

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, № 5
Vol. 100, 2024, No. 5

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 100, № 5, 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 11390

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»

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

Подписка

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

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

Ответственный секретарь

Карамова А. Э., к.м.н. (Москва)
ORCID iD: <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. 5, 2024

FOUNDERS



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



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLOGISTS
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 Dermatovenereologists and Cosmetologists"
Address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: rodv@cnikvi.ru

Run: 4600 copies

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

Subscription

BOOK SERVICE agency. Subscription index — E33098
Ural-Press Okrug directory. Subscription index — 14074

Executive Editor

Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <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

РАХМАТУЛИНА М.Р., НОВОСЕЛОВА Е.Ю.,
ЮСУПОВА Д.М., САДЫКОВА Д.А.
Эпидемиологические и клинические аспекты
заболеваемости сифилисом в Российской
Федерации и Кыргызской Республике:
сравнительный анализ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КАРАМОВА А.Э., АУЛОВА К.М.,
ЧИКИН В.В., КУБАНОВ А.А.
Применение эквивалентов кожи в терапии
врожденного буллезного эпидермолиза

САРАНИЮК Р.В., ГОСТЕВА Т.А.
Дерматологические аспекты онихофагии

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ШИХ Е.В., ЖУКОВА О.В., КОНСТАНТИНОВА М.С.,
КОЛЯДКО А.С.
Влияние нутриентной поддержки на структурные
и функциональные параметры кожи лица

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

АРТАМОНОВА О.Г., КАРАМОВА А.Э., ГИРЬКО Е.В.
Метод дерматоскопии при диагностике
грибовидного микоза

КОЧЕРГИН Н.Г.
Медикаментозные возможности пролонгирования
ремиссий атопического дерматита

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КАРАМОВА А.Э., ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф.,
ГОРОДНИЧЕВ П.В., КРАСНОВА К.И.,
ПЛОТНИКОВА Е.Ю., НЕФЕДОВА М.А., ГИРЬКО Е.В.
Эффективность применения ритуксимаба в лечении
пациентов с вульгарной пузырчаткой

ДВОРНИКОВ А.С., КРЮКОВ А.И., ГАЙДИНА Т.А.,
ШАДРИН Г.Б., МУНЗАЛЕВСКАЯ Ю.Д., ПАЦАП О.И.
Поражение кожи наружного слухового прохода
у пациентки с себорейным дерматитом

ГОСТЕВА Т.А., КЛЕУЗОВИЧ В.М., САРАНИЮК Р.В.
Синдром желтых ногтей: серия из двух клинических
случаев и обзор литературы

HEALTH ORGANIZATION

8 MARGARITA R. RAKHMATULINA, ELENA YU.
NOVOSELOVA, DILARA M. YUSUPOVA,
DANO A. SADYKOVA
Epidemiological and clinical aspects of syphilis incidence
in the Russian Federation and the Kyrgyz Republic:
comparative analysis

REVIEW

21 ARFENYA E. KARAMOVA, KSENIYA M. AULOVA,
VADIM V. CHIKIN, ALEXEY A. KUBANOV
Application of biomedical cell products in the treatment
of congenital epidermolysis bullosa

32 ROMAN V. SARANYUK, TATYANA A. GOSTEVA
Dermatologic aspects of onychophagia

ORIGINAL STUDIES

40 EUGENIA V. SHIKH, OLGA V. ZHUKOVA,
MARIA S. KONSTANTINOVA, ANASTASIIA S. KOLIADKO
Effect of nutrient support on structural and functional
parameters of facial skin

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

52 OLGA G. ARTAMONOVA, ARFENYA E. KARAMOVA,
EKATERINA V. GIRKO
Dermoscopy in the diagnosis of mycosis fungoides

61 NIKOLAY G. KOCHERGIN
Pharmacological possibilities of prolongation of atopic
dermatitis remissions

CLINICAL CASE REPORTS

68 ARFENYA E. KARAMOVA, LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA,
PAVEL V. GORODNICHEV, KRISTINA I. KRASNOVA,
EVGENIA U. PLOTNIKOVA, MARIYA A. NEFEDOVA,
EKATERINA V. GIRKO
Effectiveness of rituximab in the treatment of patients
with pemphigus vulgarus

79 ANTON S. DVORNIKOV, ANDREY I. KRIUKOV,
TATIANA A. GAYDINA, GEORGY B. SHADRIN,
YULIYA D. MUNZALEVSKAYA, OLGA I. PATSAP
Skin lesion of external auditory canal in a patient with
seborrheic dermatitis

89 TATYANA A. GOSTEVA, VICTORIA M. KLEUZOVICH,
ROMAN V. SARANIUK
Yellow nail syndrome: a series of two clinical cases and
review of the literature

<https://doi.org/10.25208/vdv16819>

Эпидемиологические и клинические аспекты заболеваемости сифилисом в Российской Федерации и Кыргызской Республике: сравнительный анализ

© Рахматулина М.Р.¹, Новоселова Е.Ю.^{1*}, Юсупова Д.М.^{2,3}, Садыкова Д.А.³

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

² Республиканский центр дерматовенерологии, Бишкек, Кыргызская Республика

³ Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, Бишкек, Кыргызская Республика

Советский период развития отечественной дерматовенерологии характеризовался не только новыми научными достижениями во всех областях специальности, но и созданием уникальных организационных форм борьбы с венерическими и заразными кожными заболеваниями. После распада СССР в бывших союзных республиках происходили свои уникальные социально-экономические преобразования, затронувшие в том числе и медицинскую сферу. В последние годы активно развивается сотрудничество по обмену опытом между дерматовенерологическими службами России и других стран, в том числе по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем. В 2021 и 2022 гг. в Российской Федерации впервые за долгое время был зарегистрирован значительный рост (на 69,7%) заболеваемости сифилисом по отношению к 2020 г., что во многом обусловлено ростом данного показателя среди иностранных граждан-мигрантов (с 2801 случая в 2020 г. до 12 748 случаев в 2022 г.), из них 30% случаев сифилиса приходилось на граждан Кыргызской Республики. В статье приведены результаты ретроспективного сравнительного исследования показателей заболеваемости сифилисом среди детей в возрасте от 0 до 14 лет, подростков в возрасте от 15 до 17 лет и взрослых лиц старше 18 лет в Российской Федерации и Кыргызской Республике, проанализированы нормативные документы, регламентирующие обследование на сифилис и лечение заболевания. Несмотря на значительные сходства в подходах к лабораторной диагностике сифилиса, в единых принципах дородового обследования женщин и лечения беременных, в настоящее время существует ряд значительных различий, заключающихся в более низкой доле исследований спинномозговой жидкости по причине малочисленных показаний для выполнения люмбальной пункции, в более коротких курсах терапии сифилиса и низких дозировках лекарственных препаратов, а также меньших сроках клинико-серологического контроля после получения специфического лечения в Кыргызской Республике.

Ключевые слова: эпидемиология; диагностика; терапия сифилиса; врожденный сифилис; нейросифилис

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: Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Юсупова Д.М., Садыкова Д.А. Эпидемиологические и клинические аспекты заболеваемости сифилисом в Российской Федерации и Кыргызской Республике: сравнительный анализ. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):8–20.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16819>



<https://doi.org/10.25208/vdv16819>

Epidemiological and clinical aspects of syphilis incidence in the Russian Federation and the Kyrgyz Republic: comparative analysis

© Margarita R. Rakhmatulina¹, Elena Yu. Novoselova^{1*}, Dilara M. Yusupova^{2,3}, Dano A. Sadykova³

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

²Republican Center for Dermatovenereology, Bishkek, Kyrgyz Republic

³Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarova, Bishkek, Kyrgyz Republic

The Soviet period of development of domestic dermatovenereology was characterized by scientific achievements and the creation of organizational forms of combating venereal and contagious skin diseases. After the collapse of the USSR, socio-economic changes occurred in the former Soviet republics that affected the medical sphere. In recent years, cooperation in the exchange of experience between dermatovenereological services of Russia and other countries is actively developing, including in the field of prevention of the spread of STIs. In 2021 and 2022, a significant increase (by 69.7%) in the incidence of syphilis was registered in Russia for the first time compared to 2020, which is due to an increase in this indicator among migrants (from 2801 cases in 2020 to 12 748 cases in 2022), of which 30% of syphilis cases were among citizens of Kyrgyzstan. The article presents the results of a retrospective comparative study of syphilis incidence rates among children aged 0 to 14 years, adolescents aged 15 to 17 years, and adults over 18 years in the Russian Federation and the Kyrgyz Republic, and analyzes regulatory documents governing syphilis testing and treatment. Despite significant similarities in approaches to laboratory diagnostics of syphilis, uniform principles of prenatal examination of women and treatment of pregnant women, there are currently a number of significant differences, including in the lower percentage of CSF examination due to few indications for performing lumbar puncture, shorter courses of therapy and low doses of drugs, shorter periods of clinical and serological monitoring in the Kyrgyz Republic.

Keywords: epidemiology; diagnostics; therapy of syphilis; congenital syphilis; neurosyphilis

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

For citation: Rakhmatulina MR, Novoselova EYu, Yusupova DM, Sadykova DA. Epidemiological and clinical aspects of syphilis incidence in the Russian Federation and the Kyrgyz Republic: comparative analysis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(5):8–20. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16819>



Введение

Советский период отечественной дерматовенерологии характеризовался научными достижениями в разработке эффективных методов лечения сифилиса с помощью пенициллинотерапии, созданием широкой сети кожно-венерологических диспансеров, охватившей всю территорию страны, усовершенствованием подготовки практикующих врачей-дерматовенерологов. В крупных регионах были организованы научно-исследовательские кожно-венерологические институты, обеспечивавшие научно-организационное руководство по лечению и профилактике кожных и венерических болезней. Все это позволило снизить уровень заболеваемости сифилисом в послевоенный период и держать под контролем ситуацию с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [1].

После распада СССР в бывших союзных республиках происходили свои уникальные социально-экономические преобразования, затронувшие в том числе и медицинскую сферу. В Кыргызской Республике основными чертами создаваемой модели здравоохранения стали многоукладность и формирование инфраструктуры, соответствующей потребностям населения в медицинской помощи и финансовым ресурсам. На территории страны была создана и функционирует в настоящее время комплексная интегрированная система, состоящая из государственного, муниципального и частного секторов здравоохранения, а медицинские организации классифицируются по типам, видам и уровням оказания медико-санитарной помощи.

В постсоветский период как в России, так и в бывших союзных республиках отмечался резкий подъем уровня заболеваемости сифилисом, в некоторых государствах принявший беспрецедентный характер (рис. 1). За 1990–1997 гг. заболеваемость сифилисом выросла: в Казахстане — в 192,2 раза (с 1,4 до 269,1

случая на 100 тыс. населения); в Беларуси — в 73,7 раза (с 2,7 до 199,1 случая); в Кыргызстане — в 83,9 раза (с 2,0 до 167,8 случая); в России — в 52,3 раза (с 5,3 до 277,3 случая); в Узбекистане — в 26,0 раз (с 1,8 до 46,9 случая); в Молдове — в 14,1 раза (с 15,8 до 222,4 случая); в Таджикистане — в 12,4 раза (с 1,6 до 19,9 случая); в Армении — в 4,1 раза (с 3,7 до 15,3 случая); в Азербайджане — в 3,5 раза (с 2,7 до 9,5 случая на 100 тыс. населения) [2].

В период советского здравоохранения профилактика, диагностика и лечение сифилиса были строго регламентированы Министерством здравоохранения, что в некоторой степени замедляло процесс внедрения новых, более прогрессивных методов и способов терапии данного заболевания, которые успешно использовались за пределами страны. После дезинтеграции СССР в Российской Федерации были разработаны нормативно-правовые документы в соответствии с требованиями международных протоколов (руководств) ведения больных сифилисом и с использованием принципов доказательной медицины. В настоящий момент в России обследование на сифилис и лечение пациентов регламентируются клиническими рекомендациями «Сифилис», утвержденными Научно-практическим советом Минздрава России, и стандартами оказания медицинской помощи при сифилисе; также остается действующим приказ Минздрава России от 26.03.2001 № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса», определяющий подходы к диагностике данного заболевания [3–5].

