342.
8. Cobos C, Figueroa JA, Mirandola L, Colombo M, Summers G, Figueroa A, et al. The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review. *Int Rev Immunol*. 2014;33(5):383–401. doi: 10.3109/08830185.2014.911857
9. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Шахова К.А. Патогенетические аспекты факторов местного иммунитета в различные стадии папилломавирусной инфекции. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;4:2–8. [Androsova LD, Kontorshchikova KN, Shakhova KA. Pathogenetic aspects of local immunity factors in various stages of papillomavirus infection. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologii*. 2016;4:2–8. (In Russ.)] doi: 10.12737/22636
10. Barton S, Wakefield V, O'Mahony C, Edwards S. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(10):e027765. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027765
11. Аногенитальные (венерические) бородавки: клинические рекомендации, 2021. [Anogenital (venereal) warts: Clinical recommendations, 2021. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1
12. Kalinina TS, Zlenko DV, Kiselev AV, Litvin AA, Stovbun SV. Antiviral activity of the high-molecular-weight plant polysaccharides (Panavir®). *Int J Biol Macromol*. 2020;161:936–938. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.031
13. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности применения противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Гинекология*. 2014;16(5):24–26 [Dovletkhanova ER, Abakarova PR. The possibilities of using antiviral drugs with immunomodulatory effects in the treatment of HPV-associated diseases. *Gynecology*. 2014;16(5):24–26. (In Russ.)].
14. Ибишев Х.С., Коган М.И. Лечение крупных рецидивирующих остроконечных кондилом наружных гениталий у мужчин. *Урология*. 2013;6:56–59 [Ibishev KS, Kogan M.I. Treatment of recurrent large external genital warts in men. *Urologia*. 2013;6:56–59. (In Russ.)].
15. Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Ryaite BK, Byrne M, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(6):768–774. doi: 10.1093/ajcp/102.6.768
16. Колобухина Л.В., Носик Н.Н., Меркулова Л.Н., Брагинский Д.М., Лаврухина Л.А., Калинина Т.С., и др. Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении Панавира. Цитокины и воспаление. 2009;8(2):49–52 [Kolobukhina LV, Nosik NN, Merkulova LN, Braginskii DM, Lavrukina LA, Kalinina TS, et al. Time course of leukocyte interferon induction after single and repeated application of panavir. *Cytokines and Inflammation*. 2009;8(2):49–52. (In Russ.)].
17. Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Кучеров В.А., Киселев А.В., Багаева М.И. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии больных с клиническими проявлениями аногенитальной папилломавирусной инфекции. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(2):84–87 [Rakhmatulina MR, Bolshenko NV, Kucherov VA, Kiselev AV, Bagaeva MI. Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy in patients with clinical manifestations of anogenital human papillomavirus infection. *Rossiyskii Vestnik Akushera-Ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(2):84–87. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush2019190218
18. Роговская С., Подзолкова Н., Оламова А. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика. *Врач*. 2010;12:46–49. [Rogovskaya S, Podzolkova N, Olamova A. Genital warts: therapy and prevention. *Vrach*. 2010;12:46–49. (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн исследования — М.Р. Рахматулина, С.В. Стовбун; анализ данных и интерпретация результатов — Н.В. Большенко, О.Ю. Арсенкова; статистическая обработка — Е.Ю. Новоселова, В.Л. Пак; написание текста — М.Р. Рахматулина, Н.В. Большенко.

Authors' participation: all the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication. The concept and design of the study — Margarita R. Rakhmatulina, Sergei V. Stovbun; data analysis and interpretation of results — Natalia V. Bolshenko, Olga Yu. Arsenkova; statistical processing — Elena Yu. Novoselova, Viktoria L. Pak; text writing — Margarita R. Rakhmatulina, Natalia V. Bolshenko.

Информация об авторах

***Рахматулина Маргарита Рафиковна** — д.м.н., профессор; адрес: 107076, Россия, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru
Большенко Наталья Викторовна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-5231>; eLibrary SPIN: 1671-6476; e-mail: sanabol@mail.ru
Новоселова Елена Юрьевна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; eLibrary SPIN: 6955-5842; e-mail: novoselova@cnikvi.ru
Пак Виктория Львовна — e-mail: vika-pak_123@bk.ru
Стовбун Сергей Витальевич — д.ф.-м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>; e-mail: s.stovbun@chph.ras.ru
Арсенкова Ольга Юрьевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1440-524X>; e-mail: omasik@gmail.com

Information about the authors

***Margarita R. Rakhmatulina** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru
Natalia V. Bolshenko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-5231>; eLibrary SPIN: 1671-6476; e-mail: sanabol@mail.ru
Elena Yu. Novoselova — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; eLibrary SPIN: 6955-5842; e-mail: novoselova@cnikvi.ru
Viktoria L. Pak — e-mail: vika-pak_123@bk.ru
Sergei V. Stovbun — Dr. Sci. (Phys.-Math.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>; e-mail: s.stovbun@chph.ras.ru
Olga Yu. Arsenkova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1440-524X>; e-mail: omasik@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 17.06.2024
 Принята к публикации: 13.07.2024
 Опубликовано онлайн: 30.07.2024

Submitted: 17.06.2024
 Accepted: 13.07.2024
 Published online: 30.07.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16750>

Клинический опыт ведения пациентов с лимфогранулемой венерической

© Плахова К.И.*, Катунин Г.Л., Абудуев Н.К., Васильев М.М.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

В статье представлены два клинических случая лимфогранулемы венерической с классическими проявлениями заболевания. В первом случае прослеживается стадийность лимфогранулемы венерической: появление первичного аффекта (язва на половом члене), развитие через несколько недель регионарного (пахового) лимфаденита и проктита (аноректальный синдром). На фоне назначенной антибактериальной терапии по схеме доксициклин в дозе 100 мг 2 раза/сут в течение 21 дня клинические проявления полностью разрешились. Второй случай интересен развитием клинической картины лимфогранулемы венерической со второй стадии заболевания (паховый синдром) и неэффективностью лечения доксициклином, что в дальнейшем потребовало хирургического вмешательства. Кроме того, в данном случае первоначально ДНК *Chlamydia trachomatis* была обнаружена в соскобе из уретры без признаков воспаления мочеиспускательного канала, что является редкостью для этого заболевания. Для лечения пациента с «паховым синдромом» как клиническим проявлением лимфогранулемы венерической был успешно применен антибиотик группы фторхинолонов — левофлоксацин по схеме 500 мг 2 раза/сут в течение 28 дней.

Ключевые слова: лимфогранулема венерическая; клинический случай; «аноректальный синдром»; «паховый синдром»

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

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

Для цитирования: Плахова К.И., Катунин Г.Л., Абудуев Н.К., Васильев М.М. Клинический опыт ведения пациентов с лимфогранулемой венерической. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):68–77. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16750>



<https://doi.org/10.25208/vdv16750>

Clinical experience in managing patients with lymphogranuloma venereum

© Xenia I. Plakhova*, Georgiy L. Katunin, Nazirbek K. Abuduyev, Mikhail M. Vasiliev

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

The article presents two clinical cases of lymphogranuloma venereum with classic manifestations of the disease. In the first case, the stages of lymphogranuloma venereum can be traced: the appearance of a primary affect (ulcer on the penis), the development after a few weeks of regional (inguinal) lymphadenitis and proctitis (anorectal syndrome). On the background of prescribed antibiotic therapy according to the regimen: doxycycline at a dose of 100 mg twice a day for 21 days, the clinical manifestations completely resolved. The second case is interesting in the development of the clinical picture of lymphogranuloma venereum from the second stage of the disease (inguinal syndrome) and the ineffectiveness of treatment with doxycycline, which subsequently required surgical intervention. In addition, in this case, *Chlamydia trachomatis* DNA was initially detected in a urethral scraping without evidence of urethral inflammation, which is rare for this disease. To treat a patient with “inguinal syndrome” as a clinical manifestation of lymphogranuloma venereum, a fluoroquinolone antibiotic, levofloxacin, was successfully used according to the regimen 500 mg twice a day for 28 days.

Keywords: lymphogranuloma venereum; clinical case; “anorectal syndrome”; “inguinal syndrome”

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 at the personal expense of the author’s team.

Patient consent: all patients 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: Plakhova XI, Katunin GL, Abuduyev NK, Vasiliev MM. Clinical experience in managing patients with lymphogranuloma venereum. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):68–77.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16750>



Актуальность

Лимфогранулема венерическая (бубон тропический, болезнь Дюрана–Никола–Фавра, лимфогранулема паховая, четвертая венерическая болезнь) — инфекция, передаваемая половым путем (ИППП), со стадийным клиническим течением, вызывается *Chlamydia trachomatis* серотипами/генотипами L1, L2 и L3.

Лимфогранулема венерическая (ЛГВ) эндемична для тропических и субтропических районов мира и чаще регистрируется в странах Юго-Восточной Азии, Индии, Карибского бассейна, Южной Америки, некоторых районах Африки [1–3]. С 2003 г. рост случаев ЛГВ отмечается в Европе, Северной Америке, Австралии [2, 3]. По данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC), в Европейском союзе в 2016 г. было зарегистрировано более 2300, а в 2017 г. — почти 2000 новых случаев ЛГВ [4]. Большинство случаев ЛГВ наблюдались у мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), с преимущественным поражением прямой и толстой кишки (проктит/проктолит), среди выявленных случаев ЛГВ 64% пациента были ВИЧ-позитивные. Исследование, проведенное в 2014–2017 гг. в ряде стран Центральной и Восточной Европы, показало, что из протестированных 500 положительных на *C. trachomatis* ректальных биологических образцов (соскобов), взятых от МСМ, в 25,6% был обнаружен возбудитель ЛГВ [5]. В аналогичном исследовании, проведенном в России (г. Москва) и опубликованном в 2022 г., было протестировано 534 ректальных соскоба от МСМ, посещающих проктолога, в 199 случаях была обнаружена *C. trachomatis*, из них в 68,8% — возбудитель ЛГВ [6]. По данным литературы, в последние годы также отмечается увеличение числа пациентов ЛГВ с отрицательным ВИЧ-статусом и другими сопутствующими ИППП [3, 7].

Ранее классификация типов *C. trachomatis* основывалась на серологическом типировании — обнаружении различных антигенов внешней мембраны бактерий. В настоящее время классификация типов *C. trachomatis* основана на определении однонуклеотидного полиморфизма в гене, кодирующем белок наружной мембраны хламидии, — *ompA* [2, 3, 5]. В последние годы в Европе наиболее распространенным генотипом *C. trachomatis*, вызывающим ЛГВ, являются генотип L2 и подтип L2b, предположительно завезенный в Европу из стран Северной Америки [2, 3, 5, 7]. Ряд исследователей сообщили о появлении в разных частях мира нового гибридного генотипа L2b/D–Da, обусловленного рекомбинацией ДНК генотипов D–Da и L2 *C. trachomatis* [8]. Патогенные свойства *C. trachomatis* серотипов/генотипов L1, L2 и L3 позволяют бактерии проникать и размножаться в клетках лимфатической системы, вызывая воспаление лимфатических сосудов и лимфатических узлов [1–3].

ЛГВ является заболеванием со стадийным клиническим течением. Инкубационный период в среднем составляет от 3 до 30 дней. Клинические проявления первой стадии ЛГВ локализуются в месте внедрения возбудителя — половых органах, перианальной области или слизистой прямой кишки, ротоглотке. На половом члене у мужчин, вульве, стенке влагалища или шейке матки у женщин появляются безболезненные, единичные или множественные папулы или пустулы, в дальнейшем на их месте развиваются язвы. При расположении первичного поражения на слизистой мочеиспускатель-

ного канала нередко возникают симптомы уретрита. Симптомами проктита/проктоколита (аноректального синдрома) могут быть боль или дискомфорт в области заднего прохода, слизисто-гнойные или кровянистые выделения из прямой кишки, тенезмы, запоры или диарея, а также боль в нижней части живота. Поражение полости рта и глотки встречается редко и проявляется симптомами фарингита или тонзиллита [1–3, 9].

Симптомы второй стадии ЛГВ появляются примерно через 2–6 недель от начала первичного поражения и связаны с развитием регионарного лимфаденита, лимфангита и гематогенным распространением инфекции. При локализации первичных клинических проявлений заболевания в области полового члена, вульвы или уретры развивается «паховый синдром». Паховые и/или бедренные лимфатические узлы постепенно увеличиваются, спаиваются между собой и окружающими тканями. Нарастающий воспалительный процесс приводит к образованию гнойных конгломератов (бубонов), кожа над лимфатическими узлами приобретает застойно-красный цвет и истончается, возникают очаги флюктуации с последующим образованием свищей и выделением из них гноя. Примерно у 10–20% больных лимфаденит появляется с обеих сторон паховой связки (симптом борозды), что является патогномичным симптомом ЛГВ. При первичном поражении влагалища, шейки матки или прямой кишки в воспалительный процесс вовлекаются подвздошные, глубокие тазовые, забрюшинные и/или периректальные лимфатические узлы, что сопровождается болью в пояснице и в низу живота или симптомами проктита/проктоколита при поражении прямой кишки (аноректальном синдроме). При развитии патологического инфекционного процесса в ротоглотке отмечается шейный лимфаденит (фарингеальный синдром). Поражение лимфатических узлов приводит к появлению интоксикаций, мышечной и суставной боли, повышению температуры тела [1–3].

Третья стадия ЛГВ (аногениторектальный синдром) возникает у нелеченых лиц через 1–3 года от начала заболевания, чаще у женщин и МСМ. При развитии хронического проктоколита у больных постепенно формируется стеноз прямой кишки, язвенно-гранулематозные поражения ведут к образованию периректальных абсцессов и свищей, у женщин могут возникать ректовагинальные свищи. Нарушение оттока в пораженных лимфатических и венозных сосудах половых органов сопровождается длительным отеком и склерозирующим фиброзом тканей, способствует увеличению (слоновость) и изъязвлению пораженных органов — образованию так называемого эстиомена [1–3].

К редким проявлениям ЛГВ относят реактивный артрит, поражение сердца, печени, менингит и воспалительные заболевания глаз [1–3].

При постановке диагноза ЛГВ основываются на анамнестических и эпидемиологических данных, характерной клинической картине заболевания и результатах лабораторных методов исследования. Отделяемое эрозий или язв половых органов, соскобы со слизистой оболочки ротоглотки, уретры или прямой кишки и биологические образцы пораженных лимфатических узлов (аспират, отделяемое) могут быть исследованы на наличие *C. trachomatis* с использованием культуры клеток или молекулярно-биологических методов.