В Кыргызской Республике в 2012 г. при техническом содействии Немецкого общества по международному сотрудничеству GIZ и проекта «Качественное здравоохранение» Агентства США по международному развитию (USAID) было разработано Клиническое руководство по лечению и диагностике сифилиса, гонореи



Рис. 1. Заболеваемость сифилисом (все формы) в Российской Федерации и странах бывшего СССР, 1985–2005 гг., на 100 тыс. населения
Fig. 1. Syphilis incidence (all forms) in the Russian Federation and former USSR countries, 1985–2005, per 100 000 population

и хламидиоза на всех уровнях здравоохранения Кыргызской Республики, действующее и на сегодняшний день. Также в целях оптимизации и совершенствования дерматовенерологической службы, эффективной организации и повышения качества оказания медицинской помощи в Кыргызской Республике в 2018 г. был издан приказ Минздрава Кыргызской Республики № 25 «О мерах профилактики инфекций, передающихся половым путем, кожных заболеваний и лепры» [6–16].

Анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации и Кыргызской Республике в постсоветский период

В 1997 г. во многих странах бывшего СССР заболеваемость сифилисом достигла пиковых значений, составив в Российской Федерации 277,3 случая, в Кыргызстане 167,8 случая на 100 тыс. населения. Реализация комплекса мер по предупреждению распространения заболевания в России привела к тому, что в 1997–2020 гг. заболеваемость сифилисом неуклонно снижалась в среднем на 12,3% в год вплоть до 2021 г., когда был зарегистрирован рост заболеваемости на 39,4% по отношению к 2020 г. (с 10,4 до 14,5 случая на 100 тыс. населения). В 2022 г. заболеваемость сифилисом стала на 30,3% выше аналогичного показателя 2021 г. и на 25,2% выше показателя доковидного 2019 г. (15,1 случая на 100 тыс. населения).

В Кыргызской Республике в 1997–2010 гг. также наблюдалось стабильное снижение заболеваемости сифилисом в среднем на 15,9% в год, за данный период уровень заболеваемости снизился в 10,2 раза (с 167,8 до 16,5 случая на 100 тыс. населения), в дальнейшем (в 2011–2022 гг.) заболеваемость имела динамические колебания с периодами роста и снижения. В 2022 г. заболеваемость сифилисом в Кыргызстане составила 5,0 случая на 100 тыс. населения, что в 33,6 раза ниже аналогичного показателя 1997 г. и в 3,8 раза — соответствующего российского показателя (рис. 2).

При анализе показателей заболеваемости сифилисом среди возрастных групп в Российской Федерации и Кыргызской Республике прослеживаются схожие тенденции. В России в возрастной популяции от 0 до 14 лет в 2022 г. заболеваемость сифилисом составляла 0,2 случая на 100 тыс. соответствующего населения,

что в 5,5 раза ниже аналогичного показателя 2014 г. (1,1 случая). Сопоставимо равнозначный процесс снижения заболеваемости сифилисом наблюдался в соответствующей возрастной группе и в Кыргызской Республике — в 6,0 раза (с 0,6 случая в 2014 г. до 0,1 случая в 2022 г.). В целом в двух странах наблюдались схожие показатели заболеваемости у детей в возрасте от 0 до 14 лет (рис. 3).

В возрастной категории от 15 до 17 лет в Российской Федерации в 2021 и 2022 гг. был зарегистрирован рост заболеваемости сифилисом по сравнению с 2020 г. на 50,0%. Однако за 2014–2022 гг. заболеваемость сифилисом у подростков существенно снизилась — на 78,6% (с 15,4 до 3,3 случая на 100 тыс. соответствующего населения). В Кыргызской Республике в тот же период заболеваемость сифилисом в возрастной группе от 15 до 17 лет была значительно ниже, варьируя от 1,3 до 0,3 случая на 100 тыс. соответствующего населения. По состоянию на 2022 г. заболеваемость сифилисом у подростков Российской Федерации превышает аналогичный показатель в Кыргызской Республике в 5,5 раза (рис. 4).

В возрастной группе 18 лет и старше заболеваемость сифилисом в России в 2014 г. составляла 30,3 случая, в Кыргызской Республике — 28,8 случая на 100 тыс. соответствующего населения, разница между двумя показателями была незначительной (4,9%). В 2021 и 2022 гг. в Российской Федерации в данной возрастной группе наблюдался резкий подъем уровня заболеваемости сифилисом, который в сумме составил 71,2% по отношению к 2020 г., что во многом было обусловлено увеличением данного показателя среди иностранных граждан-мигрантов (с 2801 случая в 2020 г. до 12 748 случаев в 2022 г.). По этой причине заболеваемость сифилисом за 2014–2022 гг. снизилась лишь на 21,1% (с 30,3 до 23,9 случая на 100 тыс. соответствующего населения). В Кыргызской Республике в 2021 и 2022 гг. также наблюдался рост заболеваемости сифилисом в возрастной группе 18 лет и старше, составивший в сумме 37,5%, но за 2014–2022 гг. уровень заболеваемости снизился более значительно — на 72,6% (с 28,8 до 7,9 случая на 100 тыс. соответствующего населения). Соответственно, в 2022 г. разница между показателями заболеваемости сифилисом в данной возрастной группе в Российской Федерации и Кыргыз-

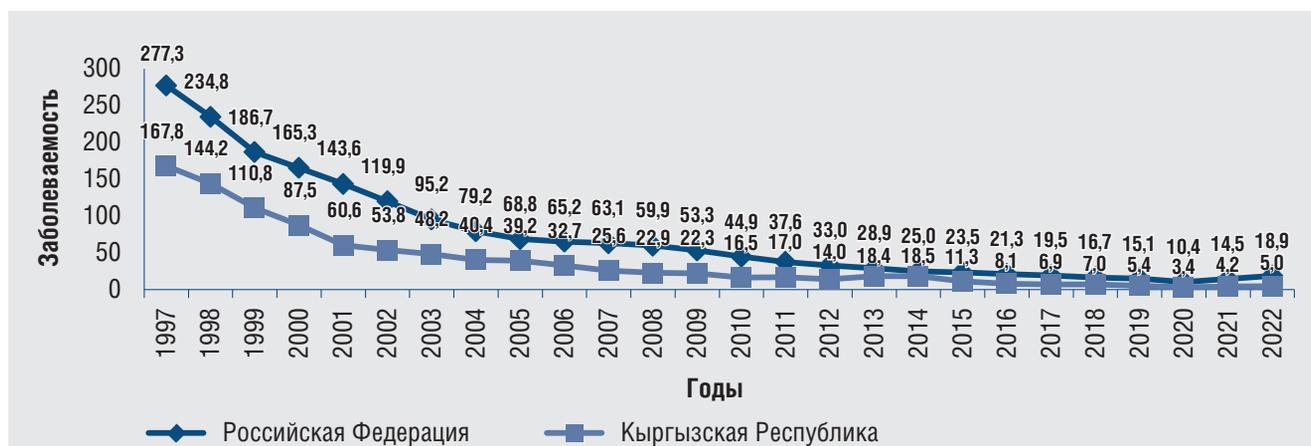


Рис. 2. Заболеваемость сифилисом (все формы) в Российской Федерации и Кыргызской Республике, 1997–2022 гг., на 100 тыс. населения
Fig. 2. Syphilis incidence (all forms) in the Russian Federation and the Kyrgyz Republic, 1997–2022, per 100 000 population

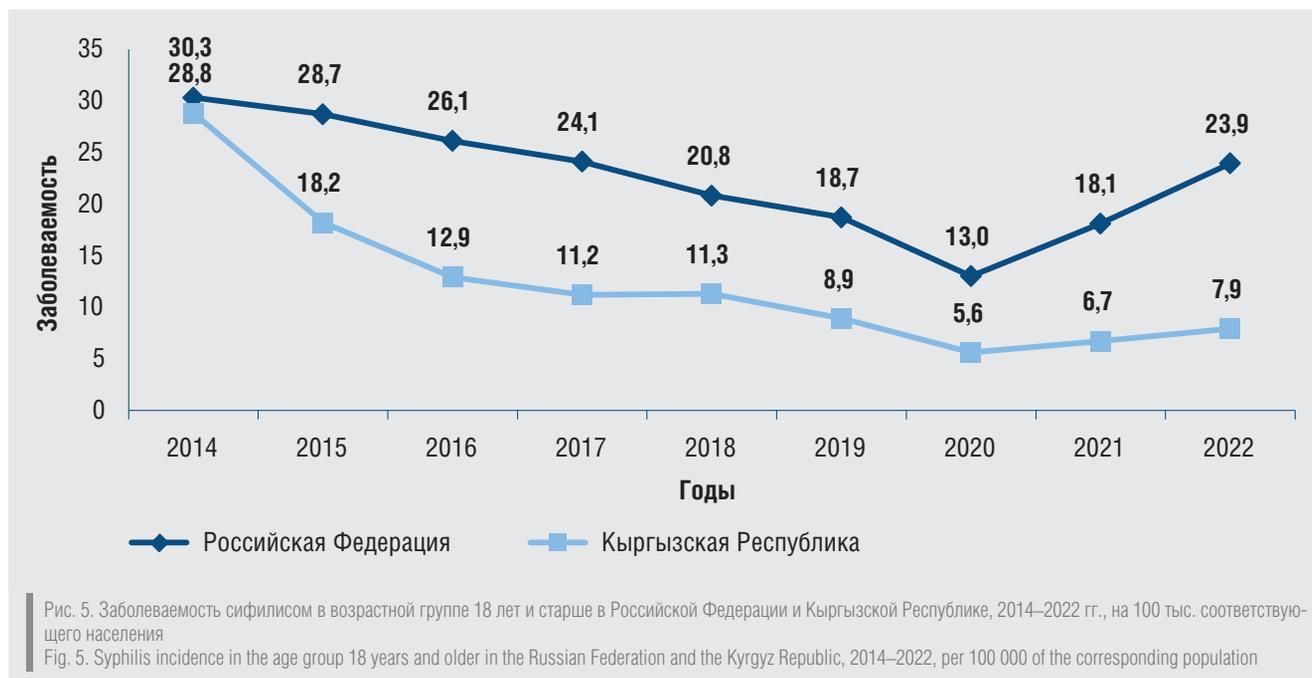


ской Республике составляла уже 66,9%, что в 13,6 раза выше аналогичного показателя 2014 г. (рис. 5).

Таким образом, заболеваемость сифилисом в 2022 г. по отношению к 1997 г. в Российской Федерации снизилась на 93,2% (с 277,3 до 18,9 случая на 100 тыс. населения), в Кыргызской Республике — на 97,0% (с 167,8 до 5,0 случая). За 2014–2022 гг. процент снижения заболеваемости сифилисом в возрастной группе от 0 до 14 лет в России и Кыргызстане был сопоставимо равнозначным и составлял соответственно 81,8 и 83,3%. Заболеваемость сифилисом в группе подростков от 15 до 17 лет в Российской Федерации за этот же период времени снизилась на 78,6%, в то время как в Кыргызской Республике аналогичный показатель составлял 53,8%. В возрастной группе

18 лет и старше в России уровень заболеваемости сифилисом снизился лишь на 21,1%, что во многом было обусловлено значительным ростом данного показателя в 2021 и 2022 гг. за счет увеличения доли иностранных граждан-мигрантов в структуре заболеваемости сифилисом; в Кыргызстане процент снижения заболеваемости сифилисом у взрослых лиц составил 72,6%, что в 3,4 раза выше аналогичного показателя в Российской Федерации. Однако, несмотря более на низкие показатели заболеваемости сифилисом у взрослого населения в Кыргызской Республике (7,9 случая на 100 тыс. соответствующего населения), на долю иностранных граждан — мигрантов из Кыргызстана в структуре заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в 2022 г. приходилось 13,8% (3824 случая).