В настоящее время предпочтительными методами исследования клинического материала являются методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) для обнаружения ДНК *C. trachomatis*, например полимеразная цепная реакция (ПЦР) в качестве первого этапа диагностики ЛГВ. В случае положительного результата проводят МАНК на обнаружение специфических фрагментов ДНК серотипов/генотипов L1–L3 *C. trachomatis*. Однако на практике эти тесты необщедоступны и могут существенно различаться по специфичности и чувствительности в зависимости от места взятия клинического материала и производителя тест-систем [2, 3, 10]. Применение культурального исследования для лабораторной диагностики ЛГВ ограничивается ввиду трудоемкости проведения, высокой стоимости и чувствительности метода, не превышающего 75–85% [2, 3]. Для диагностики ЛГВ также используются серологические методы исследования сыворотки крови, которые становятся положительными через 2–4 недели после инфицирования. Подтверждение диагноза у пациента с симптомами ЛГВ возможно при обнаружении высоких титров антител к *C. trachomatis* (особенно IgA и IgM) в иммуноферментном анализе (ИФА), титре антител 1:64 и выше в реакции связывания комплемента с хламидийным антигеном или титре антител 1:128 и выше в микроиммунофлюоресцентном тесте с антигенами *C. trachomatis*. Также диагностическим является четырехкратное и более повышение титра антител в образцах крови, взятых с интервалом в 2 недели наблюдения. Серологические методы не строго специфичны для ЛГВ, а интерпретация результатов серологических тестов не стандартизирована и не подтверждена исследованиями, что не позволяет в настоящее время рекомендовать их широкое применение при рутинной лабораторной диагностике этого заболевания [2, 3, 11, 12]. Дополнительную помощь в диагностике ЛГВ могут оказать результаты клинического анализа крови (лейкоцитоз, моноцитоз, эозинофилия, повышенная СОЭ) [1].

Во всех случаях ЛГВ показана этиотропная терапия. Препаратами выбора для лечения пациентов с ЛГВ являются антибактериальные препараты, активные в отношении *C. trachomatis*. Препарат первой линии — доксициклин, который назначается в дозе 100 мг 2 раза/сут в течение 21 дня. Альтернативные препараты назначают по следующим схемам: эритромицин в дозе 500 мг 4 раза/сут в течение 21 дня или азитромицин в дозе 1 г 1 раз/нед в течение 3 недель. Эффективность лечения пациентов с ЛГВ также была показана при назначении миноциклина, рифампицина и моксифлоксацина. Необходимость хирургического вмешательства возникает в случае поражения лимфатических узлов, например при развитии «пахового синдрома», при «аногенито-ректальном синдроме», эстиоме и других поздних проявлениях заболевания. Все пациенты, получившие лечение по поводу ЛГВ, должны находиться под наблюдением до исчезновения клинических симптомов и для проведения контрольных лабораторных исследований [2, 3, 11, 12].

Первый клинический случай

Пациент Р., 35 лет, житель г. Москвы, обратился в консультативно-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на образование на коже полового члена, появившееся около 1 месяца назад, также пациент отмечал возникшее в течение последней не-

дели чувство вздутия живота, единичный эпизод крови в кале и периодически возникающий «холодный пот».

Анамнез жизни. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно лечение не проводил. Не курит, алкоголем не злоупотребляет, наркотики не употреблял. Профессиональных вредностей нет. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Оперативных вмешательств не было. Наследственность не отягощена. Эпидемиологический анамнез: сифилис (2016 г., снят с клинко-серологического контроля), инфекционный гепатит, туберкулез, малярию, корь, ранее перенесенные другие ИППП — отрицает. Два месяца назад находился в Калифорнии (США), где имел незащищенный половой контакт со случайным половым партнером (мужчиной). Аллергологический анамнез: не отягощен. Семейно-половой анамнез: не женат, указывает на периодические случайные половые связи, в том числе на половые контакты с мужчинами, последний половой контакт — 1 месяц назад.

Результаты физикального и лабораторного исследования. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, ориентирован в месте и времени. Температура тела — 36,9 °С; АД — 120/70 мм рт. ст. Кожные покровы туловища и конечностей свободны от высыпаний, видимые слизистые оболочки обычной окраски, не изменены. Наружные половые органы: развиты согласно полу и возрасту. На коже полового члена визуализируется безболезненная язва с четкими границами, овальной формы, до 0,5 см в диаметре. В правой и левой паховых областях кожа обычной окраски. При пальпации справа и слева паховые лимфатические узлы умеренно увеличены, не спаяны, мягко-эластической консистенции, безболезненны (рис. 1). В результате лабораторного ис-



Рис. 1. Язвенное поражение на коже полового члена
Fig. 1. Ulcerative lesion on the skin of the penis

следования соскоба из язвы методом ПЦР на комплекс ИППП обнаружена ДНК *C. trachomatis*. Исследование ректального мазка методом ПЦР на комплекс ИППП: обнаружена ДНК *C. trachomatis*. Других ИППП не выявлено.

ИФА к антителам к *C. trachomatis*: IgG — 10,25 (референсные значения выше 1,1 положительно); IgA — 13,41 (референсные значения выше 1,1 положительно); IgM — положительно.

Консультация врача-колопроктолога: множественные кровоизлияния в стенке прямой кишки, гнойное отделяемое. Венерическая лимфогранулема?

Дифференциальный диагноз. Учитывая данные анамнеза (незащищенный половой контакт за пределами Российской Федерации), клиническую картину (безболезненная язва на коже полового члена, жалобы на вздутие живота, кровь в кале), консультацию врача-колопроктолога, результаты лабораторного обследования (ПЦР и высокие титры антител к *C. trachomatis*) установлен **диагноз:** А55. Хламидийная лимфогранулема (венерическая) (аноректальный синдром).

Лечение. Доксициклин 100 мг перорально 2 раза/сут в течение 21 дня. Лечение перенес хорошо, привел в полном объеме.

Исход и результаты последующего наблюдения. После окончания лечения клиническая симптоматика полностью разрешилась, при контрольном обследовании *C. trachomatis* методом ПЦР не выявлена.

Второй клинический случай

Пациент А., 40 лет, житель г. Москвы, обратился 08.11.2022 в консультативно-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на увеличение паховых лимфоузлов в течение 4 дней и с целью обследования на ИППП.

За медицинской помощью не обращался, самостоятельно лечение не проводил.

Анамнез жизни. Не курит, алкоголем не злоупотребляет, наркотики не употреблял. Профессиональных вредностей нет. Перенесенные заболевания: ОРВИ, хронический геморрой. Оперативных вмешательств не было. Наследственность не отягощена. Эпидемиологический анамнез: сифилис, инфекционный гепатит, туберкулез, малярию, корь, ранее перенесенные ИППП — отрицает. За пределы Московского региона в течение последних 6 месяцев не выезжал. Из анамнеза известно, что пациент по поводу ВИЧ-инфекции получает антиретровирусную терапию с 2018 г., в настоящее время наблюдается в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ (МГЦ СПИД), последнее плановое обследование у врача-инфекциониста проводилось 6 месяцев назад. Аллергологический анамнез: не отягощен. Семейно-половой анамнез: не женат, указывает на периодические случайные половые связи, в том числе на половые контакты с мужчинами, последний незащищенный половой контакт — 2,5 месяца назад.

Результаты физикального исследования. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, ориентирован в месте и времени. Кожные покровы туловища и конечностей свободны от высыпаний, видимые слизистые оболочки обычной окраски, не изменены. Наружные половые органы развиты согласно полу и возрасту, без высыпаний. В правой и левой паховых областях кожа обычной окраски. При паль-



Рис. 2. Двусторонняя паховая лимфаденопатия
Fig. 2. Bilateral inguinal lymphadenopathy

пации справа и слева паховые лимфатические узлы увеличены до 1,0–1,5 см, плотноэластической консистенции, не спаяны, безболезненны (рис. 2).

Предварительный клинический диагноз: Двусторонняя паховая лимфаденопатия. R59.0 Локализованное увеличение лимфатических узлов. Z11.3 Специальное скрининговое обследование с целью выявления ИППП.

Лечение. Назначено комплексное обследование: микроскопическое исследование соскоба из уретры, исследование соскоба из уретры методом ПЦР на комплекс ИППП, серологическое исследование крови на выявление антител (IgA, IgM, IgG) к *Treponema pallidum* в ИФА, клинический анализ крови. Рекомендована консультация врача-инфекциониста МГЦ СПИД.

На повторную консультацию пациент обратился 17.11.2022 с жалобами на увеличение и болезненность паховых лимфоузлов, периодическое повышение температуры тела в пределах 37,0–37,5 °С, ночную потливость.

Осмотр. Состояние удовлетворительное. В правой и левой паховых областях кожа розовой окраски, отмечается отечность мягких тканей. Пальпируется плотный воспалительный инфильтрат над паховыми лимфоузлами и окружающими кожи и подкожной клетчатки, справа и слева паховые лимфоузлы плотноэластической консистенции, спаяны между собой и увеличены до 1,5–2,0 см, умеренно болезненны (рис. 3).



Рис. 3. Двусторонний паховый лимфаденит с воспалительным инфильтратом окружающих кожи и подкожной клетчатки
Fig. 3. Bilateral inguinal lymphadenitis with inflammatory infiltrate of the surrounding skin and subcutaneous tissue

Результаты лабораторного исследования.

Клинический анализ крови от 08.11.2022: эритроциты — $4,49 \times 10^6$ /мкл; гемоглобин — 15,5 г/дл; цветной показатель — 1,04; гематокрит — 43,6%; тромбоциты — 195×10^3 /мкл; лейкоциты — $8,97 \times 10^3$ /мкл; нейтрофилы абс. — $5,74 \times 10^3$ /мкл; нейтрофилы — 65%; лимфоциты абс. — $1,64 \times 10^3$ /мкл; лимфоциты — 21%; моноциты абс. — $1,37 \times 10^3$ /мкл; моноциты — 12%; базофилы абс. — $0,00 \times 10^9$ /л; базофилы — 0%; эозинофилы абс. — $0,09 \times 10^3$ /мкл; эозинофилы — 1%; СОЭ — 13 мм/ч.

Микроскопическое исследование соскоба из уретры от 08.11.2022: без особенностей.

Серологическое исследование крови на выявление антител к *T. pallidum* от 11.11.2022: ИФА (суммарно IgA, IgM, IgG) — отрицательный.

Исследование соскоба из уретры методом ПЦР на комплекс ИППП от 11.11.2022: обнаружена ДНК *C. trachomatis*.

Предварительный клинический диагноз: Лимфогранулема венерическая (паховый синдром). А55 Хламидийная лимфогранулема (венерическая).

Лечение. Назначена антибактериальная терапия: доксициклин 100 мг 2 раза/сут в течение 21 дня.

Назначено дополнительное обследование: серологическое исследование крови на выявление антител (IgA, IgM, IgG) к *C. trachomatis* в ИФА.

Рекомендованы проведение ультразвукового исследования (УЗИ) мягких тканей паховой области и консультация врача-инфекциониста МГЦ СПИД.

На повторную консультацию пациент обратился 24.11.2022. Жалобы на увеличение и болезненность паховых лимфоузлов.

Осмотр. Состояние удовлетворительное. В правой и левой паховых областях кожа розово-красной окраски, отмечается отечность мягких тканей. Пальпируется плотный воспалительный инфильтрат над паховыми лимфоузлами и окружающих кожи и подкожной клетчатки, справа и слева паховые лимфоузлы плотнoэластической консистенции, спаяны между собой и увеличены до 1,5–2,0 см, умеренно болезненны. В левой паховой области воспалительный инфильтрат и увеличенные лимфоузлы разделены паховой связкой — симптом борозды (рис. 4).

Результаты лабораторного исследования. Серологическое исследование крови на выявление антител

к *C. trachomatis* от 23.11.2022: ИФА IgM — положительный; IgA — отрицательный; IgG — отрицательный.

УЗИ мягких тканей паховой области пациентом не проведено.

На консультацию к врачу-инфекционисту пациент не обращался.

Предварительный клинический диагноз: Лимфогранулема венерическая (паховый синдром). А55 Хламидийная лимфогранулема (венерическая).

Рекомендовано: продолжение антибактериальной терапии — доксициклин 100 мг 2 раз/сут в течение 14 дней; проведение УЗИ мягких тканей паховой области; консультации врача-хирурга и врача-инфекциониста МГЦ СПИД.

На повторную консультацию пациент обратился 02.12.2022. Жалобы на увеличение и болезненность паховых лимфоузлов, гнойные выделения из мягких тканей правой паховой области. Гнойные выделения отмечал в течение нескольких часов.

Осмотр. Состояние относительно удовлетворительное. В правой и левой паховых областях кожа синюшно-красной окраски, отмечается выраженная отечность мягких тканей. Пальпируется плотный воспалительный инфильтрат с отдельными изолированными очагами размягчения над паховыми лимфоузлами и окружающих кожи и подкожной клетчатки, паховые лимфоузлы спаяны между собой, плотнoэластической консистенции, увеличены и болезненны с двух сторон, размеры четко не определяются. В правой паховой области отмечается вскрытие воспалительного инфильтрата с образованием свища и выделением желтоватобелого гноя, в левой паховой области воспалительный инфильтрат и увеличенные лимфоузлы разделены паховой связкой — симптом борозды (рис. 5, 6).

29.11.2022 консультирован врачом-инфекционистом МГЦ СПИД, назначено обследование.

Результаты лабораторного исследования. Клинический анализ крови (МГЦ СПИД) от 30.11.2022: эритроциты — $4,72 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин — 144 г/л; цветной показатель — 1,04; гематокрит — 46,8%; тромбоциты — 299×10^9 /л; лейкоциты — $12,0 \times 10^9$ /л; нейтрофилы абс. — $7,39 \times 10^9$ /л; нейтрофилы — 61,7%; лимфоциты абс. — $3,22 \times 10^9$ /л; лимфоциты — 26,9%; моноциты абс. — $1,22 \times 10^9$ /л; моноциты — 10,2%; базофилы абс. — $0,05 \times 10^9$ /л; базофилы — 0,4%; эозинофилы абс. — $0,10 \times 10^9$ /л; эозинофилы — 0,9%.



Рис. 4. Двусторонний паховый лимфаденит с воспалительным инфильтратом окружающих кожи и подкожной клетчатки, в левой паховой области — симптом борозды
Fig. 4. Bilateral inguinal lymphadenitis with inflammatory infiltrate of the surrounding skin and subcutaneous tissue, in the left groin area there is a symptom of a groove



Рис. 5. Двусторонний паховый лимфаденит с воспалительным инфильтратом окружающих кожи и подкожной клетчатки, в правой паховой области — образование свища, в левой паховой области — симптом борозды
Fig. 5. Bilateral inguinal lymphadenitis with an inflammatory infiltrate of the surrounding skin and subcutaneous tissue, fistula formation in the right inguinal region, and a furrow symptom in the left inguinal region



Рис. 6. Правосторонний паховый лимфаденит с воспалительным инфильтратом окружающей кожи и подкожной клетчатки, образование свища и выделение желтовато-белого гноя

Fig. 6. Right-sided inguinal lymphadenitis with inflammatory infiltrate of the surrounding skin and subcutaneous tissue, fistula formation and discharge of yellowish-white pus

Иммунный статус (МГЦ СПИД) от 30.11.2022: Т-хелперы (CD45/CD3+/CD4+) — 25%; Т-хелперы (CD45/CD3+/CD4+) абс. — 803 кл/мкл; Т-цитотоксические (CD45/CD3+/CD8+) — 52%; Т-цитотоксические (CD45/CD3+/CD8+) абс. — 1675 кл/мкл; CD4+/CD8+ — 0,48.

ПЦР-исследования (МГЦ СПИД) от 30.11.2022: РНК ВИЧ-1 (immunodeficiency virus, HIV) — не обнаружена.

Биохимический анализ крови (МГЦ СПИД) от 30.11.2022: глюкоза — 4,7 ммоль/л; общий белок — 73 г/л; альбумин — 44 г/л; АЛТ — 31 Ед/л; АСТ — 28 Ед/л; билирубин общий — 9,3 мкмоль/л; билирубин прямой — 3,4 мкмоль/л; ЛДГ — 171 Ед/л; щелочная фосфатаза — 104 Ед/л; ГГТ — 27 Ед/л; креатинин — 92,9 мкмоль/л; мочевина — 6,6 ммоль/л; мочевая кислота — 209 мкмоль/л; холестерин — 5,49 ммоль/л; ЛПВП — 1,35 ммоль/л; ЛПНП — 4,07 ммоль/л; триглицериды — 1,73 ммоль/л; железо — 23,4 мкмоль/л; магний — 0,95 ммоль/л; кальций — 2,42 ммоль/л; АСЛО — 182 МЕ/мл; ревматоидный фактор — < 20 МЕ/мл; С-реактивный белок — 20,1 мг/л.

УЗИ мягких тканей паховой области пациентом не проведено.

На консультацию к врачу-хирургу пациент не обращался.

Предварительный клинический диагноз: Лимфогранулема венерическая (паховый синдром). А55 Хламидийная лимфогранулема (венерическая).

Лечение. Доксициклин отменен. Назначена антибактериальная терапия: левофлоксацин 500 мг 2 раза/сут в течение 21 дня.

Назначено дополнительное обследование: серологическое исследование крови на выявление антител (IgA, IgM, IgG) к *S. trachomatis* в ИФА, взят биологический материал (гнойные выделения свища правой паховой области) для исследования методом ПЦР на обнаружение ДНК *S. trachomatis*.

Рекомендовано: срочная консультация врача-хирурга; проведение УЗИ мягких тканей паховой области и компьютерной томографии (КТ) органов малого таза.

На повторную консультацию пациент обратился 12.12.2022. Жалобы на небольшую болезненность паховых лимфоузлов.

Пациент предоставил медицинскую документацию. Осмотр врача-хирурга от 02.12.2022: у пациента

двусторонний гнойный паховый лимфаденит, ему показана операция — вскрытие и дренирование двустороннего лимфаденита. Операция: над воспалившимися лимфоузлами справа и слева выполнены 3 разреза кожи и подкожной клетчатки по 2 см длиной каждый, выделилось до 10 мл густого белого гноя справа и слева. Полости абсцессов промыты 3% раствором перекиси водорода и водным раствором хлоргексидина 0,05%. Установлены резиновые выпускники, повязка с раствором повидон-йод 10%. Проводятся ежедневные перевязки врачом-хирургом.

Осмотр. Состояние удовлетворительное. В правой и левой паховых областях кожа от розово-красной до синюшно-красной окраски, на коже правой паховой области операционный разрез до 2 см, на коже левой паховой области два операционных разреза до 2 см, отмечаются скудные серозно-геморрагические выделения из разрезов слева. Пальпируется незначительный мягкий инфильтрат над паховыми лимфоузлами и окружающей кожи и подкожной клетчатки, справа и слева паховые лимфоузлы плотноэластической консистенции, не спаяны между собой, размером до 1 см, умеренно болезненны (рис. 7).

Результаты лабораторного и инструментального исследования. Серологическое исследование крови на выявление антител к *S. trachomatis* от 02.12.2022: ИФА IgM — отрицательный; IgA — положительный; IgG — положительный.

Исследование биологического материала (гнойные выделения свища правой паховой области) методом ПЦР от 05.12.2022: обнаружена ДНК *S. trachomatis*.

Заключение УЗИ мягких тканей паховой области от 02.12.2022: УЗИ-признаки воспалительной инфильтрации мягких тканей паховой области с признаками абсцедирования справа и слева, паховой лимфаденопатии.

Заключение КТ органов малого таза с болюсным внутривенным контрастированием от 10.12.2022: КТ-картина состояния после вскрытия и дренирования гнойников в паховой области.

Диагноз: Лимфогранулема венерическая (паховый синдром). А55 Хламидийная лимфогранулема (венерическая).

Рекомендовано продолжить антибактериальную терапию: левофлоксацин 500 мг 2 раза/сут в течение 14 дней.

Назначено дополнительное обследование: взят биологический материал (серозно-геморрагические выделения из операционных разрезов левой паховой



Рис. 7. Паховые области после вскрытия и дренирования абсцессов от 02.12.2022

Fig. 7. Inguinal areas after opening and drainage of abscesses dates 12.02.2022



Рис. 8. Поствоспалительная гиперпигментация паховых областей
Fig. 8. Post-inflammatory hyperpigmentation of the groin areas

области) для исследования методом ПЦР на обнаружение ДНК *C. trachomatis*.

На повторную консультацию пациент обратился 26.12.2022. Жалоб не предъявлял.

Осмотр. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы туловища и конечностей свободны от высыпаний, видимые слизистые оболочки обычной окраски, не изменены, наружные половые органы без высыпаний. На коже правой и левой паховых областей пятна поствоспалительной гиперпигментации с нечеткими границами от светло-коричневой до голубовато-серой окраски, операционные разрезы в стадии образования рубца. Пальпируются справа и слева паховые лимфоузлы плотноэластической консистенции, не спаяны между собой, размером до 0,5–1,0 см, безболезненны (рис. 8).

Результаты лабораторного исследования. Исследование биологического материала (серозно-геморрагические выделения из операционных разрезов левой паховой области) методом ПЦР от 15.12.2022: ДНК *C. trachomatis* не обнаружена.

Окончательный клинический диагноз: Лимфогранулема венерическая (паховый синдром). А55 Хламидийная лимфогранулема (венерическая).

Лечение. Рекомендовано продолжить антибактериальную терапию: левофлоксацин 500 мг 2 раза/сут до 28 дней.

Исход и результаты последующего наблюдения. В настоящее время пациент наблюдается в консультативно-диагностическом центре ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Обсуждение

В последние годы в ряде стран (Европейского союза, Северной Америки) отмечается подъем заболеваемости ЛГВ. Большинство случаев ЛГВ зарегистрировано у МСМ, с преобладанием в клинической картине симптомов поражения прямой и толстой кишки, в то время как классические проявления заболевания наблюдаются нечасто. Кроме того, среди МСМ с ЛГВ отмечается высокий уровень распространенности других ИППП и ВИЧ-инфекции. Факторами, влияющими на эпидемический процесс, выступают ограниченная доступность специфических методов лабораторной диагностики ЛГВ, отсутствие стандар-

тизации лабораторных методов с различной диагностической эффективностью, различия в алгоритмах ведения больных с манифестными и бессимптомными формами заболевания, а также их половых партнеров, недостаточная профилактическая работа с лицами из групп риска [2, 3, 7].

В России случаи ЛГВ считаются редкостью, и в настоящее время официальные статистические данные по заболеваемости этой инфекцией отсутствуют. Однако недавнее исследование, проведенное в г. Москве, показало, что ЛГВ достаточно распространена среди посещающих проктологов МСМ. Так, из 534 пациентов, обратившихся за проктологической помощью, у 137 был обнаружен возбудитель ЛГВ при исследовании ректальных соскобов с помощью специфического МАНК, среди них 67,2% пациентов были ВИЧ-позитивными [6].

Описанные нами клинические случаи ЛГВ демонстрируют классические проявления заболевания. В первом случае прослеживается стадийность ЛГВ: появление первичного аффекта (язва на половом члене), развитие через несколько недель регионарного (пахового) лимфаденита и проктита (аноректальный синдром). На фоне назначенной антибактериальной терапии по схеме — доксициклин в дозе 100 мг 2 раза/сут в течение 21 дня — клинические проявления полностью разрешились. Второй случай интересен развитием клинической картины ЛГВ со второй стадии заболевания (паховый синдром) и неэффективностью лечения доксициклином, что в дальнейшем потребовало хирургического вмешательства. Кроме того, в данном случае первоначально ДНК *C. trachomatis* была обнаружена при соскобе из уретры без признаков воспаления мочеиспускательного канала, что по литературным данным является редкостью для ЛГВ [13]. Сообщалось также о случае неэффективности терапии пациента с ЛГВ доксициклином и успешном применении антибиотика группы фторхинолонов — моксифлоксацина [14]. По мнению некоторых авторов, трехнедельного курса антибактериальной терапии больных ЛГВ с «паховым синдромом» недостаточно, и требуется более длительная продолжительность лечения таких пациентов [15].

Заключение

Представленные клинические случаи ЛГВ демонстрируют разнообразие клинических проявлений этого заболевания и интересны не только для дерматовенерологов, но и врачей других специальностей. Диагноз у обоих пациентов устанавливался на основании данных анамнеза, характерной клинической картины с условным лабораторным подтверждением, что показывает необходимость более широкой доступности специфических методов лабораторной диагностики ЛГВ. При своевременной диагностике и назначении соответствующего лечения прогноз благоприятный, кроме того, раннее выявление пациентов ЛГВ является важной профилактической мерой предотвращения распространения других ИППП и ВИЧ-инфекции. ■

Литература/References

1. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей / под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. — М.: Медицина. 1999; — Т. 1. — С. 739–745. [Skin and venereal diseases: A guide for doctors. Ed. by JuK Skripkin, VN Mordovcev. Vol. 1. Moscow: Medicina; 1999. P. 739–745. (In Russ.)]
2. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, et al. European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019;33(10):1821–1828. doi: 10.1111/jdv.15729
3. Ceovic R, Gulin SJ. Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. *Infect Drug Resist*. 2015;8:39–47. doi: 10.2147/IDR.S57540
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Lymphogranuloma venereum. ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
5. Cole MJ., Field N, Pitt R, Amato-Gauci AJ, Begovac J, French PD, et al. Substantial underdiagnosis of lymphogranuloma venereum in men who have sex with men in Europe: preliminary findings from a multicentre surveillance pilot. *Sex Transm Infect*. 2020;96(2):137–142. doi: 10.1136/sextrans-2019-053972
6. Tyulenev YA, Guschin AE, Titov IS, Frigo NV, Potekaev NN, Unemo M. First reported lymphogranuloma venereum cases in Russia discovered in men who have sex with men attending proctologists. *Int J STD AIDS*. 2022;33(5):456–461. doi: 10.1177/09564624211072709
7. de Vries HJC. Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(1):43–50. doi: 10.1097/QCO.0000000000000519
8. Borges V, Isidro J, Correia C, Cordeiro D, Vieira L, Lodia Z, et al. Transcontinental dissemination of the L2b/D-Da recombinant Chlamydia trachomatis lymphogranuloma venereum (LGV) strain: need of broad multi-country molecular surveillance. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):e1004–e1007. doi: 10.1093/cid/ciab067
9. Galeano-Valle F, Pérez-Latorre L, Díez-Romero C, Fanciulli C, Aldamiz-Echeverría-Lois T, Aldamiz-Echeverría-Lois T. Cervical and oropharyngeal lymphogranuloma venereum: case report and literature review. *Sex Transm Dis*. 2019;46(10):689–692. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001036
10. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
11. van der Snoek EM, Ossewaarde JM, van der Meijden WI, Mulder PG, Thio HB. The use of serological titres of IgA and IgG in (early) discrimination between rectal infection with non-lymphogranuloma venereum and lymphogranuloma venereum serovars of Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Infect*. 2007;83(4):330–334. doi: 10.1136/sti.2006.024372
12. White J, O'Farrell N, Daniels D. UK national guideline for the management of lymphogranuloma venereum. *Int J STD AIDS*. 2013;24(8):593–601. doi: 10.1177/0956462413482811
13. Charest L, Fafard J, Greenwald ZR. Asymptomatic urethral lymphogranuloma venereum: a case report. *Int J STD AIDS*. 2018;29(8):828–830. doi: 10.1177/0956462417751813
14. Méchai F, Aoun O, Imbert P, Rapp C, de Barbeyrac B, Mérens A. Doxycycline failure in lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect*. 2010;86(4):278–279. doi: 10.1136/sti.2009.042093
15. Oud EV, de Vrieze NH, de Meij A, de Vries HJ. Pitfalls in the diagnosis and management of inguinal lymphogranuloma venereum: important lessons from a case series. *Sex Transm Infect*. 2014;90(4):279–282. doi: 10.1136/sextrans-2013-051427

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Описание клинического случая — К.И. Плахова, Г.Л. Катунин; редактирование статьи — К.И. Плахова, М.М. Васильев; написание текста — Г.Л. Катунин; работа с литературой — Н.К. Абудуев; концепция — М.М. Васильев.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Description of the clinical case — Xenia I. Plakhova, Georgiy L. Katunin; editing of the article — Xenia I. Plakhova, Mikhail M. Vasiliev; writing of the text — Georgiy L. Katunin; work with literature — Nazirbek K. Abuduev; concept — Mikhail M. Vasiliev.

Информация об авторах

*Плахова Ксения Ильинична — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plakhova_xenia@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

Абудуев Назирбек Каримуллаевич — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6550-9348>; eLibrary SPIN: 5805-3882; e-mail: abuduevkn@mail.ru

Васильев Михаил Михайлович — д.м.н., профессор; eLibrary SPIN: 7503-2651; e-mail: 7230111@dk.ru

Information about the authors

***Xenia I. Plahova** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova_xenia@mail.ru

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

Nazirbek K. Abuduyev — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6550-9348>; eLibrary SPIN: 5805-3882; e-mail: abuduyevnk@mail.ru

Mikhail M. Vasiliev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; eLibrary SPIN: 7503-2651; e-mail: 7230111@dk.ru

Статья поступила в редакцию: 12.03.2024

Принята к публикации: 13.07.2024

Опубликована онлайн: 23.07.2024

Submitted: 12.03.2024

Accepted: 13.07.2024

Published online: 22.07.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16793>

Сложный пациент и трудный диагноз: гносеологические и дидактические вопросы

© Соколовский Е.В.^{1*}, Тельнюк И.В.^{1,2}, Аравийская Е.Р.¹, Монахов К.Н.¹, Хобейш М.М.¹, Красносельских Т.В.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт педагогики и психологии высшего образования, Санкт-Петербург, Россия

Умение и навыки клинической диагностики формируются не только в процессе обучения в медицинском вузе, но и в дальнейшем в условиях клинической практики каждого врача. В процессе получения знаний нередки случаи противоречий, дидактических ошибок приемов подачи информации, сложности в обретении обучающимися знаний, навыков и умений. В статье рассматриваются причины, приводящие к формированию у врачей-дерматологов понятий «сложный пациент» и «трудный диагноз». Обсуждаются философские и психологические категории работы врача, возможные проблемы внедрения искусственного интеллекта в его практику.

Ключевые слова: пациент; диагноз; медицинское образование; психология; искусственный интеллект

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: Соколовский Е.В., Тельнюк И.В., Аравийская Е.Р., Монахов К.Н., Хобейш М.М., Красносельских Т.В. Сложный пациент и трудный диагноз: гносеологические и дидактические вопросы. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):78–84. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16793>



<https://doi.org/10.25208/vdv16793>

A difficult patient and a complicated diagnosis: gnoseological and didactic issues

© Evgeny V. Sokolovskiy^{1*}, Irina V. Telnyuk^{1,2}, Elena R. Araviiskaia¹, Konstantin N. Monakhov¹, Marianna M. Khobeysh¹, Tatyana V. Krasnoselskikh¹

¹Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Research Institute of Pedagogics and Psychology of Higher Education, Saint Petersburg, Russia

The ability and skills of clinical diagnostics are formed not only during training at a medical school, but subsequently in the clinical practice of each physician. During the process of education, there are often cases of contradictions, didactic errors in methods of presenting information, and difficulties in students acquiring knowledge, skills and abilities. The article discusses the reasons leading to the formation of the concepts of «difficult patient» and «complicated diagnosis» among dermatologists. The philosophical and psychological categories of a physician's work are discussed, as well as possible problems of introducing artificial intelligence into the practical work of a physician.