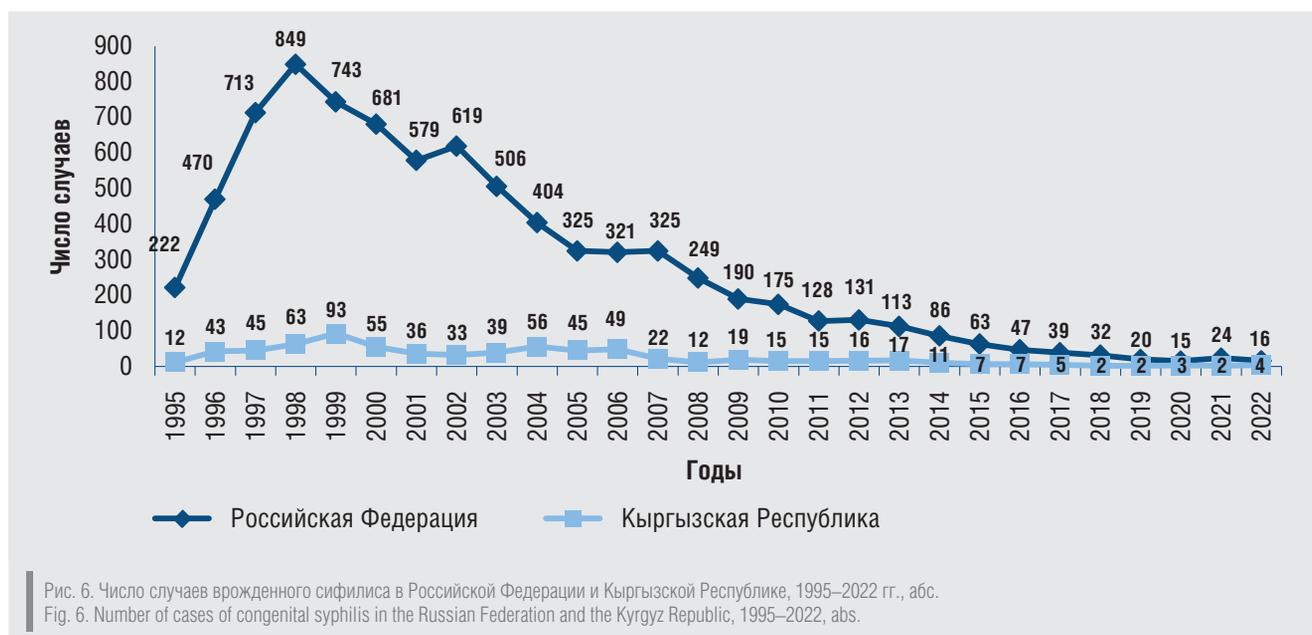




Анализ числа случаев врожденного сифилиса в Российской Федерации и Кыргызской Республике в 1995–2022 гг.

После распада СССР ослабление работы первичного звена здравоохранения по постановке на учет женщин на ранних сроках беременности и позднее обращение или необращение беременных, больных сифилисом, за медицинской помощью являлись основными причинами несвоевременного выявления заболевания и неполноценного лечения. Это привело к тому, что с 1993 г. в Российской Федерации число случаев врожденного сифилиса стало увеличиваться в геометрической прогрессии, достигнув пикового значения в 1998 г. — 849 случаев (рис. 6). В Кыргызской Республике в 1995 г. было зарегистрировано 12 случаев

врожденного сифилиса, в 1999 г. данный показатель вырос в 7,7 раза, достигнув максимального значения — 93 случая [17, 18]. В отличие от многих других инфекций новорожденных детей врожденный сифилис можно предупредить и полностью ликвидировать за счет эффективного скрининга беременных в рамках дородового наблюдения, что в итоге позволит снизить частоту самопроизвольных аборт, мертворождений, преждевременных родов, рождения маловесных детей и перинатальную смертность [19]. Проведение серологических исследований на сифилис в рамках скрининга у беременных с последующим лечением серопозитивных женщин был оправданным и недорогим методом профилактики врожденного сифилиса, который позволил снизить число случаев данного заболевания в Рос-



сии в 53,1 раза (с 849 случаев в 1998 г. до 16 случаев в 2022 г.), в Кыргызстане — в 23,2 раза (с 93 случаев в 1999 г. до 4 случаев в 2022 г.).

Согласно клиническим рекомендациям «Сифилис», в Российской Федерации стандартное серологическое обследование беременных включает 3-кратное тестирование (при первичном обращении в I триместре, во II и III триместрах), в Кыргызстане — 2-кратное тестирование (в ранние сроки до 12 недель и в 30 недель беременности). При этом в двух странах для диагностики данного заболевания используется комбинация нетрепонемного и трепонемного тестов, а специфическое лечение данной категории больных проводится по общепринятым схемам согласно установленному диагнозу.

Таким образом, единый своевременный подход к дородовому обследованию беременных и при необходимости проведение их специфического и/или профилактического лечения позволили значительно уменьшить число случаев врожденного сифилиса как в Российской Федерации, так и в Кыргызской Республике.

Анализ числа случаев нейросифилиса в Российской Федерации и Кыргызской Республике в 1999–2022 гг.

Нейросифилис представляет собой симптомокомплекс, возникающие при поражении нервной системы бледной трепонемой, которые по мере прогрессирования заболевания трансформируются один в другой или сосуществуют в виде динамического состояния, вследствие чего диагностика данного заболевания основывается на клинической картине, данных неврологического и офтальмологического обследования, магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии головного мозга, положительных серологических реакциях на сифилис и результатах исследования спинномозговой жидкости [5, 18].

На фоне общего снижения заболеваемости сифилисом в 1999–2022 гг. в Российской Федерации

наблюдалась тенденция увеличения числа случаев нейросифилиса с достижением максимального показателя в 2017 г. (1263 случая). В 2022 г. было выявлено 577 случаев данного заболевания, что в 4,0 раза выше аналогичного показателя 1999 г. (144 случая), но в 2,2 раза ниже показателя 2017 г.

В 1999–2022 гг. в Кыргызстане число случаев нейросифилиса варьировало от нулевых показателей в 1999 и 2016 гг. до максимального значения — 16 случаев в 2007 г. (рис. 7).

В Российской Федерации спинномозговая пункция и исследование спинномозговой жидкости проводятся пациентам с неврологическими, офтальмологическими, отолгическими, психиатрическими симптомами при любой стадии сифилиса; пациентам с сочетанием сифилиса и ВИЧ-инфекции; при поздних и скрытых формах сифилиса; при злокачественном течении раннего сифилиса, даже при отсутствии неврологической симптоматики; при вторичном сифилисе с проявлениями в виде лейкодермы, алопеции, а особенно при их сочетании; при наличии ранних и поздних специфических поражений внутренних органов; при подозрении на врожденный сифилис; при отсутствии негативации нетрепонемных тестов после проведения специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса; при увеличении степени позитивности или титра серологических тестов у пациентов в процессе клинико-серологического контроля (наблюдения) после лечения поздних и неуточненных форм сифилиса; при снятии с учета пациентов с нейросифилисом и серологической резистентностью. Для диагностики нейросифилиса проводится цитологическое исследование цереброспинальной жидкости для выявления изменений количественного состава клеток и уровня белка в сочетании с серологическими тестами (реакция микропреципитации (ММП), тест быстрых плазменных реагенов (VDRL), реакция иммунофлуоресценции (РИФ) с цельным ликвором, реакция пассивной гемагглюти-

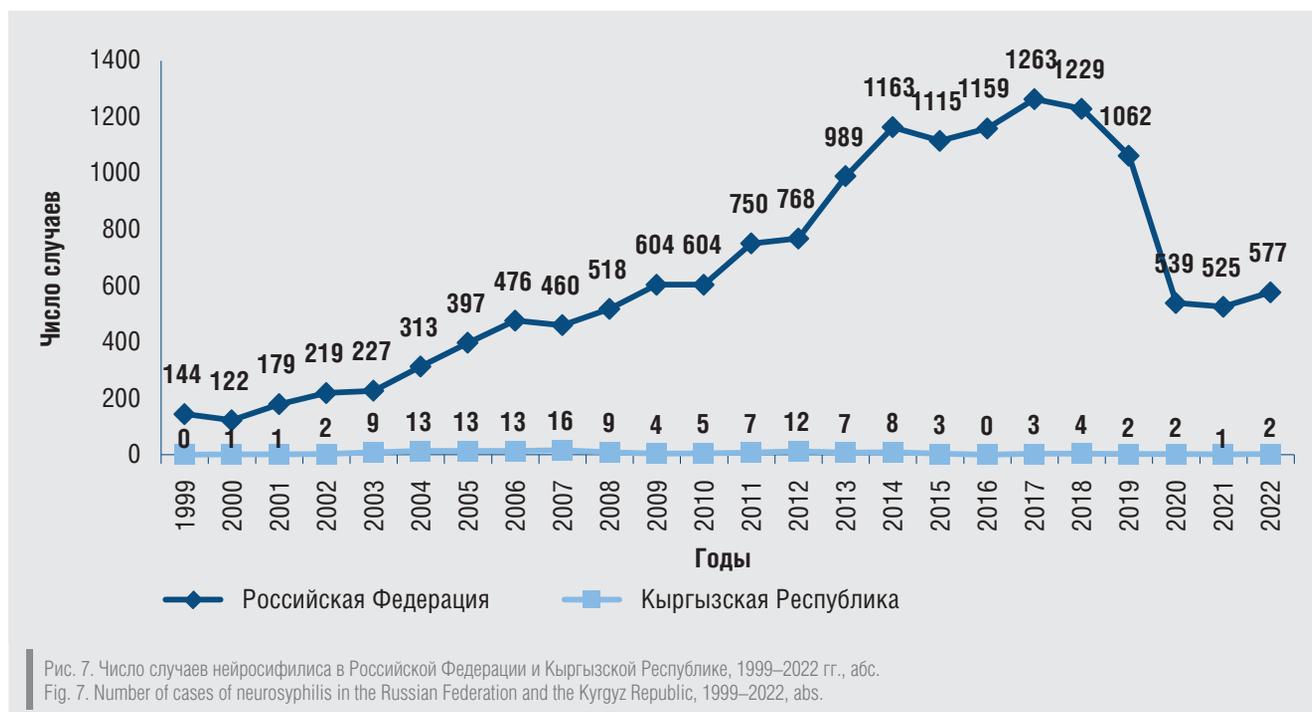


Рис. 7. Число случаев нейросифилиса в Российской Федерации и Кыргызской Республике, 1999–2022 гг., abs.
Fig. 7. Number of cases of neurosyphilis in the Russian Federation and the Kyrgyz Republic, 1999–2022, abs.

нации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА)_{IgM+IgG}, иммуноблотинг (ИБ)).

В Кыргызской Республике, согласно действующему приказу Минздрава Кыргызской Республики от 17.01.2018 № 25 «О мерах профилактики инфекций, передающихся половым путем, кожных заболеваний и лепры», люмбальная пункция проводится всем пациентам с ВИЧ-инфекцией и положительными серологическими реакциями на сифилис, пациентам с неврологическими симптомами при любой стадии сифилиса и при подозрении на возможную этиологическую роль сифилитической инфекции при поражении глаз и сердечно-сосудистой системы. Спинномозговая жидкость исследуется с использованием цитологических методов и серологических реакций (РПР, РПГА, VDRL, РИФ_{а6с}).

Таким образом, на протяжении анализируемого периода заболеваемость нейросифилисом в Кыргызской Республике была значительно ниже таковой в Российской Федерации, что может объясняться не только сложностью диагностики данного заболевания в связи с многоликостью клинических проявлений сифилитического процесса, но и более низким процентом исследования спинномозговой жидкости у больных в Кыргызской Республике по причине ограниченных, по сравнению с Российской Федерацией, показаний для люмбальной пункции, что может приводить к нераспознанному сифилитическому поражению центральной нервной системы.

Известно, что поздние формы сифилиса, в том числе нейросифилис, возникают спустя многие годы после заражения и в большинстве случаев протекают бессимптомно или со слабо выраженными клиническими проявлениями, что значительно затрудняет диагностические мероприятия для подтверждения диагноза. Как правило, данные случаи заболевания выявляются при всех видах медицинских осмотров, а также при обследовании в соматических стационарах.

За 2011–2022 гг. в Российской Федерации доля числа случаев позднего сифилиса, в том числе его скрытых форм, в общей структуре заболеваемости увеличилась в 5,3 раза (с 8,0 до 42,8%), доля других и неуточненных форм — в 3,4 раза (с 5,8 до 19,7%), что может свидетельствовать как о неадекватно проведенных диагностике и терапии в анамнезе, так и о существующих недостатках в системе профилактики распространения заболевания.

В Кыргызской Республике за 2011–2022 гг. были зарегистрированы аналогичные изменения в структуре заболеваемости сифилисом, заключавшиеся в росте числа случаев позднего скрытого сифилиса в 5,1 раза (с 0,7 до 3,6%), однако их доля в структуре всех форм сифилиса была существенно ниже, чем в Российской Федерации.

Обращает на себя внимание, что среди иностранных граждан-мигрантов, в том числе из Кыргызской Республики, проходивших медицинское освидетельствование в Российской Федерации, доля числа случаев позднего сифилиса также выросла в 3,4 раза (с 18,5% в 2011 г. до 63,1% в 2022 г.), доля других неуточненных форм — в 3,3 раза (с 6,7% в 2011 г. до 22,0% в 2022 г.). В 2022 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 11 897 случаев позднего сифилиса, из них на долю мигрантов приходилось 65,7% (7815 случаев), и 5462 случая других и неуточненных форм заболевания, из них на долю иностранных граждан приходилось

49,9% (2723 случая). Следовательно, иностранные граждане-мигранты приезжают в Россию уже инфицированными *T. pallidum*, а значительная часть других и неуточненных форм сифилиса, выявленных у них, объясняется отсутствием у данной категории граждан финансовой возможности для дальнейшего обследования и уточнения диагноза.

Лабораторная диагностика сифилиса в Российской Федерации и Кыргызской Республике

Во всем мире основным методом диагностики сифилиса является определение антител к бледной трепонеме серологическими методами исследования — нетрепонемными (РМП или РПР (экспресс-тест на реакины плазмы)) и трепонемными (РПГА, ИФА, РИФ, реакция иммобилизации (бледных) трепонем (РИБТ), ИБ, метод иммунохемилюминесценции (ИХЛА), метод иммунохроматографии (ИХА)) тестами.

Согласно нормативным документам, действующим в двух странах, для массового скрининга населения с целью выявления лиц, больных активными формами сифилиса, используются нетрепонемные тесты, достоинствами которых выступают их низкая стоимость, техническая простота и быстрое получение результатов [5, 20].

Для выявления сифилитической инфекции в особых целевых группах, таких как беременные, в том числе направляемые на искусственное прерывание беременности, доноры крови, спермы и тканей, пациенты психиатрического, неврологического, кардиологического, офтальмологического и оториноларингологического профиля и ВИЧ-инфицированные лица, в России используется комбинация нетрепонемных (РПМ или РПР) и трепонемных (РПГА, или ИФА, или ИБ, или РИФ, или РИБТ) тестов. В то же время в Кыргызской Республике для этих же групп населения при скрининге используют классическую серологическую реакцию, но для постановки окончательного диагноза «сифилис» проводят комплекс серологических реакций (РПР + ИФА, или РПР + РПГА, или РМП + ИФА, или РМП + РПГА). Исследования для подтверждения диагноза проводят только в государственных учреждениях при соблюдении процедур внутреннего контроля качества, которые выполняются на всех этапах диагностики.

В Российской Федерации лабораторная диагностика сифилиса может проводиться не только в государственных, но и в частных медицинских организациях, имеющих лицензию на данный вид медицинской деятельности. Согласно клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим советом Минздрава России, для подтверждения диагноза «сифилис» также используют комбинацию нетрепонемного в количественном варианте постановки совместно с трепонемным тестом. При этом для диагностики скрытых и поздних форм сифилиса используют не менее двух серологических тестов: РПГА и/или ИФА_{IgM+IgG}, и/или РИФ_{а6с/200}, и/или ИБ_{IgM+IgG}, и/или РИБТ, и/или ИХЛА. В российских лабораториях для серологической диагностики сифилиса применяют тест-системы российского, французского, израильского, корейского, китайского, и австрийского производства, зарегистрированные в Едином реестре медицинских изделий Росздравнадзора. Контроль качества лабораторной диагностики сифилиса в стране проводится Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

В централизованных лабораториях дерматовенерологической службы Кыргызской Республики в зависимости от уровня организации здравоохранения выполняется различный спектр серологических исследований: в Республиканском центре дерматовенерологии, Ошском межобластном центре дерматовенерологии и областных центрах семейной медицины — РПР, РМП, РПГА и ИФА; в лабораториях при городских и районных центрах семейной медицины — только РПР и РПГА; в территориально отдаленных от центра медицинских организациях, таких как группы семейных врачей и фельдшерско-акушерские пункты, выполняется только РПР. Для серологической диагностики сифилиса в лабораториях используются тест-системы российского, корейского, бельгийского, немецкого и польского производства. Контроль качества лабораторной диагностики проводится в рамках Национальной программы внешней оценки качества два раза в год на базе Республиканского научно-практического центра контроля качества лабораторной диагностики инфекционных болезней и Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Минздрава Кыргызской Республики. Межлабораторные сравнительные испытания в регионах Кыргызской Республики проводятся на базе Республиканского центра дерматовенерологии.

Таким образом, подходы к лабораторной диагностике сифилиса в двух странах отличаются несущественно, однако в Российской Федерации обследование пациентов на сифилис и проведение им серологических тестов осуществляется в медицинских организациях и лабораториях любых видов собственности, имеющих лицензию на осуществление данного вида деятельности, а в Кыргызской Республике большинство медицинских организаций и лабораторий являются государственными.

Терапия сифилиса в Российской Федерации и Кыргызской Республике

Специфическое лечение сифилиса проводят с целью этиологического излечения пациента путем создания трепонемоцидной концентрации антиминокробного препарата в крови и тканях [5]. Препаратами выбора для лечения различных форм сифилиса в России и Кыргызстане являются антибиотики пенициллинового ряда. При непереносимости пенициллина и его производных

в качестве альтернативных препаратов используются макролиды, тетрациклины и цефалоспорины (табл. 1).

Согласно российским клиническим рекомендациям и клиническому руководству Кыргызской Республики, схемы лечения регламентированы для каждой формы сифилиса. При этом в Кыргызстане лечение первичного, вторичного и раннего скрытого сифилиса возможно в медицинских организациях первичного уровня здравоохранения (городских и районных центрах семейной медицины); лечение позднего скрытого, висцерального, нейросифилиса и гуммозного сифилиса осуществляется только в медицинских организациях вторичного и третичного уровня здравоохранения (в Республиканском центре дерматовенерологии, Ошском межобластном центре дерматовенерологии и областных центрах семейной медицины). В России проводить терапию сифилиса могут врачи-специалисты любой медицинской организации, имеющей лицензию на данный вид медицинской деятельности, вне зависимости от формы собственности. Рекомендованные схемы лечения сифилиса препаратами, применяемые в двух странах, представлены в табл. 2. При этом обращает на себя внимание, что в Кыргызстане дозировки лекарственных препаратов меньше, а курсы терапии короче, чем в России. Кроме того, бензилпенициллина натриевая соль в Кыргызской Республике применяется только для лечения нейросифилиса, в то время как в Российской Федерации данный препарат используют при лечении всех форм сифилиса, включая скрытые и поздние.

Терапию нейросифилиса в обеих странах проводят в стационарных условиях путем внутривенного введения антибактериального препарата для обеспечения достаточной концентрации лекарственного вещества в цереброспинальной жидкости, препаратом выбора является бензилпенициллина натриевая соль, альтернативными препаратами — цефтриаксон и доксициклин.

В российских клинических рекомендациях указаны схемы лечения раннего нейросифилиса, диагностированного в числе других форм вторичного сифилиса, и позднего нейросифилиса, различие терапии которых заключается в количестве назначенных курсов антибиотиков: однократный курс — при ранних формах, двукратный — при поздних. В Кыргызстане, согласно схемам лечения, прописанным в клиническом руководстве, пациентам с ранними и поздними формами ней-

Таблица 1. Антибактериальные препараты, применяемые для лечения сифилиса в Российской Федерации и Кыргызской Республике
Table 1. Antibacterial drugs used for the treatment of syphilis in the Russian Federation and the Kyrgyz Republic

Фармакологическая группа препаратов	Российская Федерация	Кыргызская Республика
	Действующее вещество	
Пенициллины	Бензатина бензилпенициллин. Бензилпенициллин прокаина в сочетании с бензатин бензилпенициллином. Бензилпенициллина новокаиновая соль. Бензилпенициллина натриевая соль	Бензатина бензилпенициллин. Бензилпенициллин прокаина. Бензилпенициллина натриевая соль
Тетрациклины	Доксициклин	Доксициклин
Макролиды	Эритромицин	Эритромицин. Азитромицин
Цефалоспорины	Цефтриаксон	Цефтриаксон

Таблица 2. Схемы лечения различных форм сифилиса в Российской Федерации и Кыргызской Республике
Table 2. Treatment regimens for various forms of syphilis in the Russian Federation and the Kyrgyz Republic

Форма сифилиса	Российская Федерация	Кыргызская Республика
Бензатин бензилпенициллин		
Первичный	2,4 млн ЕД в/м 1 раз/5 дней, курс — 3 инъекции	2,4 млн ЕД в/м однократно
Вторичный	2,4 млн ЕД в/м 1 раз/5 дней, курс — 6 инъекций	
Ранний скрытый	—	
Третичный, поздний скрытый, скрытый неуточненный	—	2,4 млн ЕД в/м 1 раз/нед, курс — 3 инъекции
Доксициклин		
Первичный	0,1 г перорально 2 раза/сут в течение 15 дней	0,1 г перорально 2 раза/сут в течение 14 дней
Вторичный	0,1 г перорально 2 раза/сут в течение 28 дней	
Ранний скрытый	—	
Третичный, поздний скрытый, скрытый неуточненный	0,1 г перорально 2 раза/сут в течение 28 дней; через 2 недели — еще 14 дней	0,2 г перорально 2 раза/сут в течение 28 дней
Эритромицин		
Первичный	0,5 г перорально 4 раза/сут в течение 20 дней	0,5 г перорально 4 раза/сут в течение 14 дней
Вторичный	0,5 г перорально 4 раза/сут в течение 30 дней	
Ранний скрытый	—	
Третичный, поздний скрытый, скрытый неуточненный	0,5 г перорально 4 раза/сут в течение 28 дней, через 2 недели — еще 14 дней	-
Цефтриаксон		
Первичный	1,0 г в/м 1 раз/сут в течение 10 дней	0,5 г в/м 1 раз/сут в течение 10 дней
Вторичный	1,0 г в/м 1 раз/сут в течение 20 дней	
Ранний скрытый	—	
Третичный, поздний скрытый, скрытый неуточненный	1,0 г в/м 1 раз/сут в течение 20 дней, через 2 недели — еще 10 дней	2,0 г в/м или в/в 1 раз/сут в течение 10–14 дней

росифилиса назначают однократный курс антибактериальных препаратов (табл. 3).

Как известно, при поздних формах сифилиса, в том числе нейросифилисе, немногочисленные сохранившиеся в тканях бледные трепонемы постепенно теряют свои антигенные свойства и ведущая роль переходит к реакциям клеточного иммунитета. На фоне снижения гуморального иммунитета падает напряженность гуморального ответа и уменьшается количество специфических антител, что сопровождается негативацией серологических тестов [21, 22]. Более краткосрочные курсы терапии, применяемые для лечения сифилиса, в том числе нейросифилиса, в Кыргызской Республике, могут не обеспечивать достаточно устойчивую трепонемонцидную концентрацию препарата для эффективной излеченности пациентов, что в дальнейшем может приводить к развитию скрытых форм заболевания, при этом серологические тесты могут давать как сомнительный, так и ложноотрицательный результат.

Таким образом, в двух странах для лечения различных форм сифилиса применяются одинаковые группы антибактериальных препаратов (пенициллины, тетрациклины, макролиды и цефалоспорины). В Российской Федерации лечение больных сифилисом осуществляет-

ся в медицинских организациях частной и государственной собственности, в Кыргызской Республике — только в государственных учреждениях, при этом продолжительность курсов лечения сифилиса, утвержденных клиническим руководством страны, по применению лекарственных препаратов меньше, чем в России.

Клинико-серологический контроль после специфического лечения сифилиса в Российской Федерации и Кыргызской Республике

Успешность проведенной терапии пациентов с сифилисом оценивается по результатам серологических тестов. В России клинико-серологический контроль после окончания специфического лечения осуществляется 1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения и 1 раз в 6 месяцев в последующие годы с постановкой нетрепонемных тестов. В случае устойчивой негативации нетрепонемных тестов в течение 12 месяцев клинико-серологический контроль может быть прекращен. Пациенты с поздними формами сифилиса, у которых результаты нетрепонемных тестов после лечения нередко остаются положительными, находятся под наблюдением не менее 5 лет. Пациентам после лечения нейросифилиса в обязательном порядке показано ис-

Таблица 3. Антибактериальные препараты, применяемые для лечения нейросифилиса в Российской Федерации и Кыргызской Республике
Table 3. Antibacterial drugs used to treat neurosyphilis in the Russian Federation and the Kyrgyz Republic

Препарат	Российская Федерация		Кыргызская Республика	
	Суточная доза	Продолжительность применения	Суточная доза	Продолжительность применения
Бензилпенициллина натриевая соль	24 млн ЕД	20 дней; через 2 недели — еще 20 дней	24 млн ЕД	10–14 дней
Цефтриаксон	2,0 г (в тяжелых случаях возможно увеличить до 4,0 г)	14 дней; через 2 недели — еще 14 дней	2,0 г	10–14 дней
Доксициклин	0,2 г	28 дней; через 2 недели — еще 14 дней	0,4 г	28 дней

следование спинномозговой жидкости 1 раз в 6–12 месяцев на протяжении всего срока наблюдения. Решение о прекращении клинико-серологического контроля этих пациентов по прошествии 5 лет или о его продлении принимается индивидуально после консультации врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-терапевта, исследования цереброспинальной жидкости, выполнения эхо-КГ, ЭКГ [5].