Keywords: patient; diagnosis; medical education; psychology; artificial intelligence

Conflict of interest: the authors of this article confirmed the absence of a conflict of interests that must be reported.

Funding source: the manuscript was prepared and published by financing at the place of work of the authors.

For citation: Sokolovskiy EV, Telnyuk IV, Araviiskaia ER, Monakhov KN, Khobeysh MM, Krasnoselskikh TV. A difficult patient and a complicated diagnosis: gnoseological and didactic issues. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(4):78–84. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16793>



Введение

Вопросы клинической диагностики относятся к важным профессиональным компетенциям, формирующимся не только в процессе обучения в медицинском вузе, но и в условиях непосредственной клинической практики и трудовой деятельности в лечебных учреждениях системы здравоохранения, где постоянная учеба и обретение опыта идут нога в ногу. Именно в условиях непрерывного профессионального медицинского образования оттачивается стиль клинического мышления, проявляющийся в понимании и толковании этиологии, клиники и патогенеза тех или иных заболеваний, в выборе терапевтической тактики, поддерживающего лечения на этапах терапевтической ремиссии или рецидива болезни. Психолого-педагогическая составляющая в формировании профессиональных компетенций врача лежит в плоскости этики и деонтологии отношений «врач–больной», в системе смысло-жизненных ориентиров, помогающих врачу осуществлять качественный лечебно-диагностический процесс, а больному человеку — как можно скорее выздороветь и возвратиться полноценной жизни и труду.

Однако в самом процессе обучения нередко случаи противоречий, вскрывающих дидактические ошибки приемов подачи информации, обретения обучающимися знаний, навыков и умений. Преподаватели сетуют, что в учебном процессе при изучении студентами и ординаторами ряда клинических дисциплин, а также при повышении квалификации врачей в рамках системы непрерывного медицинского образования они неоднократно встречаются с ситуациями, когда установление конкретного клинического диагноза оказывается затруднительным, нередко такие диагнозы квалифицируются врачами как трудные. При общении с врачами уже на последипломном уровне образования обнаруживается, что у многих специалистов не сформирован алгоритм последовательных действий, которые необходимо предпринять в ситуации, когда в их практике появляется трудное для диагностики заболевание или «сложный пациент», также, как и нет четкого понимания, какие именно причины приводят к появлению такой ситуации [1].

Уместно предположить, что первопричина подобных трудностей лежит в системе преподавания медицины на разных уровнях — как на этапе подготовки студентов (очевидный недостаток часов для преподавания практически всех клинических дисциплин в медицинском вузе), так и на этапе последиplomной подготовки, когда преподаватели стремятся (совершенно обоснованно!) предоставить максимальный объем новой, актуальной для практической работы врача специальной информации, а «общим вопросам» (как определить и выявить проблемы, влияющие на работу врача; как эффективно выстроить субъектно-объектные отношения «врач–пациент», «врач–болезнь», чтобы они были максимально продуктивны; как определить правильную последовательность диагностических и лечебных мероприятий для конкретного пациента и многое другое, что в итоге и будет определять эффективность работы врача) уделяется уже значительно меньше времени (если уделяется вообще). Ряд преподавателей, работающих на постдипломном уровне медицинского образования, ошибочно полагают, что научить врача «работать» должны были еще на этапе обучения в медицинском вузе и при подготовке в ординатуре. Важно также под-

черкнуть существенное, часто негативное влияние на все эти вопросы субъективных факторов со стороны как врача, так и пациента.

Обсуждение

Обсуждая эти непростые вопросы, мы хотели бы прежде всего напомнить некоторые философские и психолого-педагогические категории, с которыми студенты знакомятся на первых курсах медицинского вуза и уже в тот период недооценивают их значимость, считая «скучными», а впоследствии в большинстве случаев и вовсе не дают себе труда размышлять об «отвлеченных материях», полагая их далекими от «реальной жизни».

Теория познания, или гносеология, — это раздел философии, изучающий взаимоотношение субъекта и объекта в процессе познавательной деятельности, отношение знания к действительности, возможности познания мира человеком, критерии истинности и достоверности знания. Теория познания исследует сущность познавательного отношения человека к миру, его исходные и всеобщие основания.

Существуют два схожих термина, имеющих греческое происхождение, — гносеология и эпистемология. Термин «*эпистемология*» происходит от слов *ἐπιστήμη* — «знание, наука» и *λόγος* — «учение, мысль, слово», а «*гносеология*» — от *γνώσις* — «знание, познание» и *λόγος*. То есть буквальный перевод обоих слов фактически одинаков — «теория познания». И гносеология, и эпистемология рассматривают процесс познания, но в случае гносеологии это происходит с точки зрения субъектно-объектных отношений. Проще говоря, гносеология рассматривает процесс познания как отношение субъекта (того, кто познает) к объекту (тому, что познается). Именно этим и занимаются врачи в своей практической деятельности — познанием пациента, сути страдания, его поразившего. Как сделать это познание максимально объективным, быстрым, эффективным — этому учат и учатся с первого дня в медицинском вузе, и процесс этот должен продолжаться всю профессиональную жизнь врача.

Одной из важнейших проблем гносеологии является вопрос об истине: важно знать, насколько наше представление о предмете, вещи совпадает с самим этим предметом (совпадение поставленного врачом диагноза с фактическим, как процесс установления диагноза может повлиять на это). Кроме того, для гносеологии важно, как именно происходит процесс познания, т.е. вопрос метода (например, чем и как определяется выбор метода для процесса диагностики). Важно и то, как активность субъекта (знания и умение врача применить их для процесса диагностики) влияет на знание об объекте и т.д. О возможности объекта познания (пациента) влиять на процесс познания, в том числе и негативно, говорят и пишут обычно мало.

Следующий термин, о котором обязательно стоит вспомнить, это «*дидактика*» (др.-греч. *διδάκτικος* — «поучающий») — раздел педагогики и теории образования, изучающий проблемы обучения. Дидактика раскрывает закономерности усвоения знаний, умений, навыков и формирования убеждений, определяет объем и структуру содержания образования. Именно правильное определение того, что именно, как, в каком объеме необходимо изучать на «студенческом» и «послевузовском» этапе подготовки врача-специ-

алиста, является залогом качественной работы врача в будущем. Как преподавать ту или иную учебную дисциплину, чтобы полученные знания сохранились в долгосрочной перспективе, были использованы в нужный момент и обеспечили успех в диагностическом и лечебном процессе, — один из сложнейших вопросов работы в вузе. Сохранение качества обучения становится трудной задачей даже для опытных преподавателей, нагрузка на которых увеличивается вследствие появления новых учебных дисциплин, необходимости постоянного совершенствования рабочих программ в условиях возрастающего потока научной информации, широкого внедрения технологий дистанционного обучения со всеми их плюсами и очевидными минусами (отсутствие непосредственного, «живого» контакта обучающего и обучаемого, играющего определяющую роль в подготовке компетентного специалиста, способного к критическому и творческому осмыслению получаемых знаний), сохраняющейся инфантильности и социальной незрелости части обучающихся, у которых отсутствует понимание социальной значимости и ответственности работы врача. Со всеми этими психолого-педагогическими проблемами медицинское образование сталкивается ежедневно, педагогам вуза приходится заниматься психологическими вопросами мотивации процесса обучения, формирования интереса к знаниям, обучением навыкам самостоятельного учения не только на начальном этапе медицинского образования, но и в дальнейшем — при выборе студентами профессиональных предпочтений в самой профессии будущего врача на старших курсах медицинского вуза и в процессе обучения в ординатуре, аспирантуре [2].

Таким образом, весь процесс подготовки и практической работы врача тесно связан с вопросами, лежащими и в философской, и в психолого-педагогической плоскости, хотя обычно мы об этом и не задумываемся. Все эти вопросы подвержены влиянию многих факторов (со стороны как врача, так и пациента), многие из которых, к сожалению, носят субъективный характер и плохо поддаются корректировке. Учет множества разнонаправленных векторов в системе подготовки будущих врачей, а также определение направлений профессионального становления и совершенствования в процессе трудовой деятельности могут способствовать повышению качества и подготовки врачей, и их практической работы.

В своей работе обычно врачи сталкиваются с двумя понятиями — «сложный пациент» и «трудный диагноз». Применительно к работе врача-дерматовенеролога мы хотим рассмотреть причины, приводящие к формированию этих понятий.

Сложный пациент — это пациент, работа с которым изначально трудна или становится сложной в процессе. Причины, приводящие к этому, можно разделить на объективные и субъективные.

Объективные причины:

- сложность случая определяется редкостью дерматоза. Дерматологических заболеваний описано тысячи, некоторые встречаются часто, а некоторые столь редки, что не всякий дерматовенеролог за весь период своей профессиональной деятельности сможет увидеть такого пациента. И если в условиях мегаполиса всегда есть возможность узнать мнение о диагнозе второго, а то и третьего специ-

алиста, в небольших населенных пунктах такой возможности нет, и это обуславливает запоздалую диагностику и утяжеление состояния пациента;

- распространение высыпаний (с вовлечением больших площадей поражения кожи) у пациента из-за быстрого прогрессирования проявлений, позднего обращения, общесоматической отягощенности пациента, недоступности или неадекватности медицинской помощи. В недавно опубликованном исследовании отмечалось, что врачи разных специальностей испытывают сложности в диагностике urgentных состояний в дерматологии [3];
- тяжелое течение дерматоза с присоединением вторичной инфекции, развитием инвалидизирующих изменений;
- атипичность проявлений дерматоза: особая, редко встречающаяся клиническая форма; высыпания на смуглой или темной коже, вызывающие трудности в визуальной оценке воспалительных высыпных элементов; изменение внешнего вида высыпаний при их особой локализации (в складках, на ладонях и подошвах, волосистой части головы, слизистой оболочке рта, гениталий и др.); малигнизация (красный плоский лишай, красная волчанка, туберкулез, склероатрофический лишай, длительно существующие язвы); тотальное поражение кожи, когда невозможно определить первичные высыпные элементы (эритродермия); изменения кожи, обусловленные аутоагрессивным поведением пациента (неадекватное самолечение с использованием раздражающих кожу средств, дерматозный бред, патомимия и др.); предшествующее лечение, влияющее на клиническую картину;
- сочетание двух или более дерматозов;
- наличие изначально или развитие в процессе терапии сопутствующих/коморбидных заболеваний; терапия сопутствующих заболеваний, влияющая на состояние кожи и/или не сочетающаяся с препаратами для лечения дерматоза;
- недоступность необходимых методов диагностики в лечебно-профилактических учреждениях небольших или удаленных населенных пунктов (например, невозможность подтвердить диагноз буллезного дерматоза результатами патоморфологического и иммунологического исследования);
- неинформативность существующих методов диагностики на определенной стадии болезни (ранняя стадия лимфомы кожи);
- отсутствие или недостаточный ответ на терапию; развитие побочных эффектов проводимой терапии; патоморфоз заболевания на фоне неадекватной/недостаточной или избыточной терапии; наличие противопоказаний к определенным препаратам или методам лечения.

Субъективные причины:

- незнание или неумение врача применять адекватные методы диагностики/терапии;
- недооценка или неправильная трактовка врачом результатов проведенного обследования;
- недооценка важности / незнание врачом необходимых терапевтических доз / продолжительности курса лечения / критериев оценки эффективности терапии; необоснованная смена терапевтических линий терапии;

- завышенная самооценка врачом своих знаний, умений, навыков; самонадеянность врача; опора на «личный опыт» в противовес обоснованным клиническим рекомендациям;
- отсутствие взаимодействия врачей разных специальностей при ведении дерматологических пациентов;
- отсутствие информирования пациента об особенностях терапии / режима жизни / плана лечения и дальнейшего наблюдения; наличие у пациента устоявшегося неправильного представления о своем заболевании, его причинах;
- неудовлетворенность пациента терапией; отрицательное мнение пациента о возможностях терапии вследствие бессистемного лечения в прошлом; неприятие предложенной терапии; обращение к интернет-ресурсам и другим непрофессиональным источникам в поисках метода лечения; самолечение; низкая приверженность пациента терапии; прием психоактивных веществ на фоне лечения;
- сложности установления контакта с пациентом (психологические/психиатрические причины, старческий/младенческий возраст, склонность к сутяжничеству и пр.).

Перечисленные причины в различных их комбинациях определяют «сложность» работы врача с пациентом, замедляют и снижают эффективность процесса познания сути заболевания, не позволяют достичь ожидаемого результата лечения в желаемые сроки и т.п.

Четкое понимание врачом этих причин дает инструмент для решения вопросов, связанных со сложным пациентом, поэтому разбор такого понятия в процессе подготовки врачей, обучение приемам по своевременному определению основных причин сложных ситуаций и их превенции является дидактически правильным и необходимым подходом к преподаванию медицинских дисциплин на всех уровнях обучения. Вероятно, такой подход должен быть закреплен в учебных планах и программах медицинских дисциплин.

Второе понятие — «трудный диагноз» — это ситуация, когда практикующий врач испытывает затруднения в быстром установлении правильного диагноза. Нам всем в период обучения (на любом его уровне) предоставляли необходимую информацию о том, как осуществлять диагностический процесс, о признаках/симптомах заболеваний и т.п. Но в силу разных причин каждый врач в какой-то момент (именно в этот момент возникает понятие «трудный диагноз») сталкивается с отсутствием необходимой информации для постановки диагноза. Именно это и делает диагноз «трудным». Причины такой ситуации в абсолютном большинстве случаев можно определить как субъективные, в частности:

- недоступность/незнание врачом адекватных методов диагностики;
- недооценка или неправильная трактовка врачом результатов проведенного обследования;
- завышенная самооценка врачом своих знаний, умений, навыков; самонадеянность врача; опора на «личный опыт» в противовес обоснованным клиническим рекомендациям;
- отсутствие взаимодействия врачей разных специальностей при ведении дерматологических пациентов;
- сложности в контакте с пациентом.

По нашему мнению, исходя из вышеизложенного, в самом понятии «трудный диагноз» нет объективной необходимости, как нет и необходимости его использовать. Дидактически правильнее в каждой медицинской дисциплине уделить большее внимание тому, как получить необходимую информацию для постановки диагноза, как и какие современные методы диагностики для этого эффективно использовать, как правильно трактовать результаты обследования и т.п. Для организаторов здравоохранения, административного звена, отвечающего за лечебно-диагностический процесс, принципиальный вопрос — как обеспечить работу врачей разных уровней, чтобы процесс установления диагноза был максимально эффективным и быстрым. Указанное включает не только аспекты материально-технического обеспечения диагностики, но и отлаживание междисциплинарного взаимодействия в диагностике, так как современная медицина предполагает именно комплексный, междисциплинарный подход. В дерматологии в настоящее время исключительно важен вопрос патоморфологической, иммунологической, инструментальной диагностики заболеваний, микологического и микробиологического исследований, которые во многих регионах еще не решены эффективно и в необходимом объеме.