В Кыргызстане клинико-серологический контроль пациентов с первичным сифилисом осуществляется через 3, 6 и 12 месяцев в течение 1 года, с вторичным и ранним скрытым сифилисом — через 3, 6, 12, 24 месяца после завершения лечения. При этом данная категория лиц подлежит снятию с учета до истечения 1 года при негативации РПР/РМП во время лечения, или в первые 3 месяца после его окончания, или при снижении титра антител в 4 раза и более. Больные поздним скрытым, гуммозным и висцеральным сифилисом состоят на диспансерном наблюдении в течение 3 лет с прохождением клинико-серологического обследования через 3, 6 и 12 месяцев в первый год и каждые 6 месяцев в течение второго и третьего года наблюдения. Пациентам после лечения нейросифилиса рекомендуется диспансерное наблюдение в течение 3 лет с исследованием спинномозговой жидкости 1 раз в год [8].

Таким образом, сроки клинико-серологического контроля пациентов после специфического лечения в Кыргызстане более короткие: до 2 лет — с ранним сифилисом, до 3 лет — с поздними формами сифилиса, включая нейросифилис. В России же сроки наблюдения за пролеченными пациентами варьируют, а решение о прекращении клинико-серологического контроля за ними принимается в индивидуальном порядке: для пациентов с ранними формами сифилиса — при стойкой негативации нетрепонемных тестов в течение 1 года, для пациентов с поздним сифилисом и нейросифилисом сроки могут составлять более 5 лет.

Заключение

Нормативно-правовые акты, регламентирующие обследование на сифилис и его лечение в Российской Федерации и Кыргызской Республике, за последние десятилетия претерпели ряд изменений, но в итоге позволяют регулировать и держать под контролем ситуацию с заболеваемостью сифилисом.

После достижения пикового значения уровня заболеваемости сифилисом в 1997 г. в России и Кыргызстане регистрировалась равнозначная тенденция снижения, к 2022 г. заболеваемость в Российской Федерации снизилась на 93,2%, в Кыргызской Республике — на 97,0%.

Заболеваемость в группе детей от 0 до 14 лет также имела сопоставимо равнозначный процент снижения: в Российской Федерации — на 81,8%, в Кыргызской Республике — на 83,3%, что свидетельствует об эффективных программах профилактики распространения заболевания в данной возрастной группе.

С учетом единого своевременного подхода к родовому обследованию беременных процесс снижения числа случаев врожденного сифилиса был также сопоставимо равнозначный (на 98,1% — в России, на 95,7% — в Кыргызстане).

Заболеваемость в группе подростков 15–17 лет в Российской Федерации стабильно снижалась в среднем на 25,8% в год, а ее рост в постковидный период (2021–2022 гг.) также, как и рост заболеваемости в возрастной группе старше 18 лет и в целом по стране, был обусловлен ограничением получения специализированной медицинской помощи в полном объеме в период пандемии COVID-19. Заболеваемость в возрастной категории от 15 до 17 лет в Кыргызской Республике имела динамические колебания с периодами роста и снижения, однако на протяжении всего периода была значительно ниже таковой в России.

Процесс снижения заболеваемости сифилисом в доковидный период в популяции лиц старше 18 лет в Российской Федерации был менее выражен и составлял в среднем 9,2% в год, в Кыргызской Республике — 19,9% в год. Возможным объяснением данной ситуации является применение наибольшего числа серологических тестов для подтверждения диагноза, что позволяет в большей степени выявлять трудно диагностируемые поздние и скрытые формы сифилиса: в России для диагностики скрытых и поздних форм используют один нетрепонемный и не менее двух трепонемных тестов, тогда как в Кыргызстане — один нетрепонемный текст в сочетании с трепонемным при любой клинической форме сифилиса. В 2021 и 2022 гг. в обеих странах отмечался рост заболеваемости сифилисом в данной возрастной группе, сум-

марный прирост которой в Российской Федерации составил 71,2% по отношению к 2020 г., в Кыргызской Республике — всего 37,5%. И если рост заболеваемости в Кыргызстане можно объяснить действующими ограничительными мероприятиями в период коронавирусной инфекции, то в России наряду с этим значительно (до 46%) увеличилась доля иностранных граждан-мигрантов в общей структуре заболеваемости сифилисом, у которых в более чем в 80% случаев выявлены поздние и другие неуточненные формы заболевания.

Особого внимания требует тот факт, что дозировки лекарственных препаратов для лечения сифилиса, курсы терапии и сроки клинико-серологического контроля как маркера излеченности пациентов после

получения специфического лечения в Кыргызской Республике меньше, чем в Российской Федерации, что может приводить к недоленным случаям заболевания, переходящим в скрытые поздние формы. В 2022 г. доля зарегистрированных случаев сифилиса у иностранных граждан-мигрантов составила 46% всех выявленных случаев заболевания в Российской Федерации, из них 30% больных сифилисом являлись гражданами Кыргызской Республики, у которых в большинстве случаев выявлялись скрытые и неуточненные формы заболевания, обусловленные в том числе и указанными выше причинами, в связи с чем представляются целесообразными разработка и внедрение единых подходов к диагностике и терапии сифилиса на территории двух стран. ■

Литература/References

1. История, настоящее, будущее: 135 лет: Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Т. 1. М.: Деловой экспресс; 2021. С. 5–15. [History, present, future: 135 years: Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Vol. 1. Moscow: Business Express; 2021. P. 5–15. (In Russ.)]
2. European Health Information Gateway. URL: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_320-2050-incidence-of-syphilis-per-100-000/#id=19251 (accessed: 27.11.2023).
3. Кубанова А.А., Кисина В.И., Лосева О.К., Мартынов А.А., Петухова И.И., Бобкова И.Н. Протокол ведения больных «Сифилис». Вестник дерматологии и венерологии. 2005;2:15–20. [Kubanova AA, Kisina VI, Loseva OK, Martynov AA, Petukhova II, Bobkova IN. Protocol for the management of patients with Syphilis. Vestnik Dermatologii i Venereologii. 2005;2:15–20. (In Russ.)]
4. Приказ Минздрава России от 26.03.2001 № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 26, 2001 No. 87 "On improving the serological diagnosis of syphilis". (In Russ.)] URL: <https://base.garant.ru/4177413/> (accessed: 24.01.2024).
5. Сифилис: клинические рекомендации. М.; 2024. [Syphilis. Clinical guidelines. Moscow; 2024. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/197_2
6. Молдоисаева С., Калиев М., Сыдыкова А., Мураталиева Э., Исмаилов М., Madureira Lima J., Rechel B. Кыргызстан: обзор системы здравоохранения. Системы здравоохранения: время перемен. 2022;24(3):i–152. [Moldoisaeva S, Kaliev M, Sydykova A, Muratalieva E, Ismailov M, Madureira Lima J, Rechel B. Kyrgyzstan: review of the healthcare system. Health systems: Time for change. 2022;24(3):i–152. (In Russ.)]
7. Обзор текущей ситуации в секторе здравоохранения и оценка эффективности деятельности первичного уровня здравоохранения. Аналитика & Исследования. При финансовой и технической поддержке Проекта ПРООН-USAID «Содействие прозрачности государственного бюджета». Бишкек; 2014. [An overview of the current situation in the health sector and an assessment of the effectiveness of the primary level of health care. Analytics & Research. With the financial and technical support of the UNDP-USAID Project "Promoting transparency of the State budget". Bishkek; 2014. (In Russ.)]
8. Клиническое руководство по лечению и диагностике сифилиса, гонореи и хламидиоза для всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики. Бишкек; 2012. [Clinical guidelines for the treatment and diagnosis of syphilis, gonorrhoea and chlamydia for all levels of healthcare in the Kyrgyz Republic. Bishkek; 2012. (In Russ.)]
9. Осмоналиев М.К., Койбагарова А.А., Юсупова Д.М., Шакирова А.Т., Халикова А.У. К 100-летию дерматовенерологической службы Кыргызстана — история развития. Здравоохранение Кыргызстана 2022;4:212–215. [Osmonaliev MK, Koibagarova AA, Yusupova DM, Shakirova AT, Khalikova AU. To the 100th anniversary of the dermatovenerological service of Kyrgyzstan — the history of development. Health care of Kyrgyzstan 2022;4:212–215. (In Russ.)] doi: 10.51350/zdravkg2022.4.10.30.212
10. Саадабаева Г.А. История становления здравоохранения на территории Кыргызстана. Медицина Кыргызстана. 2013;2:97–100. [Saadabayeva GA. The history of the formation of healthcare in Kyrgyzstan. Medicine of Kyrgyzstan. 2013;2:97–100. (In Russ.)]
11. Джапарова Д. Реформирование системы здравоохранения Кыргызстана: проблемы и перспективы: материалы Международной конференции «Экономика стран Евразии»; 2011. [Japarova D. Health System Reform in Kyrgyzstan: problems and prospects. International Conference on Eurasian economies; 2011. (In Russ.)]
12. Калиев М.Т. Этапы становления и развития системы единого плательщика здравоохранения в Кыргызской Республике. Менеджер здравоохранения. 2019;5:61–66. [Kaliev MT. Stages of formation and development of the single payer healthcare system in the Kyrgyz Republic. Health care manager. 2019;5:61–66. (In Russ.)]
13. Айнекенова Ч.Р. Реформирование системы здравоохранения Кыргызской Республики в новый переходный период. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2008;4(8):171–175. [Ainekenova ChR. Reforming the healthcare system of the Kyrgyz Republic in a new transitional period. Vestnik of the Kyrgyz-Russian Slavic University. 2008;4(8):171–175. (In Russ.)]
14. Джемуратов К.А. Этапы реформирования и цели национальной программы реформирования здравоохранения «Ден соолук». Медицина Кыргызстана. 2013;4:39–41. [Dzhemuratov KA. Stages of reform and goals of the national health reform program "Den sooluk". Medicine of Kyrgyzstan. 2013;4:39–41. (In Russ.)]
15. Абдираев П.А. Инновационные принципы реформирования и модернизации здравоохранения в Кыргызской Республике. Здоровье и образование в XXI веке. 2017;3(19):56–60. [Abdiraev PA. Innovative principles of healthcare reform and modernization in the Kyrgyz Republic. Health and education in the XXI century. 2017;3(19):56–60. (In Russ.)]
16. Приказ Минздрава Кыргызской Республики от 17.01.2018 № 25 «О мерах профилактики инфекций, передающихся половым путем, кожных заболеваний и лепры». [Order of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic of January 17, 2018 No. 25 "On measures for the prevention of sexually transmitted infections, skin diseases and leprosy". (In Russ.)] URL: <https://mz.gov.kg/prikazy>

17. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом и некоторыми другими ИППП в Российской Федерации: прошлое, настоящее и пути достижения контроля эпидемиологической ситуации в будущем. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):41–59. [Krasnoselskikh TV, Sokolovsky EV, Rakhmatulina MR, Novoselova EYu, Melekhina LE. The incidence of syphilis and some other STIs in the Russian Federation: past, present and ways to achieve control of the epidemiological situation in the future. Vestnik Dermatologii i Venereologii. 2023;99(4):41–59. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13726>

18. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I). Вестник дерматологии и венерологии. 2015;2:11–22. [Krasnoselskikh TV, Sokolovsky EV. Modern standards for the diagnosis of syphilis: comparison of Russian and foreign clinical recommendations (communication I). Vestnik Dermatologii i Venereologii. 2015;2:11–22. (In Russ.)]

19. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action, 2008. URL: <https://www.who.int/publications/item/9789241595858> (accessed: 24.12.2023).

20. Ротанов С.В., Османова С.Р. Современные методы первичного обследования для выявления больных сифилитической инфекцией в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;6:18–24. [Rotanov SV, Osmanova SR. Modern methods of primary examination to identify patients with syphilitic infection in the Russian Federation. Vestnik Dermatologii i Venereologii. 2011;6:18–24. (In Russ.)]

21. Мавлютова Г.И., Юсупова Л.А., Мисбахова А.Г. Поздние формы сифилиса: современное состояние проблемы. Lvrach. ru. URL: <https://www.lvrach.ru/2015/06/15436248> (accessed: 10.03.2024).

22. Шостак Н.А., Клименко А.А., Правдюк Н.Г., Новикова А.В., Котова Д.П., Инсаридзе К.О., и др. Трудности диагностики нейросифилиса: клиническое наблюдение. Лечебное дело. 2017;4:71–76. [Shostak NA, Klimenko AA, Pravdyuk NG, Novikova AV, Kotova DP, Inasaridze KO, et al. Diagnostic challenges of neurosyphilis: a case report. Medical business. 2017;4:71–76. (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Общее руководство, финальное редактирование и окончательное утверждение на представление рукописи — М.Р. Рахматулина; обработка и анализ данных — Д.М. Юсупова, Д.А. Садькова, Е.Ю. Новоселова; написание текста статьи — Е.Ю. Новоселова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. General guidance, final editing and approval for submission of the manuscript — Margarita R. Rakhmatulina; data processing and analysis — Dilara M. Yusupova, Dano A. Sadykova, Elena Yu. Novoselova; text of the article — Elena Yu. Novoselova.

Информация об авторах

***Новоселова Елена Юрьевна** — руководитель группы научно-организационного отдела; адрес: 107076, Россия, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; eLibrary SPIN: 6955-5842; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

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

Юсупова Дилара Мухтаровна — к.м.н., директор Республиканского центра дерматовенерологии, и.о. доцента профессорского цикла дерматовенерологии и дерматокосметологии Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова; e-mail: d.usupova@mail.ru

Садькова Дано Авасхановна — к.м.н., доцент, заведующая профессорским циклом дерматовенерологии и дерматокосметологии Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова; e-mail: s.dano1@mail.ru

Information about the authors

Elena Yu. Novoselova — Head of the Group of the Scientific and Organizational Department; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; eLibrary SPIN: 6955-5842; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

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

Dilara M. Yusupova — MD, Cand. Sci. (Med.), Director of the Republican Center for Dermatovenereology, Acting Associate Professor of the Professorial Cycle of Dermatovenereology and Dermatocosmetology of the Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training Named after S.B. Daniyarov; e-mail: d.usupova@mail.ru

Dano A. Sadykova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Professorial Cycle of Dermatovenereology and Dermatocosmetology of the Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training Named after S.B. Daniyarov; e-mail: s.dano1@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 09.08.2024
Принята к публикации: 04.10.2024
Опубликована онлайн: 08.10.2024

Submitted: 09.08.2024
Accepted: 04.10.2024
Published online: 08.10.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16794>

Применение эквивалентов кожи в терапии врожденного буллезного эпидермолиза

© Карамова А.Э., Аулова К.М.*, Чикин В.В., Кубанов А.А.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Врожденный буллезный эпидермолиз — фенотипически и генетически гетерогенная группа генодерматозов, при которых в результате мутаций уменьшается продукция структурных белков кожи вплоть до полного отсутствия либо нарушается их структура. Основным клиническим проявлением врожденного буллезного эпидермолиза являются пузыри, возникающие на коже и слизистых оболочках после незначительного механического воздействия. Наличие длительно существующих эрозивно-язвенных дефектов у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом не только снижает качество жизни больных, но и в результате постоянной стимуляции регенеративных процессов приводит к малигнизации очагов. В настоящее время для лечения пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом применяется симптоматическая терапия, включающая в себя профилактику вторичного инфицирования эрозивно-язвенных дефектов, применение обезболивающих препаратов, использование атравматичных неадгезивных перевязочных средств и коррекцию осложнений. На сегодняшний день опубликовано большое количество работ, описывающих применение эквивалентов кожи, трехмерных тканеинженерных конструкций на основе ауто- и аллогенных клеток, способствующих быстрой эпителизации раневых поверхностей у больных врожденным буллезным эпидермолизом. Эквиваленты кожи подразделяются на эпидермальные, содержащие кератиноциты с подлежащей бесклеточной дермальной матрицей либо без нее, дермальные, созданные на основе фибробластов, встроенных в дермальную матрицу, и комбинированные, сочетающие в себе кератиноциты и дермальную матрицу с фибробластами. Наиболее перспективным и одновременно наименее изученным направлением терапии врожденного буллезного эпидермолиза является применение комбинированного эквивалента кожи, созданного на основе кератиноцитов и фибробластов, в котором сочетаются преимущества эпидермальных и дермальных трансплантатов.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз; эквиваленты кожи; тканеинженерные конструкции кожи

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00003-24-02 на 2024 г. и на плановый период 2025–2026 гг. «Разработка лекарственного препарата на основе соматических клеток для лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом».

Для цитирования: Карамова А.Э., Аулова К.М., Чикин В.В., Кубанов А.А. Применение эквивалентов кожи в терапии врожденного буллезного эпидермолиза. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):21–31. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16794>



<https://doi.org/10.25208/vdv16794>

Application of biomedical cell products in the treatment of congenital epidermolysis bullosa

© Arfenya E. Karamova, Kseniya M. Aulova*, Vadim V. Chikin, Alexey A. Kubanov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Congenital epidermolysis bullosa is a phenotypically and genetically heterogeneous group of godermatoses, which are characterized by decreasing of skin's structural protein production up to complete absence or violation of the structure as a result of mutation. Congenital epidermolysis bullosa clinically manifests by the development of blisters on the skin and mucous membranes after mechanical injury. The presence of long-term erosive and ulcerative defects in patients with congenital epidermolysis bullosa reduces the quality of patients' life and also leads to malignancy of the lesions, as a result of constant stimulation of regenerative processes. Currently, in the treatment of patients with congenital epidermolysis bullosa symptomatic therapy, including prevention of secondary infections, use of pain medication and atraumatic non-adherent wound dressings and correction of complications, is widely used. Nevertheless there are a lot of publications describing the use of skin substitutes, three-dimensional tissue-engineered structures based on auto- and allogeneic cells that promote rapid epithelization of wounds in patients with congenital epidermolysis bullosa. Tissue-engineered skin substitutes can be categorised based on their cellular composition: epidermal substitutes consist of an epidermal layer of stratified keratinocyte sheets with or without an underlying acellular dermal layer containing scaffolding; dermal substitutes contain fibroblasts embedded within a scaffolded dermal matrix; composite substitutes are composed of an epidermal layer of stratified keratinocyte sheets and an underlying scaffolded dermal layer containing fibroblasts. The most prospective and at the same time the least studied direction of congenital epidermolysis bullosa treatment is the use of a combined skin equivalent created on the basis of keratinocytes and fibroblasts, which mixes the advantages of epidermal and dermal grafts.

Keywords: epidermolysis bullosa; skin substitutes; skin grafting

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 article is prepared and published as a part of the state task of State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology № 056-00003-24-02 for 2024 and the 2025–2026 planning periods “The development of a somatic cell based medicinal product for the treatment of patients with epidermolysis bullosa”.

For citation: Karamova AE, Aulova KM, Chikin VV, Kubanov AA. Application of biomedical cell products in the treatment of congenital epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(5):21–31. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16794>



Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз — группа наследственных заболеваний кожи, обусловленных мутациями в генах структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения, которые участвуют в адгезии эпидермиса к подлежащей дерме [1]. В результате мутаций уменьшается продукция структурных белков кожи вплоть до полного отсутствия либо нарушается их структура, что приводит к уменьшению адгезивных свойств. В итоге ослабляется связь между эпидермисом и дермой, уменьшается устойчивость кожи и слизистых оболочек к механическим воздействиям и незначительные механические травмы приводят к появлению основных клинических признаков врожденного буллезного эпидермолиза — пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. При постоянном механическом травмировании кожи эрозии долго не заживают, трансформируясь в хронические язвы. Неэффективность репаративных процессов и постоянная активация процессов регенерации в краях длительно существующих язв, характерная для дистрофического эпидермолиза, способствуют формированию очагов быстро метастазирующего плоскоклеточного рака, который приводит к ранней смерти больных рецессивным дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом (в среднем в возрасте 30–40 лет) [2–4].

В настоящее время доступна только симптоматическая терапия эрозивных и язвенных дефектов, включающая в себя профилактику вторичной инфекции, обезболивание, использование атравматичных неадгезивных перевязочных средств и коррекцию осложнений [5, 6]. В качестве потенциально эффективного средства, способного обеспечить быстрое заживление эрозивно-язвенных дефектов у больных врожденным буллезным эпидермолизом, разрабатываются эквиваленты кожи (ЭК) — трехмерные тканеинженерные конструкции на основе культивируемых *in vitro* клеток кожи и различных синтетических или органических носителей [7–9]. В качестве каркаса для структурной и/или функциональной поддержки клеток используют различные материалы, наиболее распространенными из которых являются коллаген I типа и гиалуроновая кислота [10]. Эти биоматериалы обладают низкой токсичностью и иммуногенностью, хорошей биоразлагаемостью, а также имеют естественные эпитопы, которые позволяют им поддерживать функциональность межклеточного матрикса на физиологическом уровне [10].

ЭК классифицируются в зависимости от клеточного состава: эпидермальные, содержащие кератиноциты, дермальные, созданные на основе фибробластов, и комбинированные, сочетающие в себе кератиноциты и фибробласты (рис. 1).

В зависимости от происхождения этих клеток ЭК подразделяются на ауто трансплантаты (ЭК, созданные с использованием аутологичных клеток) и аллотрансплантаты (ЭК, созданные с использованием аллогенных клеток) [10]. И ауто-, и аллотрансплантаты имеют как преимущества, так и недостатки.

С одной стороны, применение аллогенных клеток исключает необходимость оперативного вмешательства для получения биоматериала, которое может быть обременительным для пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, и длительного ожидания культивирования клеток после получения биомате-

риала [10]. Кроме того, аутологичные клетки могут иметь исходную мутацию, что приведет к повторному образованию пузырей при травматизации трансплантированного участка [11]. Этот недостаток аутологичных клеток можно нивелировать взятием биоматериала из клинически интактных участков кожи, содержащих ревертантные клетки, либо генетической модификацией с использованием ретровирусных векторов [10, 12–17].

С другой стороны, аллогенные клетки имеют более высокий риск отторжения и инфицирования трансплантата из-за возможной реакции иммунной системы пациента [10, 11]. Тем не менее есть данные об успешном применении не только ЭК на основе аллогенных клеток, полученных от близкого родственника, но и коммерчески доступных ЭК Kaloderm®, Dermagraft® и Apligraf® [18–22].

Таким образом, аллотрансплантаты могут быть использованы как временное покрытие раны на период ожидания пациентом изготовления аутологичной тканеинженерной конструкции либо при невозможности получения аутобиоматериала в связи с обширным поражением кожного покрова [10].

Эпидермальные трансплантаты

Среди всех биомедицинских клеточных продуктов в терапии эрозивно-язвенных дефектов у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом наиболее изучено применение эпидермальных тканеинженерных конструкций. Это связано с тем, что именно кератиноциты экспрессируют большую часть белков дермо-эпидермального соединения, участвующих в патогенезе всех подтипов врожденного буллезного эпидермолиза. Большинство эпидермальных тканеинженерных конструкций разработано на основе метода, предложенного J.G. Rheinwald и H. Green, который заключается в выделении кератиноцитов из кожных биоптатов площадью 1–4 см² и дальнейшем их культивировании до образования пластов общей площадью примерно 6–40 тыс. см² [10, 23–25]. Заживление ран при наложении эпидермальных тканеинженерных конструкций обусловлено пролиферацией и миграцией кератиноцитов, а также экспрессией ими факторов роста, стимулирующих ангиогенез (VEGF), хемокинов (CCL5) и провоспалительных цитокинов (IL-1α, TNF-α). Однако в связи с отсутствием дермального компонента эпидермальные тканеинженерные конструкции не обладают способностью к ремоделированию тканей и образованию грануляций, что делает их более применимыми либо в случае наличия гранулирующих ран, либо в качестве второго этапа после предварительного наложения дермального трансплантата [26].