Наступает эра искусственного интеллекта (ИИ), она коснулась в том числе медицины и нашей специальности [4–11]. Это, безусловно, огромная помощь, но для правильного ориентирования и управления процессом применения ИИ важно сформировать у врача прежде всего базовое «клиническое мышление», что даст возможность правильно (и критически!) трактовать результаты таких инновационных диагностических методов. Внедрение технологий ИИ влечет за собой возможные риски: ИИ может быть недостоверным в своих заключениях, кроме того, использование ИИ в дерматовенерологии может противоречить установленным этическим нормам и нарушать конфиденциальность пациентов. ИИ может поставить неправильный диагноз, особенно если модель была обучена на неполных данных или доктор ввел недостаточно ключевых данных о своем пациенте. Таким образом, эта современная технология может быть полезной только целостно, правильно подготовленному специалисту-дерматовенерологу, не стремящемуся перенести сложности — диагностические или тактические — по выработке персонализированного подхода к терапии пациента на ИИ, а способному правильно интерпретировать данные анализа ИИ. ИИ, безусловно, является лишь дополнительным инструментом и не выступает субъектом познания. Суммируя всю имеющуюся информацию по грамотно назначенному и проведенному обследованию пациента, включая выводы ИИ, врач ставит окончательный диагноз и осуществляет выбор тактики лечения, равно как и несет за это юридическую ответственность.

Заключение

Формирование профессиональных компетенций в лечебно-диагностической работе закладывается на этапах обучения в медицинском вузе, а также во время обучения в ординатуре и в процессе повышения квалификации как по клиническому профилю, так и по другим отраслям системы здравоохранения.

В понятиях «сложный пациент» и «трудный диагноз» отражается вся совокупность качества сформированности стиля клинического мышления, где ошибки в определении этио- и клинко-патогенетических фак-

торов, влияние субъективных факторов, мотивации, этические подходы свидетельствуют о качестве профессиональной подготовки и соблюдении определенных принципов психологии лечебного процесса. ■

Литература/References

1. Тельнюк И.В. Роль педагогики в повышении квалификации врачей на этапе постдипломного обучения. Человек и образование. 2013;37(4):63–65. [Telnjuk IV. The role of pedagogy in improving the qualifications of doctors at the stage of postgraduate education. Man and education. 2013;37(4):63–65. (In Russ.)] URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21057100>
2. Худик В.А., Тельнюк И.В. Вопросы психологии и педагогики учебного процесса в медицинском вузе: учеб. пособие для преподавателей медицинского вуза. СПбГМУ; 2011. 105 с. [Khudik VA., Telnjuk IV. Issues of psychology and pedagogy of the educational process at a medical university: a textbook for teachers of a medical university. St. Petersburg State Medical University. un-t; 2011. 105 p. (In Russ.)] URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19560035>
3. Aljohani AG, Abduljabbar MH, Hariri J, Zimmo BS, Magboul MA, Aleissa SM, et al. Assessing the Ability of Non-dermatology Physicians to Recognize Urgent Skin Diseases. Cureus. 2023;15(4):e37823. doi: 10.7759/cureus.37823
4. Краюшкин П.В. Возможности искусственного интеллекта в диагностике онкологических заболеваний кожи. Косметика и медицина. 2018;3:90–99. [Krayushkin PV. Possibilities of artificial intelligence in diagnostics of oncologic skin diseases. Journal of Cosmetics & Medicine. 2018;3:90–99. (In Russ.)]
5. Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Тамразова О.Б., Сергеев В.Ю., Гуров Д.В., Зайцев С.М., и др. Сверточные нейронные сети в диагностике новообразований кожи. Безопасность информационных технологий. 2021;28(4):118–126. [Nikitaev VG, Pronichev AN, Tamrazova OB, Sergeev VYu, Gurov DV, Zaitsev SM, et al. Convolutional neural networks in the diagnosis of skin neoplasms. IT Security (Russia). 2021;28(4):118–126. (In Russ.)] doi: 10.26583/bit.2021.4.09
6. Хабарова Р.И., Кулева С.А. Искусственный интеллект в диагностике доброкачественных новообразований кожи у пациентов детского возраста. Интеграция нейронной сети в мобильное приложение. Вопросы онкологии. 2022;68(6):820–826. [Khabarova RI, Kuleva SA. Artificial intelligence in the diagnosis of benign skin neoplasms in pediatric patients. Integration of neural network into mobile application. Voprosy onkologii. 2022;68(6):820–826. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-820-826
7. Liu Y, Jain A, Eng C, Way DH, Lee K, Bui P, et al. A deep learning system for differential diagnosis of skin diseases. Nat Med. 2020;26(6):900–908. doi: 10.1038/s41591-020-0842-3
8. Du-Harpur X, Watt FM, Luscombe NM, Lynch MD. What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. Br J Dermatol. 2020;183(3):423–430. doi: 10.1111/bjd.18880
9. Berlin SJ, John M. Particle Swarm Optimization with Deep Learning for Human Action Recognition. Multimedia Tools and Applications. 2020;79:17349–17371. doi: 10.1007/s11042-020-08704-0
10. Young AT, Xiong M, Pfau J, Keiser MJ, Wei ML. Artificial Intelligence in Dermatology: A Primer. J Invest Dermatol. 2020;140(8):1504–1512. doi: 10.1016/j.jid.2020.02.026
11. Соколовский Е.В., Красносельских Т.В., Тельнюк И.В., Манашева Е.Б. Дистанционное обучение как средство реализации информационно-коммуникационных технологий в системе непрерывного медицинского образования. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018;1:145–150. [Sokolovskiy EV, Krasnoselskikh TV, Telnjuk IV, Manasheva EB. Distance education as a means of implementing information and communication technologies in the system of continuous medical education. Kremlin medicine. Clinical messenger. 2018;1:145–150. (In Russ.)] URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32542493>

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, написание и редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи — Е.В. Соколовский; написание и подготовка статьи к публикации — И.В. Тельнюк, Е.А. Аравийская, К.Н. Монахов, М.М. Хобейш, Т.В. Красносельских.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Formulation of the problem, development of the concept of an article, a critical analysis of literature, writing and editing an article, approving the final version of the article — Evgeny V. Sokolovskiy; writing and preparing an article for publication — Irina V. Telnjuk, Elena R. Araviskaia, Konstantin N. Monakhov, Marianna M. Khobeyskh, Tatiana V. Krasnoselskikh.

Информация об авторах

*Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Тельнюк Ирина Владимировна — к.пед.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2539-8639>; eLibrary SPIN: 2988-6310; e-mail: itelnuk@mail.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

Монахов Константин Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>; eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@mail.ru

Хобейш Марианна Михайловна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>; eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.ru

Красносельских Татьяна Валерьевна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2278-5393>; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

Information about the authors

***Evgeny V. Sokolovskiy** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Irina V. Telnyuk — Cand. Sci. (Ped.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2539-8639>; eLibrary SPIN: 2988-6310; e-mail: itelnuk@mail.ru

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

Konstantin N. Monakhov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>; eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@mail.ru

Marianna M. Khobeysh — MD, PhD, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>; eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.ru

Tatiana V. Krasnoselskikh — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2278-5393>; eLibrary SPIN: 1214-8876; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 25.05.2024

Принята к публикации: 13.07.2024

Опубликована онлайн: 28.07.2024

Submitted: 25.05.2024

Accepted: 13.07.2024

Published online: 28.07.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16784>

Паранеопластическая пузырчатка: особенности клиники и диагностики

© Карамова А.Э.*, Знаменская Л.Ф., Нефедова М.А., Мехдиева Е.С., Гирько Е.В.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Паранеопластическая пузырчатка — это аутоиммунный дерматоз, протекающий на фоне неоплазии. Может возникать до диагностирования онкологического заболевания, в течение или вскоре после лечения и даже в период ремиссии основного заболевания. Как правило, под паранеопластической пузырчаткой подразумевается отложение только IgG. Статья посвящена паранеопластической IgA/IgG-пузырчатке, являющейся одной из редких форм паранеопластических пузырчаток, при которой наблюдается отложение и IgA, и IgG. Описан клинический случай больной, у которой в период ремиссии хронического лимфоцитарного лейкоза появились разнообразные высыпания. На основании клинико-anamnestических данных, результатов диагностической биопсии кожи, исследования реакции иммунофлуоресценции, консультации врача-гематолога, а также клинико-лабораторных исследований поставлен диагноз «паранеопластическая IgA/IgG-пузырчатка». Трудности диагностики паранеопластических пузырчаток обусловлены полиморфизмом высыпаний и разнообразием клинико-лабораторных показателей, которые, возможно, зависят от сопутствующей онкологической патологии. Для диагностического поиска необходимы оценка клинической картины заболевания, тщательно собранный анамнез и проведение полного алгоритма диагностики пациентов с буллезными дерматозами.

Ключевые слова: паранеопластическая пузырчатка; неоплазия; IgG; IgA; реакция иммунофлуоресценции (РИФ); клинический случай

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00003-24-02 «Разработка медицинского изделия для лабораторной диагностики вульгарной пузырчатки» на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг.

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

Для цитирования: Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Нефедова М.А., Мехдиева Е.С., Гирько Е.В. Паранеопластическая пузырчатка: особенности клиники и диагностики. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):85–93. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16784>



<https://doi.org/10.25208/vdv16784>

Paraneoplastic pemphigus: clinical and diagnostic features

© Arfenya E. Karamova*, Lyudmila F. Znamenskaya, Mariya A. Nefedova, Egana S. Mekhdieva, Ekaterina V. Girko

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Paraneoplastic pemphigus is an autoimmune dermatosis following against the background of neoplasia. It can occur before cancer is diagnosed, during or shortly after treatment, and even during remission of the underlying disease. Typically, paraneoplastic pemphigus only refers to the deposition of IgG. The article is devoted to paraneoplastic IgA/IgG pemphigus, which is one of the rare forms of paraneoplastic pemphigus in which deposition of IgA together with IgG is observed. We have described a clinical case of a patient who developed various rashes during the period of remission of chronic lymphocytic leukemia. Diagnosis of paraneoplastic IgA/IgG pemphigus based on clinical and anamnestic data, the results of a diagnostic skin biopsy, immunofluorescence test, consultation with a hematologist and lab tests. Difficulties in diagnosing paraneoplastic pemphigus are due to the polymorphism of rashes and the variety of clinical and laboratory parameters, which may depend on concomitant oncological pathology. A diagnostic search requires an assessment of the clinical picture of the disease, a carefully collected anamnesis, and a complete diagnostic algorithm for patients with bullous dermatoses.

Keywords: paraneoplastic pemphigus; neoplasia; IgG; IgA; immunofluorescence test; case report

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 as part of the fulfillment of the state task of State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00003-24-02 "Development of a medical device for laboratory diagnostics of vulgar pemphigus" for 2024 and for the planning period 2025 and 2026.

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: Karamova AE, Znamenskaya LF, Nefedova MA, Mekhdieva ES, Girko EV. Paraneoplastic pemphigus: clinical and diagnostic features. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(4):85–93.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16784>



Актуальность

Паранеопластическая пузырчатка — это аутоиммунное пузырное заболевание, протекающее на фоне неоплазии внутренних органов, характеризующееся тяжелым поражением кожи, слизистых оболочек и развитием жизнеугрожающего состояния вследствие появления в организме большого аутоантител против белков различных семейств (плакоглобина, периплакина, энвоплакина, десмоплакина и др.), десмоглеинов 1, 3 [1, 2]. Дерматоз может возникать до диагностирования онкологического заболевания, в течение или вскоре после лечения и даже в период ремиссии фонового заболевания [2, 3]. Впервые термин «паранеопластическая пузырчатка» предложен в 1990 г. G.J. Anhalt и соавт., хотя задолго до этого отечественными дерматологами были предприняты попытки установить взаимосвязь между злокачественными новообразованиями и их кожными проявлениями [4].

80% всех случаев паранеопластических пузырчаток связано с гематологической патологией, к которой относятся неходжкинские лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз и болезнь Кастлемана [5]. Реже она сочетается с тимомой, макроглобулинемией Вальденстрема и лимфомой Ходжкина [6–8]. Также паранеопластическая пузырчатка может быть ассоциирована с карциномами эпителиального происхождения, саркомами мезенхимального происхождения и злокачественной меланомой [9–11]. После удаления опухоли возможны быстрый регресс высыпаний и полное выздоровление [3].

Пациентов с паранеопластической пузырчаткой беспокоят болезненные пузыри и эрозии слизистых оболочек рта, гениталий, красной каймы губ, конъюнктивы глаз, полиморфизм высыпаний (пузыри с тонкой и плотной покрывками, папулы, эритема по типу «мишени» и др.) на коже туловища, верхних и нижних конечностей, ладоней и подошв [2]. Постановка диагноза вызывает трудности ввиду многообразия клинической картины и требует подробного сбора анамнеза, а также использования дополнительных методов диагностики [1]. При проведении реакции иммунофлуоресценции (РИФ) в коже больных паранеопластической пузырчаткой определяется отложение IgG и C3-компонента комплемента в эпидермальных межклеточных пространствах и часто гранулярное/линейное отложение комплемента вдоль зоны базальной мембраны эпидермиса [12, 13]. Отложение IgA совместно с IgG обнаруживается крайне редко [13, 14]. Приводим описание уникального клинического случая с отложением IgA и IgG при паранеопластической пузырчатке.

Описание клинического случая

Пациентка И., 69 лет, поступила в круглосуточный стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с диагнозами «вульгарная пузырчатка? буллезный пемфигоид?».

Из анамнеза известно, что считает себя больной с ноября 2017 г., когда впервые отметила появление выраженного зуда в области туловища и конечностей. В связи с этим обратилась в КВД по месту жительства, где поставлен диагноз «дерматоз неясной этиологии», проведено лечение преднизолоном 30 мг/сут перорально с постепенным снижением и полной отменой препарата через 2 месяца терапии. Эффекта от проведенного лечения не наблюдалось, сохранялся зуд той же интенсивности.

В январе 2018 г. проведено двукратное микроскопическое исследование соскоба кожи на наличие чесоточных клещей. Несмотря на отсутствие чесоточного клеща по результатам анализов, пациентке проведено противочесоточное лечение, после которого пациентка отметила усиление зуда, по поводу чего повторно проведена терапия системными глюкокортикоидами без эффекта.

Через 4 месяца от начала заболевания, в феврале 2018 г., пациентка отметила появление отека и покраснения лица, множественных пузырей диаметром до 5 см в области голеней. Поставлен диагноз «синдром Лайелла», в связи с чем получала лечение в отделении интенсивной терапии антибактериальными и наружными средствами с положительным эффектом в виде полного регресса высыпаний и уменьшения зуда. Далее периодически отмечала появление пузырей после предшествующего зуда.

В апреле 2018 г. в связи с очередным обострением поставлен диагноз «герпетическая инфекция», проведена терапия ацикловиром перорально без эффекта.

В мае 2018 г. отметила появление множественных пузырей в области половых губ, в связи с этим получила лечение по поводу пиодермии антибактериальными препаратами с положительным эффектом в виде регресса большинства высыпаний.