Механическая хрупкость пластов из культивированных кератиноцитов, а также их уязвимость в отношении бактериальных и микотических инфекций существенно усложняют их первоначальное наложение и дальнейшую иммобилизацию на раневой поверхности [25, 27–29]. Так, U. Wollina и соавт. описали клинический случай успешного лечения пациентки с рецессивным дистрофическим тяжелым буллезным эпидермолизом генерализованного подтипа (Аллопо–Сименса) с использованием эпидермальных аутологичных кератиноцитов, размещенных на перфорированной мембране из низкомолекулярной гиалуроновой кислоты [29]. ЭК был трансплантирован на три длительно существующих эрозивных дефекта и зафиксирован на раневой

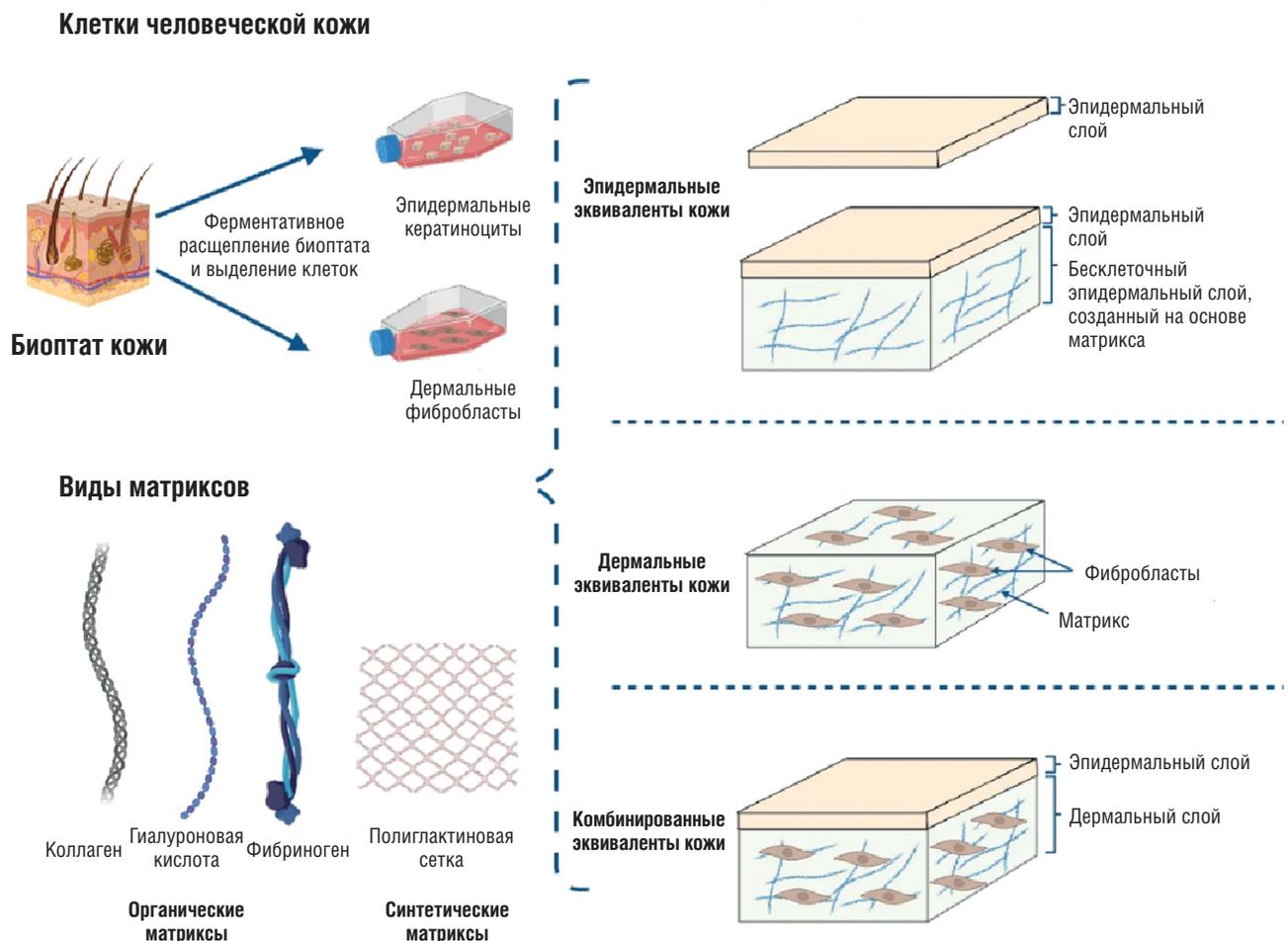


Рис. 1. Схематический обзор эквивалентов кожи, которые используются у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. Для создания эквивалентов кожи клетки кожи человека (фибробласты и/или кератиноциты) выделяют из биоптата кожи, культивируют и используют в сочетании с матриксом или без него. Эквиваленты кожи можно классифицировать в зависимости от их клеточного состава: содержащие кератиноциты с подлежащей бесклеточной дермальной матрицей либо без нее (эпидермальные эквиваленты кожи), фибробласты, встроенные в дермальную матрицу (дермальные эквиваленты кожи), либо сочетание кератиноцитов и дермальной матрицы с фибробластами (комбинированные эквиваленты кожи)

Примечание. Переведено на русский язык и адаптировано из источника [10]. Статья находится под лицензией Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

Fig. 1. Schematic overview of the tissue-engineered skin substitutes assessed for epidermolysis bullosa. To generate tissue-engineered skin substitutes, human skin cells (fibroblasts and/or keratinocytes) are isolated from skin biopsies, expanded under different cell culture conditions, and used in conjunction with or without some form of scaffolding material. Tissue-engineered skin substitutes can be categorised based on their cellular composition: epidermal substitutes consist of an epidermal layer of stratified keratinocyte sheets with or without an underlying acellular dermal layer containing scaffolding; dermal substitutes contain fibroblasts embedded within a scaffolded dermal matrix; composite substitutes are composed of an epidermal layer of stratified keratinocyte sheets and an underlying scaffolded dermal layer containing fibroblasts

Note. This figure was translated into Russian and adapted from the source [10]. The article is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

поверхности с помощью сетчатого полимерного покрытия; с целью профилактики вторичной инфекции одновременно с трансплантацией пациентке проводилась системная антибактериальная терапия [29]. В течение одного года наблюдалось полное заживление двух эрозий на коже спины, однако эрозия на коже головы эпителизовалась не полностью. Авторы публикации связывают это с механическим отрывом части ЭК в результате трудностей, возникших при фиксации ЭК с помощью перевязочных материалов из-за анатомической сложности данной зоны [29].

Для увеличения периода нахождения кератиноцитов трансплантатов на поверхности эрозии используют защитные шлемы-маски, надеваемые на период сна в случае локализации трансплантатов на лице, рассасывающиеся швы для фиксации тканеинженерных

конструкций и бесклеточные дермальные матрицы (фибрин, губки из коллагена I типа, мембраны на основе низкомолекулярной гиалуроновой кислоты, силиконовые мембраны, вазелиновые марлевые повязки) [25, 30–33]. Биологические основы, фибрин и гиалуроновая кислота считаются благоприятным микроокружением для регенерации раны за счет стимуляции миграции, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [33].

D.M. Carter и соавт. описали собственный опыт применения эпидермальных ЭК (аутологичных кератиноцитов, нанесенных на губки из коллагена I типа) у 3 пациентов с пограничным буллезным эпидермолизом [31]. У всех 3 пациентов были длительно существовавшие эрозии на коже лица. У 2 пациентов после 8 и 7 последовательных наложений тканеинженерных конструкций в течение соответственно 1 года и 7 месяцев от-

мечалась полная эпителизация раневой поверхности с частичной репигментацией. У третьего пациента была достигнута лишь частичная эпителизация после 6 процедур, выполненных в течение 9 месяцев, однако на момент публикации курс терапии не был завершен [31].

Стоит отметить, что через 1 месяц после полного заживления эрозий у одного из пациентов появились пузыри над участками трансплантации после получения травмы, что свидетельствует о сохранении исходных мутаций на данных участках кожи, что является основным недостатком применения аутологичных ЭК у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом [31]. Чтобы нивелировать этот недостаток, была разработана методика создания аутологичных тканеинженерных конструкций с использованием клеток, выделенных из интактных (не склонных к появлению пузырей и эрозий) участков кожи, которые, как известно, содержат генетически ревертантные клетки, скомпенсировавшие исходную мутацию новыми мутациями [10]. Это явление известно как ревертантный мозаицизм и описано для всех подтипов врожденного буллезного эпидермолиза (гены *KRT14*, *LAMB3*, *COL17A1*, *FERMT1*, *COL7A1*) [10]. У пациентов с пограничным буллезным эпидермолизом сообщается о чрезвычайно высокой частоте мутаций *COL17A1* и *LAMB3* — 36 и 33% соответственно [34].

В 2009 г. А. Gostynski и соавт. впервые опубликовали результаты терапии больного пограничным буллезным эпидермолизом с использованием ЭК на основе клеток ревертантной кожи [12]. Спустя 4 месяца после трансплантации аутологичного эпидермального лоскута, полученного из кератиноцитов ревертантной кожи, «акцепторный» эрозивный дефект, изначально составлявший 84 см², полностью эпителизовался без образования рубцов, однако проверка устойчивости зажившей кожи к механическому воздействию показала сохранение дисфункции адгезивных свойств (при трении трансплантированного участка кожи произошла отслойка эпидермиса) [12]. Ретроспективный анализ показал, что только 3% кератиноцитов из «акцепторной» области содержало ревертантный коллаген XVII типа, несмотря на то, что «донорский» участок кожи содержал ~30% ревертантных клеток, что может являться причиной функционального дефекта реэпителизованного участка кожи [10, 12]. Теоретически подобный феномен можно объяснить вытеснением ревертантных клеток кератиноцитами, которые мигрировали из краев акцепторного участка или резервуаров стволовых клеток в придатках кожи в процессе эпителизации [10].

С. Shinkuma и соавт. была предпринята попытка трансплантации эпидермального ЭК на основе аутологичных кератиноцитов, взятых из клинически интактного участка кожи спины, на поверхность 4 эрозий 12-летнему мальчику с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом [13]. В одной из 4 эрозий отмечалась практически полная эпителизация по истечении 2 недель, однако в 3 других эрозивных дефектах заживления не было в связи с механическим смещением трансплантированных эпидермальных лоскутов сразу после пересадки [13].

В 2019 г. W. Matsumura и соавт. опубликовали результаты одноцентрового исследования, в нем оценивалась эффективность применения лоскутов на основе кератиноцитов, взятие биоматериала для которых было выполнено из клинически неизменных участков у па-

циентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом [14]. На 8 эрозивных дефектов у 3 пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом были наложены листы из культивированных аутологичных кератиноцитов [14]. У 2 пациентов отмечалась полная эпителизация подвергнувшихся данной процедуре эрозий через 76 недель от момента наложения лоскутов, однако у 1 пациента в связи с неоднократным повторным образованием пузырей на местах трансплантации достичь полной эпителизации не удалось [14].

Сложность создания подобных ЭК заключается в трудности клинической идентификации участков кожи с достаточной популяцией генетически ревертантных клеток. В качестве альтернативы было предложено использование аутологичных кератиноцитов, генетически скорректированных методом трансдукции ретровирусными векторами, которые несут полноразмерные копии генов дикого типа, кодирующих белки зоны базальной мембраны. После интеграции в геномную ДНК трансгены обеспечивают стабильную экспрессию белков и компенсируют отсутствие функции мутантного гена [10, 15–17].

Первая демонстрация клинического эффекта генно-модифицированных ЭК была описана F. Mavilio и соавт. в 2006 г. [17]. На основе аутологичных кератиноцитов, полученных у пациента с пограничным буллезным эпидермолизом и трансдуцированных ретровирусными векторами, экспрессирующими полноразмерную кДНК *LAMB3* под контролем вируса Молони, были выращены эпидермальные ЭК [17]. Полученные ЭК в октябре 2005 г. были нанесены на длительно существующие эрозивно-язвенные дефекты и участки предварительно хирургически удаленного *LAMB3*-дефицитного эпидермиса в области нижних конечностей [17, 35]. Полная регенерация эпидермиса была отмечена на 8-е сутки после нанесения ЭК, а стабильность эпидермиса сохранялась на протяжении 16 лет, о чем было сообщено в более поздней публикации 2021 г. [17, 35].

Чтобы оценить пригодность генетически модифицированных эпидермальных ЭК в терапии пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом с большой площадью поражения кожного покрова, осенью 2015 г. данная методика лечения была применена у мальчика с дефицитом *LAMB3* и тяжелым пограничным буллезным эпидермолизом [15]. В течение 2015–2016 гг. проведено последовательное наложение ЭК на эрозивные поверхности, занимавшие более 60% кожного покрова, которое привело к регенерации дефектов с восстановлением адгезивных функций кожи [15]. Примечательно, что трансплантированные участки оставались устойчивыми к механическому воздействию спустя 5 лет после проведения медицинского вмешательства [36].