В декабре 2018 г. отметила появление белого налета, трещин, боли в области кончика языка, возникновение множественных пузырей на коже туловища, верхних и нижних конечностей, которым предшествовал интенсивный зуд. В связи с отсутствием эффекта от проведенной ранее терапии и прогрессированием патологического процесса госпитализирована в стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Из анамнеза известно, что в 2011 г. пациентке диагностирован хронический лимфоцитарный лейкоз, стадия В, получала терапию в гематологическом учреждении, с 2017 г. — состояние ремиссии.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При поступлении высыпания локализовались на коже заушной области, туловища, верхних и нижних конечностей, в аногенитальной области, паховых и субмаммарных складках, а также на слизистой оболочке полости рта в виде полиморфных высыпаний. Как на видимо здоровой коже, так и на отечном гиперемированном основании отмечались везикуло-буллезная сыпь, пузыри с плотной или вялой покрывкой, с серозным или серозно-гнойным содержимым. На коже заушной области, субмаммарных складок (рис. 1, а), нижней трети живота (рис. 1, б), спины (рис. 1, в) и паховых складок (рис. 1, г) определялись мокнущие эрозии ярко-красного цвета с гнойным отделяемым. Конъюнктивы глаз гиперемированы, имеется гнойное отделяемое. Красная кайма губ покрыта геморрагическими корками, в уголках рта — трещины. На слизистой оболочке рта — множественные эрозии и фибронозный налет на фоне гиперсаливации (рис. 2). На ладонной поверхности левой кисти наблюдалась эритема в виде «мишени», правой кисти — эрозивно-язвенные дефекты, окруженные гнойным валиком (рис. 3), на коже левого бедра — множественные язвенные дефекты неправильных очертаний с густым гнойным отделяемым.



а



б



в



г

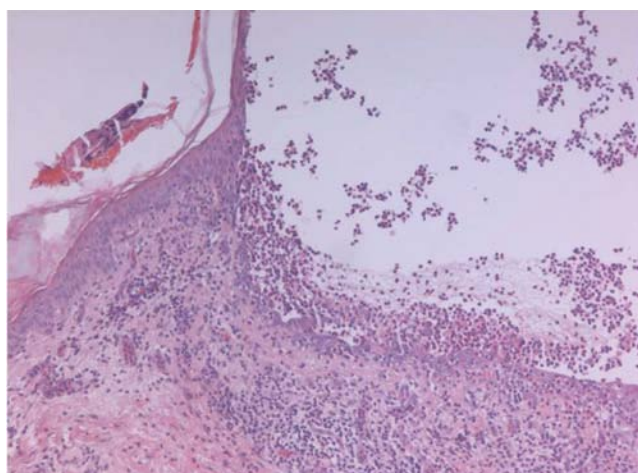
Рис. 1. Мокнущие эрозии ярко-красного цвета с гнойным отделяемым (до лечения): а — в субмаммарных складках; б — в нижней трети живота; в — на спине; г — в паховых складках
 Fig. 1. Bright red weeping erosions with purulent discharge (before treatment): а — in the submammary folds; б — in the lower third of the abdomen; в — on the back; г — in the inguinal folds



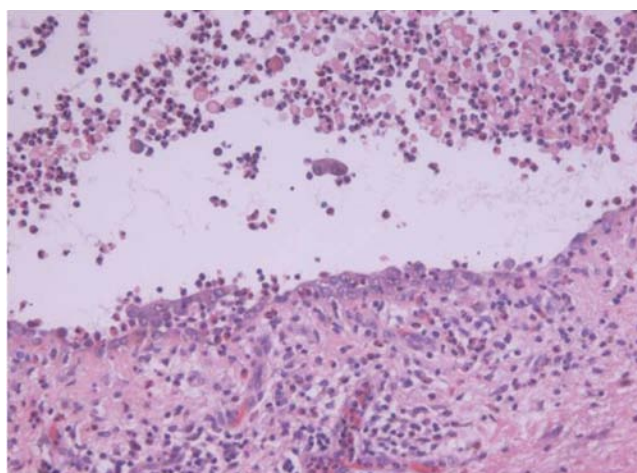
Рис. 2. Поражение слизистой оболочки полости рта в виде множественных эрозий и фибринозного налета на фоне гиперсаливации (до лечения)
 Fig. 2. Oral mucosa lesion in the form of multiple erosions and fibrinous plaque on the background of hypersalivation



Рис. 3. Эрозивно-язвенные дефекты, окруженные гнойным валиком, на ладонной поверхности правой кисти (до лечения)
 Fig. 3. Erosive and ulcerative defects surrounded by a purulent ridge on the palmar surface of the right hand.



a

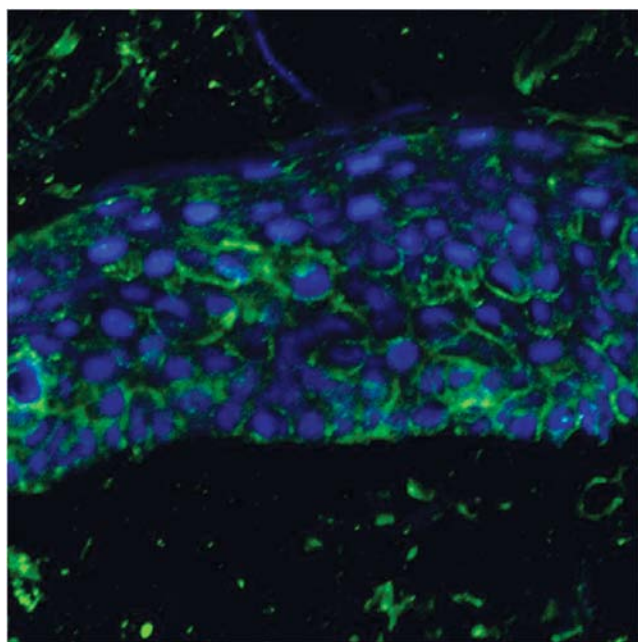


б

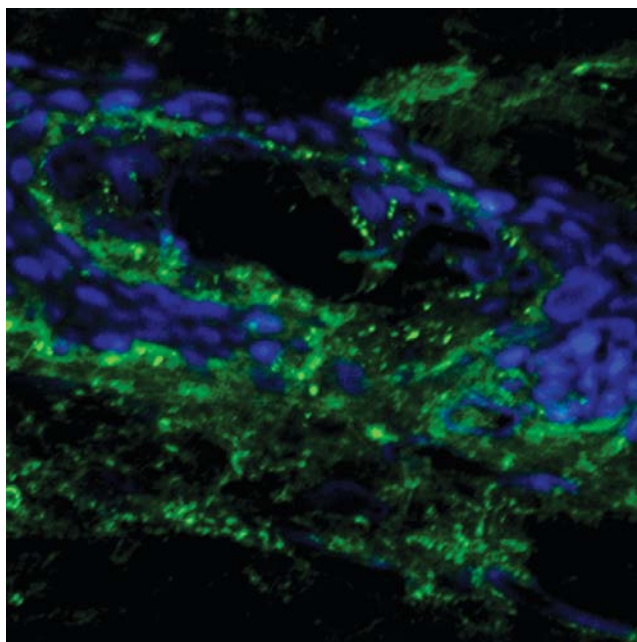
Рис. 4. Гистологическое исследование биоптата кожи (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$): *a* — супрабазальный пузырь; *б* — разрозненные акантолитические клетки и их пласты, нити фибрина, эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты в просвете пузыря
 Fig. 4. Histological examination (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$): *a* — suprabasal blister; *б* — scattered acantholytic cells and their layers, fibrin threads, eosinophilic and neutrophilic granulocytes in the lumen of the blister

При цитологическом исследовании со дна эрозий обнаружены акантолитические клетки. При гистологическом исследовании определялся крупный супрабазальный пузырь с признаками эпителизации в дне пузыря, в просвете пузыря — разрозненные акантолитические клетки и их пласты, нити фибрина, эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты (рис. 4). При проведении исследования РИФ с антителами к IgG, IgA, IgM в биоптате видимо неповрежденной кожи наблюдалась отчетливая фиксация IgA, в чуть меньшей степени — IgG

в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса (в виде «сетки») (рис. 5, *a*), фиксация IgM в виде неярко выраженной прерывистой линии вдоль дермо-эпидермальной границы (рис. 5, *б*). С учетом «пестрой» иммунофлуоресцентной картины (с наличием отложений всех исследованных антител — IgG, IgA, IgM, а также с различными паттернами локализации этих антител — в межклеточных промежутках и в области базальной мембраны) рекомендовалось исключить паранеопластический характер процесса.



a



б

Рис. 5. Исследование реакции иммунофлуоресценции с антителами к IgG, IgA, IgM в биоптате видимо неповрежденной кожи: *a* — отчетливая фиксация IgA, в чуть меньшей степени — IgG в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса (в виде «сетки»); *б* — фиксация IgM в виде неярко выраженной прерывистой линии вдоль дермо-эпидермальной границы
 Fig. 5. Immunofluorescence test with antibodies to IgG, IgA, IgM: *a* — clear fixation of IgA, to a slightly lesser extent — IgG in the intercellular spaces of all layers of the epidermis (in the form of a “mesh”); *б* — fixation of IgM in the form of a faintly defined broken line along the dermal-epidermal border

При ультразвуковом исследовании подчелюстных, глубоких шейных, подмышечных, паховых, бедренных лимфатических узлов отмечались изменения по типу лимфопролиферации.

Неоднократно проводился контроль общего анализа крови: при поступлении лейкоциты — 14,36 тыс./мкл; лимфоциты — 63%; сегментоядерные нейтрофилы — 25%; СОЭ — 30 мм/ч. В процессе лечения отмечался рост общего числа лейкоцитов и относительного уровня лимфоцитов с уменьшением числа нейтрофилов (лейкоциты — 36,12 тыс./мкл; лимфоциты — 81%; сегментоядерные нейтрофилы — 13%; СОЭ — 8 мм/ч). При выписке: лейкоциты — 41,52 тыс./мкл; лимфоциты — 93%; сегментоядерные нейтрофилы — 4%; СОЭ — 5 мм/ч).

Проведена консультация врача-гематолога, по заключению которого пациентка нуждалась в дообследовании. Учитывая нарастание лейкоцитоза и лимфоцитоза, нельзя было исключить рецидив хронического лимфолейкоза.

Дифференциальный диагноз

Диагностический поиск проводился между вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и паранеопластической пузырчаткой. Наличие множественных болезненных эрозий на слизистой оболочке полости рта и гениталий, вялых пузырей на коже, акантолитических клеток, супрабазального пузыря и обнаружение IgG в виде «сетки» в биоптате видимо непораженной кожи свидетельствовали в пользу вульгарной пузырчатки. Жалобы на интенсивный зуд с последующим появлением пузырей с плотной крышкой, эрозивно-язвенных дефектов с гнойным отделяемым говорили в пользу буллезного пемфигоида. На основании клинико-анамнестических данных, результатов диагностической биопсии кожи, результатов РИФ в препаратах непораженной кожи, консультации врача-гематолога, а также клинико-лабораторных исследований поставлен диагноз «паранеопластическая IgA/IgG-пузырчатка».

Лечение

За период госпитализации проведено лечение преднизолоном в дозе 60 мг/сут из расчета 1 мг/кг массы тела, цефтриаксоном в дозе 2 г/сут внутривенно капельно, наружно водным раствором метиленового синего.

Исход и результаты последующего наблюдения

Пациентка выписана с положительным эффектом в виде уменьшения гнойного отделяемого, прекращения появления новых пузырей, эпителизации большей части эрозий на коже заушной области, паховых и субмаммарных складок (рис. 6, а), спины (рис. 6, б), верхних и нижних конечностей, в том числе кистей (на ладонной поверхности левой кисти сохранялась эритема в виде «мишени») (рис. 6, в), аногенитальной области (рис. 6, г), а также на слизистой оболочке полости рта.

Обсуждение

Описанные клинические случаи паранеопластической IgA/IgG-пузырчатки немногочисленны: в доступной литературе удалось обнаружить всего четыре статьи. В 1994 г. представлены данные о мужчине 63 лет, страдающем раком легкого, у которого на коже туловища и нижних конечностей наблюдались небольшие бляшки с шелушением, эрозии

и корки, слизистая оболочка рта не была поражена. В биоптате обнаружены субкорнеальные акантолитические клетки с многочисленными полиморфноядерными лейкоцитами. При РИФ в коже больного были выявлены антитела IgG и IgA исключительно в верхних частях эпидермиса [15].

В 2007 г. описан случай паранеопластической IgA/IgG-пузырчатки у пациента 79 лет с хроническим лимфоцитарным лейкозом. У больного отмечались поражение слизистых оболочек рта, красной каймы губ в виде болезненных эрозий, конъюнктивит, на коже туловища и конечностей — везикуло-пустулезная сыпь на фоне эритемы. При гистологическом исследовании обнаружены внутриэпидермальный акантолиз с нейтрофильной инфильтрацией, тельца Сиватта. По результатам РИФ в коже выявлены отложения IgA на поверхности кератиноцитов, а также отложения IgG в зоне базальной мембраны [16].

В 2014 г. представлены данные о 69-летнем пациенте с паранеопластической IgA/IgG-пузырчаткой, ассоциированной с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой, у которого наблюдались быстро распространяющиеся и сливающиеся между собой пузыри и эрозии по всему кожному покрову, а также эрозии на слизистой оболочке рта. По результатам гистологического исследования выявлены субэпидермальные пузыри и инфильтрация дермы атипичными лимфоцитами. При проведении РИФ в коже больного отмечались относительно слабые отложения IgG и IgA на поверхности кератиноцитов, а также линейные отложения IgA вдоль зоны базальной мембраны [17].

В 2016 г. описан случай 63-летнего больного с паранеопластической IgA/IgG-пузырчаткой после проведенного химиотерапевтического лечения по поводу неходжкинской В-клеточной лимфомы. У пациента определялись болезненные эрозии на слизистой оболочке глаз, рта, красной каймы губ и в перианальной области, множественные очаги эритемы на коже туловища и конечностей, проводилась дифференциальная диагностика с синдромом Стивенса–Джонсона. При гистологическом исследовании биоптата кожи туловища (при отсутствии пузырного элемента) отмечался некроз кератиноцитов. По результатам РИФ в коже больного выявлены отложения IgG, С3-компонента комплемента и IgA на поверхности кератиноцитов, а также С3-компонента комплемента в зоне базальной мембраны [18].

Анализ клинических случаев подтверждает трудности диагностики паранеопластических пузырчаток вследствие полиморфизма высыпаний и разнообразия клинико-лабораторных показателей, которые, возможно, зависят от сопутствующей онкологической патологии. В ряде случаев паранеопластическую пузырчатку следует дифференцировать с многоформной экссудативной эритемой, синдромом Лайелла, IgA-пузырчаткой и линейным IgA-дерматозом. Многоформная экссудативная эритема и синдром Лайелла, в отличие от паранеопластической пузырчатки, возникают остро, с резким подъемом температуры, при гистологическом исследовании обнаруживают субэпидермальный пузырь и отсутствие иммуноглобулинов — при РИФ [19]. IgA-пузырчатка сопровождается внутриэпидермальными пузырями, при РИФ отмечается отложение только IgA при отсутствии IgG, характерного для паранеопластической пузырчатки [20].



Рис. 6. Уменьшение гнойного отделяемого, прекращение появления новых пузырей, эпителизация большей части эрозий (после лечения): а — на коже субмаммарных складок; б — спины; в — ладонной поверхности левой кисти (сохранялась эритема в виде «мишени»); г — аногенитальной области
 Fig. 6. Reduction of purulent discharge, cessation of the appearance of new bladders, epithelization of most erosions (after treatment): a — on the skin of submammary folds; б — back; в — palmar surface of the left hand (with saving erythema in the form of a "target"); г — anogenital area

При линейном IgA-дерматозе по результатам гистологического исследования выявляют субэпидермальный пузырь, при РИФ — отчетливую фиксацию IgA также при отсутствии фиксации IgG [21].

Одновременное отложение IgG, IgA, IgM в межклеточных промежутках и вдоль базальной мембраны — признак паранеопластического процесса, при этом формирование IgM происходит раньше, чем IgG. [22, 23] При необходимости дополнительной диагностики паранеопластической пузырьчатки возможно проведение иммуноблоттинга с целью определения десмоплакина 1 (250 кДа), десмоплакина 2 (215 кДа), периплакина (190 кДа), энвоплакина (201 кДа) [24]. В представленном клиническом случае диагноз поставлен без проведения иммуноблоттинга.

Паранеопластическая пузырьчатка возникает на фоне неоплазии, может развиваться как во время терапии основного заболевания, так и во время ремиссии [19, 25]. У пациентки, представленной в данном клиническом случае, признаки паранеопластической пузырьчатки проявились в период ремиссии хронического лимфоцитарного лейкоза.

В 2021 г. в Российской Федерации рабочая группа Комитета РОДВК предложила классификацию пузырьчатки, включающую паранеопластическую пузырьчатку, при которой подразумевается отложение только IgG [26]. С учетом описанных клинических случаев можно предложить изменение классификации с указанием двух вариантов паранеопластической пузырьчатки: 1) с отложением IgG; 2) с отложением IgG и IgA.

Заключение

Паранеопластическая IgA/IgG-пузырчатка является редким и трудно диагностируемым заболеванием, по клиническим и морфологическим признакам может напоминать такие заболевания, как вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид, многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла и др. Для диагностического поиска необходимы оценка клинической картины заболевания, тщательно собранный анамнез, проведение полного алгоритма лабораторной диагностики пациентов с буллезными дерматозами, включающей цитологический,

гистологический, иммунофлюоресцентный и другие методы исследования.

Дополнительная информация

Анализ на определение антител к плакинам, десмоглеинам, десмоколинам, C3-компоненту комплемента не проводился.

Disclaimers

Antibody tests to the plakins, desmogleins, desmocollins, the C3-component of complement haven't been taken. ■

Литература/References

- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323(25):1729–1735. doi: 10.1056/NEJM199012203232503
- Kappius RH, Ufkes NA, Thiers BH. Paraneoplastic Pemphigus. 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Пузырчатка: федеральные клинические рекомендации. М.; 2020. Pemphigus: Federal clinical guidelines. Moscow; 2020. (In Russ.) URL: https://cnikvi.ru/docs/klinicheskie-rekomendacii/KP_ (accessed: 28.06.2024).
- Потекаев Н.С., Кечкер В.И., Николаева Л.П. Злокачественные новообразования и везикуло-буллезные дерматозы: Труды 1 ММИ. Т. 31. Гистохимические и биохимические исследования в дерматологии. М.; 1964. С. 227–232. [Potekaev NS, Kechker VI, Nikolaeva LP. Malignant tumors and vesiculo-bullous dermatoses. Proceedings of 1 MMI. Vol. 31. Histochemical and biochemical studies in dermatology. Moscow; 1964. P. 227–232. (In Russ.)]
- Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumours and drugs. *Br J Dermatol.* 2001;144(6):1102–1104. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04272.x
- Hartz RS, Daroca PJ. Clinical-pathologic conference: cutaneous paraneoplastic pemphigus associated with benign encapsulated thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(2):400–446. doi: 10.1067/mtc.2003.60
- Parera GK, Deverex S, Creamer D. PNP with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(1):27–29. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01599.x
- Dega H, Laporte JL, Joly P, Gabarre J, André C, Delpech A, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Hodgkin's disease. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):196–198. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02056.x
- Wong KC, Ho KK. Pemphigus with pemphigoid-like presentation, associated with squamous cell carcinoma of the tongue. *Australas J Dermatol.* 2000;41(3):178–180. doi: 10.1046/j.1440-0960.2000.00434.x
- Lee IJ, Kim SC, Kim HS, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's tumor. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(2 Pt 2):294–297. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70468-8
- Schaeppli H, Bauer JW, Hametner R, Metz D, Ortiz-Urda S, Salmhofer W, et al. Localized variant of paraneoplastic pemphigus: acantholysis associated with malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2001;144(6):1249–1254. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04243.x
- Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):725–732. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04992.x
- Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Паранеопластическая пузырчатка: клиническое и иммунопатологическое исследования. Альманах клинической медицины. 2006;9:67–71. [Mahneva NV, Beleckaya LV. Paraneoplastic pemphigus: clinical and immunopathological studies. *Almanac of clinical medicine.* 2006;9:67–71. (In Russ.)]
- Anhalt GJ. Making sense of antigens and antibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(5 Pt 1):763–766. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70161-1
- Chorzelski TP, Hashimoto T, Nishikawa T, Ebihara T, Dmochowski M, Ismail M, et al. Unusual acantholytic bullous dermatosis associated with neoplasia and IgG and IgA antibodies against bovine desmocollins I and II. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(2 Pt 2):351–355. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70171-7
- Taintor AR, Leiferman KM, Hashimoto T, Ishii N, Zone JJ, Hull CM. A novel case of IgA paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5 Suppl):S73–76. doi: 10.1016/j.jaad.2006.11.023
- Yashiro M, Nakano T, Taniguchi T, Katsuoka K, Tadera N, Miyazaki K, et al. IgA paraneoplastic pemphigus in angioimmunoblastic T-cell lymphoma with antibodies to desmocollin 1, type VII collagen and laminin 332. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(2):235–236. doi: 10.2340/00015555-1660
- Otsuka Y, Ueno T, Yamase A, Ito M, Osada S, Kawana S, et al. Case of paraneoplastic pemphigus with immunoglobulin (Ig)G and IgA antibodies to various antigens. *J Dermatol.* 2016;43(8):944–946. doi: 10.1111/1346-8138.13341
- Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: монография. СПб.: Коста; 2012. С. 46–55. [Samcov AV, Belousova IJe. *Bullosus dermatosis.* St. Petersburg: Kosta; 2012; P. 46–55].
- Самцов А.В., Белоусова И.Э. Современные подходы к диагностике и лечению IgA-пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;87(3):89–93. [Samcov AV, Belousova IE. Current approaches to diagnostics and treatment of IgA pemphigus. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011;87(3):89–93. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1024
- Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Нefeldова М.А. Линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):42–51. [Znamenskaya LF, Chikin VV, Nefeldova MA. Linear IgA bullous dermatosis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(6):42–51. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-6-42-51
- Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 1993;129(7):883–886.
- Maruta CW, Miyamoto D, Aoki V, Carvalho RGR, Cunha BM, Santi CG. Paraneoplastic pemphigus: a clinical, laboratorial, and therapeutic overview. *An Bras Dermatol.* 2019;94(4):388–398. doi: 10.1590/abd1806-4841.201919165
- Лепехова А.А., Теплюк Н.П., Болотова И.М. Современные методы диагностики паранеопластической пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):7–16. [Lepekhova AA, Teplyuk NP, Bolotova IM. Modern diagnostic methods of paraneoplastic pemphigus. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(5):7–16. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-5-7-16

25. Дифференциальная диагностика кожных болезней: руководство для врачей / под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1989. С. 672. [Differencial'naya diagnostika kozhnykh boleznej: rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. Berenbejna BA, Studnicina AA. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Medicina; 1989. S. 672. (In Russ.)]

26. Самцов А.В., Соколовский Е.В., Теплюк Н.П., Белоусова И.Э., Кохан М.М., Матушевская Е.В. К вопросу о классификации пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):9–15. [Samtsov AV, Sokolovskiy EV, Teplyuk NP, Belousova IE, Kokhan MM, Matushevskaya EV. Revisiting the question of pemphigus classification. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(2):9–15. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1216

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова; сбор и обработка материала, написание текста — Е.В. Гирько, М.А. Неведова, Е.С. Мехдиева; редактирование — Л.Ф. Знаменская.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. The concept and design of the study, final approval for submission of the manuscript — Arfenya E. Karamova; collection and processing of material, text writing — Ekaterina V. Girko, Mariya A. Nefedova, Egana S. Mekhdieva; editing — Lyudmila F. Znamenskaya.

Информация об авторах

*Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Знаменская Людмила Федоровна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Неведова Мария Андреевна — младший научный сотрудник отдела дерматологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1141-9352>; eLibrary SPIN: 1307-1189; e-mail: nefedova.maria.arb@gmail.com

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

Гирько Екатерина Витальевна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-8701>; eLibrary SPIN: 9506-0978; e-mail: katrin_45_34@mail.ru

Information about the authors

*Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Lyudmila F. Znamenskaya — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Maria A. Nefedova — Junior Researcher, Dermatology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1141-9352>; eLibrary SPIN: 1307-1189; e-mail: nefedova.maria.arb@gmail.com

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

Ekaterina V. Girko — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-8701>; eLibrary SPIN: 9506-0978; e-mail: katrin_45_34@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 08.05.2024

Принята к публикации: 15.07.2024

Опубликована онлайн: 25.07.2024

Submitted: 08.05.2024

Accepted: 15.07.2024

Published online: 25.07.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16754>

Болезнь Дегоса: от доброкачественной формы к злокачественному течению

© Николаева К.И.^{1*}, Уфимцева М.А.¹, Бочкарёв Ю.М.¹, Царегородцева А.А.¹, Гурковская Е.П.¹, Мыльникова Е.С.¹, Матусевич С.Л.²

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Болезнь Дегоса, или атрофический папулез, представляет собой редкую хроническую окклюзионную васкулопатию с неизвестным патогенезом. На сегодняшний день болезнь подразделяют на доброкачественную длительно текущую кожную форму и злокачественную системную форму с поражением органов желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, которая сопровождается высоким риском летального исхода. Описанный клинический случай мужчины с доброкачественной кожной формой болезни Дегоса демонстрирует редкий вариант заболевания с эрозивно-язвенными поражениями полового члена. Кожный процесс на туловище и конечностях представлен типичными бледно-розовыми папулами с атрофическим рубчиком в центре, а также эрозиями и язвами на коже полового члена. В процессе наблюдения у пациента развились тромбоз и гангрена участка тонкой кишки, что может свидетельствовать о системности заболевания и озлокачествлении болезни Дегоса.

Ключевые слова: болезнь Дегоса; болезнь Кельмейера–Дегоса; злокачественный атрофический папулез; клинический случай

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

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

Для цитирования: Николаева К.И., Уфимцева М.А., Бочкарёв Ю.М., Царегородцева А.А., Гурковская Е.П., Мыльникова Е.С., Матусевич С.Л. Болезнь Дегоса: от доброкачественной формы к злокачественному течению. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):94–100. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16754>



<https://doi.org/10.25208/vdv16754>

Degos's Disease: from a benign form to a malignant course

© Kristina I. Nikolayeva^{1*}, Marina A. Ufimtseva¹, Yuriy M. Bochkaryev¹, Anna A. Tsaregorodtseva¹, Yevgeniya P. Gurkovskaya¹, Yekaterina S. Mylnikova¹, Sergey L. Matusevich²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Degos disease or atrophic papulosis is a rare chronic occlusive vasculopathy with an unknown pathogenesis. To date the disease is divided into a benign long-term skin form and a malignant systemic form with damage to the organs of the gastrointestinal tract and central nervous system, which is accompanied by a high risk of death. The described clinical case of a man with a benign cutaneous form of Degos disease demonstrates a rare variant of the disease with erosive and ulcerative lesions of the penis. The skin process on the trunk and extremities is represented by typical pale pink papules with atrophic scars in the center as well as erosions and ulcers on the skin of the penis. During the follow-up, the patient developed thrombosis and gangrene of the small intestine, which may indicate the development of a systemic disease and malignancy of Degos disease. We continue to monitor the patient.

Keywords: Degos disease; Kohlmeier–Degos disease; malignant atrophic papulosis; case report

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 at the personal expense of the group of 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: Nikolayeva KI, Ufimtseva MA, Bochkaryev YuM, Tsaregorodtseva AA, Gurkovskaya YP, Mylnikova YS, Matusevich SL. Degos's disease: from a benign form to a malignant course. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):94–100. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16754>



Актуальность

Болезнь Дегоса (БД), в литературе известная также как «болезнь Кельмейера–Дегоса» [1], «злокачественный атрофический папулез» (malignant atrophic papulosis, MAP) [2] и «летальный кожный и желудочно-кишечный артериолярный тромбоз» [3, 4], представляет собой редкую хроническую окклюзионную васкулопатию с неизвестным патогенезом [3, 5, 6]. Впервые данное заболевание описал Kohlmeier в 1941 г. [2], рассмотрев его в качестве варианта облитерирующего тромбангиита брыжеечных сосудов, а в 1942 г. Degos выделил болезнь как отдельную нозологическую единицу и дал ей название [3].

На сегодняшний день в литературе описано не более 200 случаев этого заболевания [3]. По данным исследований БД чаще диагностируется у мужчин европеоидной расы на третьем десятилетии жизни, хотя возраст начала колеблется от 2 недель до 67 лет [4, 7]. Большинство случаев являются спорадическими, в то же время описываются единичные семейные варианты с аутосом-доминантным типом наследования [3, 8].

А. Theodoridis и соавт. предложили ранее так называемый злокачественный атрофический папулез переименовать в «атрофический папулез» и подразделить его на две клинические формы — доброкачественное кожное заболевание (доброкачественный атрофический папулез) и злокачественное системное заболевание (злокачественный атрофический папулез) [8]. Доброкачественная кожная форма с ограниченным поражением кожи отмечена в 4–15% наблюдений [3, 7], в то время как злокачественная системная форма встречается чаще и приводит к летальному исходу [3]. Мы представляем клинический случай БД у взрослого пациента с предположительной трансформацией доброкачественной кожной формы в злокачественную системную.

Описание случая

На амбулаторный дерматовенерологический прием обратился мужчина 46 лет с жалобами на высыпа-

ния с зудом в области туловища, конечностей и полового члена.

Считает себя больным на протяжении 6 месяцев, когда отметил появление высыпаний на коже туловища, половом члене, с ухудшением процесса на половом члене в течение последней недели, сопровождающимся субфебрильной температурой.

Пациент проживает с супругой, работает на лесозаготовках разнорабочим. Отмечается наличие хронической соматической патологии: хронический вирусный гепатит С в течение 10 лет, противовирусную терапию не получал; хроническая язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия. Отягощенную наследственность и привычные интоксикации отрицает. Пациент женат в течение 10 лет, случайные половые связи отрицает.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Общее состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, температура — 36,8 °С. Рост — 174 см; масса тела — 72 кг; индекс массы тела — 23,8 кг/м²; АД — 130/80 мм рт. ст.; ЧСС — 72 уд./мин. Пальпируются подчелюстные и подмышечные лимфоузлы, неувеличенные, мягкие, эластичные, неспаянные.

При осмотре кожный покров физиологической окраски, нормальной влажности. Придатки кожи не изменены. Кожный процесс распространенный, симметричный, локализован на коже шеи, туловища, верхних конечностей и представлен множественными округлыми папулами бледно-розового цвета, с четкими границами, без склонности к слиянию, размерами до 0,5 см в диаметре с атрофическим фарфорово-белым рубчиком в центре (рис. 1). На коже корпуса полового члена и коже наружного листка крайней плоти полового члена имеются единичные папулы с атрофическим рубчиком в центре, а также язвы до 3 × 5 см, неправильных очертаний, с четкими приподнятыми краями, дно язв по периферии покрыто коркой от темно-серого до желтовато-бурого оттенка (рис. 2).



Рис. 1. Болезнь Дегоса. Розовые папулы с атрофическим рубцом в центре
Fig. 1. Degos disease. Pink papules with an atrophic scar in the center



Рис. 2. Болезнь Дегоса: а, б — эрозивно-язвенное поражение полового члена, покрытое желтовато-серой коркой; в — в стадии заживления
 Fig. 2. Degos disease: а, б — erosive and ulcerative lesions of the penis, covered with a yellowish-gray crust; в — in the healing stage

Микроскопическое исследование на *Treponema pallidum*, комплекс серологических реакций на сифилис (микрореакция преципитации, РПГА, ИФА суммарные, ИФА IgM, IgG), исследование соскоба из уретры методом ПЦР (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*) — отрицательные. Исследование крови на антитела к ВИЧ-1,2; HBsAg — отрицательный; antiHCV — положительный. При микроскопическом исследовании соскоба из уретры обнаружены лейкоциты 2–5 в поле зрения, нити мицелия и дрожжевые клетки, патогенные микроорганизмы не обнаружены. При гистологическом исследовании кожного биоптата выявлен атрофичный, тонкий эпидермис; в дерме преобладают явления склероза с набуханием и фрагментацией коллагена, эластических волокон, выраженным муцинозом; мелкофокусные периваскулярные и перифолликулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью плазмочитов; сосуды малого калибра с гиалинизированными стенками, небольшой диапедез эритроцитов.

Заключение: морфологическая картина возможна при дерматозе из группы муцинозов, нельзя исключить БД.

Дифференциальный диагноз

На основании клинической и гистологической картины проведен дифференциальный диагноз с дерматозами из группы диффузных заболеваний соединительной ткани, в том числе со склероатрофическим лихеном Цумбуша, антифосфолипидным синдромом, другими васкулитами, а также гангренозным баланопоститом (гангрена Фурнье).

Лечение

Пациенту было рекомендовано системное лечение: цефтриаксон 1,0 г внутримышечно 1 раз/день в течение 10 дней; левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз/день в течение 7 дней; метронидазол 500 мг

внутри 3 раза/день в течение 7 дней; бетаметазон 1,0 г внутримышечно 1 раз/день однократно; клемастин 1 мг внутрь 1 раз/день в течение 10 дней. Также пациенту рекомендована наружная терапия в виде обработки очагов на коже полового члена водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% 2 раза/день в течение 14 дней; бетаметазон + гентамицин комбинированный крем 2 раза/день в течение 14 дней, с последующей сменой на диоксометилтетрагидропиримидин мазь 2 раза/день в течение 7 дней; диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол мазь 2 раза/день в течение 7 дней.

Исход и результаты последующего наблюдения

На протяжении 4 месяцев наблюдения кожный процесс на туловище и конечностях был стабилен, без динамики. В течение первого месяца лечения отмечалось уменьшение интенсивности окраски высыпаний на коже полового члена, уменьшение зуда, при этом сохранялся струп, а также появлялись новые элементы в виде папул, которые быстро разрешались с формированием атрофичных рубчиков на коже полового члена. В дальнейшем на фоне самостоятельной отмены пациентом лечения появилась выраженная отечность кожи полового члена, сопровождающаяся зудом и жжением в местах высыпаний. Был поставлен диагноз «гангрена Фурнье полового члена», проведена консультация врачом-хирургом, рекомендовано продолжение наружной терапии. Через 3 месяца эрозивно-язвенный процесс на коже полового члена зарубцевался. Однако через 2 месяца пациент был неотложно госпитализирован в хирургический стационар в связи с сегментарным тромбозом в системе верхней брыжеечной артерии, гангреной участка тонкой кишки, разлитым гнойным перитонитом. Пациенту была проведена лапаротомия, резекция участка тонкой кишки и наложение энтероэнтероанастомоза.

Обсуждение

Этиология и патогенез БД остаются малоизученными. Считается, что при данном заболевании преимущественно поражаются сосуды малого калибра — средние и мелкие артерии, артериолы, капилляры и венулы — дермы, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы [3, 7, 9]. Предполагается, что в основе патогенеза могут лежать коагулопатия, васкулит [3, 4], тромбоцитопатия [9], аномальный фибринолиз [2], эндотелиальная дисфункция [3, 8], нарушение регуляции ремоделирования сосудов и повышение проницаемости из-за увеличения выработки VEGF [10], комплемент-опосредованное (C5-b9) повреждение эндотелия [11]. С.С. Zouboulis и соавт. [12], изучавшие доброкачественную форму БД, доказали, что это васкулит мелких сосудов без антинейтрофильных цитоплазматических антител (по классификации Chapel-Hill). Прогрессирующая тромботическая микроангиопатия приводит к облитерации сосудов и некрозу тканей, что проявляется множественными ограниченными инфарктами кожи, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, внутригрудных органов и глаз [7, 9].

Доброкачественная кожная форма клинически представлена эритематозными папулами диаметром 2–15 мм с телеангиэктатической эритематозной каймой и вдавленным фарфорово-белым или белесоватым центром, представляющим собой атрофический рубец [3, 7]. Наблюдается следующая эволюция кожных высыпаний, впервые описанная Дегосом: первичные неспецифичные эритематозные папулы, сопровождающиеся ощущением легкого жжения, в течение нескольких недель прогрессируют до плоских фарфорово-белых рубцов, имеющих вид элементов после перенесенной ветряной оспы и окруженных эритематозным ободком [2, 4, 6, 13]. Типичной локализацией сыпи являются туловище и конечности, в то время как ладонно-подошвенные области, лицо, волосистая часть головы и гениталии обычно остаются интактными [7].

В литературе описаны единичные случаи БД с поражением гениталий. А. Meazza и Р. Gregorio в 1986 г. [14] впервые описали пациента, у которого развились типичные кожные поражения с вовлечением кожи полового члена. В дальнейшем ряд авторов докладывали о подобных клинических случаях с поражением гениталий [4], которые, однако, протекали без изъязвлений. В литературе также представлены единичные сообщения о БД, протекающей с изъязвлениями полового члена и систематизацией процесса [7, 9]. Важно дифференцировать данное состояние с гангренозным баланопоститом, гангренной Фурнье [15].

Гистопатологические данные кожных поражений при БД описываются как клиновидная зона дермального папиллярного некроза с гиперкератозом над атрофическим эпидермисом [7]. Непосредственно под зоной некроза и склероза дермы, которая напоминает ранние стадии атрофического лишая в миниатюре, выражены сосудистые поражения с отеком эндо-

телиальных клеток, типичным для кожных васкулитов, а также пролиферацией и тромбозом [2, 16].

Системные проявления обычно развиваются в течение недель или лет после дебюта патогномичных поражений кожи, однако могут возникать одновременно [8], а в редких случаях — предшествовать кожной симптоматике [7]. Вовлечение в патологический процесс других органов и систем может развиваться внезапно, после многих лет существования изолированной кожной симптоматики [8]. При злокачественной форме висцеральные поражения гистологически схожи с поражениями кожи и представлены зонами некроза, иногда сочетающимися с окклюзией сосудов. Наиболее частым системным проявлением БД является поражение желудочно-кишечного тракта (47–60% пациентов), а именно гангрена тонкого кишечника [9].

На сегодняшний день нет специфических лабораторных тестов и четких клинических рекомендаций по лечению БД. С учетом предполагаемого этиопатогенеза применялись антиагреганты, в том числе ацетилсалициловая кислота, антикоагулянты, в частности гепарин, фибринолитические средства, низкомолекулярные декстраны, антибиотики, иммуносупрессоры, а также фенилбутазон, кортикостероиды, хлорохин, мышьяк, плазмаферез, пентоксифиллин [1, 6, 7]. С наилучшим клиническим эффектом применяется моноклональное антитело, которое предотвращает расщепление компонента комплемента C5 на его провоспалительные компоненты, — экулизумаб [5, 11], как отдельно, так и в комбинации с синтетическим аналогом простагландина — трепростинилом [3]. Хирургическая тактика лечения БД применяется при развитии перфорации желудочно-кишечного тракта и перитонита.

Классификация БД, выделяющая доброкачественную и злокачественную формы, принципиально важна для прогнозирования исходов заболевания [8]. Ограниченная кожная форма может протекать длительно, более 10–15 лет, без вовлечения в процесс сосудов внутренних органов [7]. Диагностирование злокачественной системной формы ассоциировано с 50–60%-м риском летального исхода в течение последующих 6–60 месяцев (до 14 лет) наблюдения вследствие сепсиса, вызванного перфорацией кишечника и перитонитом (61%), геморрагического инсульта (18%) и констриктивных поражений плевры и перикарда (16%) [3, 4, 7, 13].

Заключение

БД, или атрофический папулез, — редкое заболевание с доброкачественной кожной формой и тяжелой и потенциально опасной для жизни системной формой. Типичные поражения кожи и гистологическая картина могут помочь в диагностике заболевания. В представленном случае мы предполагаем трансформацию у наблюдаемого пациента доброкачественной кожной формы БД в злокачественную системную, что может повлиять на его прогноз. В данный момент наблюдение пациента продолжается. ■

Литература/References

1. Дворянкова Е.В., Пирузян А.Л., Невозинская З.А., и др. Антикоагулянты в дерматологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2018;21:24–29. [Dvoryankova YeV, Piruzyan AL, Nevozinskaya ZA, et al. Anticoagulants in dermatological practice. *Effektivnaya farmakologiya*. 2018;21:24–29. (In Russ.)]
2. Pirolla E, Fregni F, Miura I, Misiara AC, Almeida F, Zanoni E. Degos disease — malignant atrophic papulosis or cutaneous intestinal lethal syndrome: rarity of the disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:141–147. doi: 10.2147/CEG.S59794
3. Tummidhi S, Nagendran P, Gedela S, Ramani JR, Shankaralingappa A. Degos disease: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2020;14(1):204. doi: 10.1186/s13256-020-02514-6
4. Ali YN, Hamed M, Azita N. Lethal systemic degos disease with prominent cardio-pulmonary involvement. *Indian J Dermatol*. 2011;56(5):564–567. doi: 10.4103/0019-5154.87157
5. Li Z, Jin P, Wang B, Feng S. Two cases of Degos disease with different prognosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(6):425–427. doi: 10.5114/pdia.2014.44020
6. Mareschal A, Razanamahery J, Aubin F. Malignant Atrophic Papulosis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):204. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3726
7. Aydogan K, Alkan G, Karadogan Koran S, Adim SB, Kiyici M, Tokgoz N. Painful penile ulceration in a patient with malignant atrophic papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2005;19(5):612–616. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01227.x
8. Theodoridis A, Konstantinidou A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant and benign forms of atrophic papulosis (Köhlmeier–Degos disease): systemic involvement determines the prognosis. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):110–115. doi: 10.1111/bjd.12642
9. Thomson KF, Hight AS. Penile ulceration in fatal malignant atrophic papulosis (Degos' disease). *Br J Dermatol*. 2000;143(6):1320–1322. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03911.x
10. Caviness VS Jr, Sagar P, Israel EJ, Mackool BT, Grabowski EF, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38–2006. A 5-year-old boy with headache and abdominal pain. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2575–2584. doi: 10.1056/NEJMcpc069029
11. Magro CM, Poe JC, Kim C, Shapiro L, Nuovo G, Crow MK, et al. Degos disease: a C5b-9/interferon- α -mediated endotheliopathy syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(4):599–610. doi: 10.1309/AJCP66QIMFARLZKI
12. Zouboulis CC, Theodoridis A, Makrantonaki E. Inflammation and thrombo-occlusive vessel signalling in benign atrophic papulosis (Köhlmeier–Degos disease). *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2022;36(11):2195–2198. doi: 10.1111/jdv.18362
13. Magro C, Shapiro L. Exploring the pathophysiologic basis of constrictive pericarditis of Köhlmeier–Degos disease: A case series and review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 2022;59:151943. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.151943
14. Meazza A, Grégorio P. La maladie de Degos: à propos d'un cas de localisation génitale. *J Urol (Paris)*. 1986;92(4):262–263.
15. Chernyadyev SA, Ufimtseva MA, Vishnevskaya IF, et al. Fournier's Gangrene: Literature Review and Clinical Cases. *Urol Int*. 2018;101(1):91–97. doi: 10.1159/000490108
16. 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. [Olisova 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.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — К.И. Николаева, М.А. Уфимцева; сбор и обработка материала — А.А. Царегородцева, Е.С. Мильникова; написание текста — К.И. Николаева, А.А. Царегородцева; редактирование — Ю.М. Бочкарёв, Е.П. Гурковская, С.Л. Матусевич.

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 — Kristina I. Nikolayeva, Marina A. Ufimtseva; collection and processing of material — Anna A. Tsaregorodtseva, Yekaterina S. Mylnikova; text writing — Kristina I. Nikolayeva, Anna A. Tsaregorodtseva; editing — Yuriy M. Bochkaryev, Yevgeniya P. Gurkovskaya, Sergey L. Matusевич.

Информация об авторах

***Николаева Кристина Игоревна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5879-2018>; eLibrary SPIN: 5428-7774; e-mail: kris-nikol@yandex.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

Бочкарёв Юрий Михайлович — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6298-7216>; eLibrary SPIN: 3830-2810; e-mail: bochkarev.ju.m@gmail.com

Царегородцева Анна Александровна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-0543>; eLibrary SPIN: 2980-4803; e-mail: anya.tsaregorodtseva@mail.ru

Гурковская Евгения Петровна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7535-5429>; eLibrary SPIN: 9311-3854; e-mail: gurkovskaya-e@mail.ru

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

Матусевич Сергей Львович — д.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-5764>; eLibrary SPIN: 9758-6390; e-mail: slvovich72@yandex.ru

Information about the authors

***Kristina I. Nikolayeva** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 3 Repina street, 620028 Yekaterinburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5879-2018>; eLibrary SPIN: 5428-7774; e-mail: kris-nikol@yandex.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

Yuriy M. Bochkaryev — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6298-7216>; eLibrary SPIN: 3830-2810; e-mail: bochkarev.ju.m@gmail.com

Anna A. Tsaregorodtseva — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-0543>; eLibrary SPIN: 2980-4803; e-mail: anya.tsaregorodtseva@mail.ru

Yevgeniya P. Gurkovskaya — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7535-5429>; eLibrary SPIN: 9311-3854; e-mail: gurkovskaya-e@mail.ru

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

Sergey L. Matusevich — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-5764>; eLibrary SPIN: 9758-6390; e-mail: Slvovich72@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 12.01.2024

Принята к публикации: 30.07.2024

Опубликована онлайн: 03.08.2024

Submitted: 12.01.2024

Accepted: 30.07.2024

Published online: 03.08.2024