В 2017 г. J.W. Vaue и соавт. был описан случай успешной терапии рефрактерной к проводившемуся ранее лечению, существующей более 10 лет язвы площадью примерно 80 см² на голени пациентки с генерализованным промежуточным ламинин-332-β3-зависимым пограничным буллезным эпидермолизом с использованием аналогичного метода [16]. Полное приживление трансплантата наблюдалось на 14-е сутки, а эффект в виде устойчивости трансплантированного участка к механическому воздействию сохранялся в течение 16-месячного периода наблюдения [16]. Спустя год

после наложения лоскута была выполнена биопсия кожи из области трансплантированного участка [16]. Гистологическое исследование биоптата кожи показало наличие дифференцированного эпидермиса и дермо-эпидермального соединения; согласно результатам иммунофлуоресцентного анализа количество ламинина-332 в биоптате кожи было сопоставимо с уровнем в контрольном биоптате; по данным просвечивающей электронной микроскопии морфология зоны базальной мембраны нормализовалась после трансплантации, а гибридикация *in situ* с использованием вектор-специфичных зондов *LAMB3* показала гомогенную экспрессию *LAMB3* мРНК во всех слоях эпидермиса [16]. Поскольку эпидермис человека обновляется ежемесячно, трансплантированный эпидермис претерпел не менее 16 полных циклов обновления в течение 16 месяцев наблюдения. Таким образом, длительное поддержание регенерированного эпидермиса осуществляется за счет самообновляющихся трансдуцированных эпидермальных стволовых клеток и не имеет тенденции к замещению акцепторными клетками, имеющими мутацию [16].

ЭК на основе аллогенных кератиноцитов, полученных от здоровых доноров, также используют в терапии пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, однако их применение ограничено трудностями приживления в долгосрочной перспективе [10]. В связи с этим эпидермальные аллотрансплантаты исследовались либо в качестве временных повязок в сочетании с аутоаллотрансплантатами, либо в тех случаях, когда использование аутологичных клеток было нецелесообразным. J.A. McGrath и соавт. предприняли безуспешную попытку применения аллогенных эпидермальных ЭК в лечении 10 пациентов в возрасте от 18 до 44 лет с тяжелым генерализованным рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом [11]. Трансплантация выполнялась во время пластической операции, направленной на восстановление функций кистей рук, измененных по типу псевдосиндактилии и «рукавицы». Несмотря на некоторое уменьшение болевых ощущений, значительного клинического эффекта в местах трансплантации не фиксировалось, однако стоит отметить, что период наблюдения в данном исследовании был чрезвычайно коротким [11].

Биологическое родство донора и реципиента может увеличивать шансы на благоприятный исход трансплантации. Так, был описан опыт применения эпидермальных аллогенных ЭК, созданных на основе кератиноцитов, взятых у матери пациента, для лечения эрозивно-язвенных очагов на лице у 5-летнего пациента с пограничным буллезным эпидермолизом [37]. После проведения 4 последовательных процедур наложения ЭК в течение 6 месяцев дефекты реэпителизировались и оставались закрытыми в течение 8-месячного периода наблюдения [37].

Существует также коммерчески доступный культивированный ЭК Kaloderm®, который создан на основе кератиноцитов, полученных из кожи новорожденного. Описан опыт его применения у новорожденного ребенка с простым буллезным эпидермолизом [19]. Трехкратное наложение данного ЭК на эрозии привело к практически полной эпителизации 14 суток спустя, однако долгосрочного наблюдения не проводилось, также как и оценки устойчивости трансплантированного участка к механическим воздействиям [19].

Дермальные трансплантаты

Впервые метод культивирования дермальных аллотрансплантатов был предложен K. Kubo и Y. Kuroyanagi [10, 38].

В 2010 г. K. Natsuga и соавт. описали собственный опыт трансплантации аллогенного дермального ЭК на длительно существующие дефекты кожи у 2 пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом дважды в неделю в течение первых 2 недель и далее 1 раз/нед [39]. У одной пациентки эрозия, существовавшая до этого в течение 10 месяцев, полностью эпителизировалась за 4 недели терапии; у другой эрозия, появившаяся за 6 месяцев до начала терапии, полностью эпителизировалась в течение 3 недель [39]. Однако методом иммунофлуоресценции было доказано, что выработка коллагена VII типа в местах трансплантации не превосходит его выработку на других участках кожи пациентов [39]. Это позволило авторам предположить, что эпителизация обусловлена продукцией цитокинов и факторов роста фибробластами (VEGF, bFGF, HGF, KGF, PDGF, TGF-beta1, IL-6, IL-8) [39].

T. Hasegawa и соавт. использовали аллогенные дермальные ЭК, которые состоят из фибробластов, расположенных на губке из коллагена и гиалуроновой кислоты, в лечении хронических эрозий, существовавших более 10 месяцев, у 3 пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом [40]. Трансплантация ЭК проводилась 2 раза/нед в течение 2–6 недель, появление грануляционной ткани наблюдалось через 1 неделю, а начало эпителизации от периферии к центру — через 4 недели от начала терапии, однако данные о долгосрочном наблюдении пациентов представлены не были [40].

В исследовании, проведенном H.A. Moravvej и соавт., сравнивалась эффективность инъекций фибробластов и дермального ЭК, созданного на основе фибробластов и амниотической мембраны [41]. У 7 пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом было выбрано по 7 длительно существующих эрозий, в области 3 из которых выполнялись инъекции фибробластов, 3 покрывались аллогенным дермальным ТИК и 1 использовалась в качестве контрольной — обрабатывалась с использованием стандартных перевязочных материалов [41]. За 12-недельный период наблюдения 21 эрозия, покрытой дермальным ЭК, только 1 эпителизовалась полностью и всего 6 эпителизовалось более чем на 70%, что превосходит по эффективности обычные перевязочные материалы, однако значительно уступает инъекциям фибробластов в область раны [41].

Имеется коммерчески доступный дермальный ЭК Dermagraft®. В 2005 г. было проведено исследование для оценки его эффективности в терапии длительно существующих эрозий у 6 пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом [18]. На 4-й неделе после трансплантации отмечалась ~95%-я эпителизация всех участков, однако уже к 8-й неделе наблюдения повторные травмы привели к уменьшению площади эпителизированной поверхности [18].

Комбинированные трансплантаты

В 1998 г. M. Eisenberg и D. Llewelyn описали успешный опыт применения культивированных композитных аллотрансплантатов у 7 детей с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом в качестве

вспомогательного этапа во время пластических оперативных вмешательств, направленных на коррекцию синдактилий и сгибательных контрактур [42]. Алло-трансплантаты создавались путем помещения фибробластов и кератиноцитов на разные стороны пористых коллагеновых губок [42].

Е. Betsi и соавт. в 2009 г. также описали собственный опыт использования комбинированного ЭК у пациента с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом (Аллопо–Сименса) после операции по восстановлению функциональной способности пальцев кистей [43]. Трансплантация проводилась поэтапно. Первоначально на послеоперационную рану была нанесена подготовительная основа (Matriderm, бычий коллаген I, III, V и бесклеточный дермальный матрикс на основе гидролизата эластина), через 10 дней после этого на раневые дефекты помещена конструкция из совместно культивированных фибробластов и кератиноцитов [43]. Полная эпителизация завершилась через 2 года после трансплантации, и пациент смог полноценно использовать обе кисти в повседневной жизни [43].

Коммерчески доступный комбинированный алло-трансплантат Apligraf® представляет собой тканеинженерную конструкцию, включающую дермальный слой неонатальных фибробластов, гель на основе коллагена I типа и эпидермальный слой неонатальных кератиноцитов [10]. Считается, что данный ЭК стимулирует заживление ран за счет экспрессии цитокинов, факторов роста и белков внеклеточного матрикса [10].

Об использовании Apligraf® в терапии простого буллезного эпидермолиза впервые сообщили A.F. Fa-labella и соавт. в 1999 г. [20]. Новорожденной девочке было проведено наложение ЭК на обширные эрозии на коже левой нижней конечности и правой верхней конечности в области локтя с положительным эффектом в виде полной эпителизации эрозивных дефектов [20]. Через 11 недель после трансплантации на большей части поверхности наложенных ЭК не наблюдалось новых пузырных и эрозивных элементов [20].

Эти многообещающие результаты послужили стимулом для начала исследования безопасности и эффективности Apligraf® в группе из 15 пациентов с различными подтипами буллезного эпидермолиза (9 пациентов — с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, 5 — с простым буллезным эпидермолизом, 1 — с пограничным буллезным эпидермолизом), которым был нанесен ЭК на 78 раневых дефектов (из которых

9 были длительно существующими и трудно поддающимися терапии, а 69 появились недавно). Через 18 недель отмечалась эпителизация 79% недавно появившихся эрозий, 4 из 9 хронических эрозий эпителизировались спустя 12 недель, однако через 18 недель только в 2 из них сохранился достигнутый эффект [21].

В другом исследовании описано применение Apligraf® у 9 детей с различными подтипами буллезного эпидермолиза (5 — с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, 3 — с простым буллезным эпидермолизом, 1 — с пограничным буллезным эпидермолизом) [22]. Авторами была описана эпителизация более 90% эрозий в течение периода наблюдения у 8 детей из 9 [22]. Один из детей с пограничным буллезным эпидермолизом (подтип Херлитца) скончался от дыхательной недостаточности на 28-м дне жизни, что сделало невозможной оценку эффективности Apligraf® в долгосрочной перспективе у данного пациента, однако стоит отметить, что за 17 дней наблюдения отмечались появление грануляционной ткани и частичная эпителизация эрозивных дефектов [22].

Несмотря на успешный опыт применения Apligraf®, относительно высокая стоимость и короткий срок годности (от 5 до 10 дней) создают препятствия для его рутинного клинического использования [10].

Заключение

Таким образом, все опубликованные к настоящему времени исследования эффективности биомедицинских клеточных продуктов в терапии врожденного буллезного эпидермолиза проводились на малых и разнородных выборках пациентов, что обусловлено orphanностью заболевания (табл. 1). В большинстве исследований пациенты находились под наблюдением в течение короткого периода времени, что не позволяет делать выводы о долгосрочных эффектах, положительных и отрицательных, трансплантации ЭК. Однако, несмотря на ограниченный опыт, имеющиеся публикации демонстрируют высокую эффективность ЭК и позволяют рассматривать их в качестве перспективного метода терапии эрозивно-язвенных дефектов у пациентов с различными подтипами буллезного эпидермолиза. Отсутствие зарегистрированного на территории Российской Федерации ЭК определяет необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на создание отечественного медицинского изделия, превосходящего зарубежные аналоги. ■

Таблица 1. Результаты терапии эрозивно-язвенных дефектов кожи с использованием эквивалентов кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом
Table 1. Wound healing results using tissue-engineered skin substitutes in patients with epidermolysis bullosa

Эквиваленты кожи	Количество пациентов (дефектов кожи)	Вид клеточной терапии	Период наблюдения	Эффективность	Исследование
Эпидермальные	1 (3)	Культивированные аутологичные кератиноциты на мембране из гиалуроновой кислоты	1 год	2 дефекта кожи — полная эпителизация; 1 дефект кожи — эпителизация более 50%	U. Wollina, et al., 2001 [29]
	3 (–)	Культивированные аутологичные кератиноциты на коллагеновой губке	1 год, 7 месяцев, 9 месяцев у каждого из 3 пациентов соответственно	1 пациент — полная эпителизация и частичная репигментация дефектов кожи; 1 пациент — полная эпителизация дефектов кожи; 1 пациент — частичная эпителизация дефектов кожи	D.M. Carter, et al., 1987 [31]

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continued

Эквиваленты кожи	Количество пациентов (дефектов кожи)	Вид клеточной терапии	Период наблюдения	Эффективность	Исследование
Эпидермальные	1 (1)	Культивированные аутологичные кератиноциты (полученные из ревертантного участка кожи)	4 месяца	Полная эпителизация без восстановления функциональности дермо-эпидермального соединения в трансплантированном участке кожи	A. Gostynski, et al., 2009 [12]
	1 (4)	Культивированные аутологичные кератиноциты (полученные из ревертантного участка кожи)	16 лет	1 дефект кожи — частичная эпителизация спустя 2 недели и частичное восстановление функциональности дермо-эпидермального соединения; 3 дефекта кожи — нет эффекта	S. Shinkuma, et al., 2014 [13]; W. Matsumura, et al., 2019 [14]
	3 (8 суммарно у всех пациентов)	Культивированные аутологичные кератиноциты (полученные из ревертантного участка кожи)	76 недель	2 пациента — полная эпителизация; 1 пациент — частичная эпителизация и повторное возникновение язвенных дефектов на трансплантированных участках кожи	W. Matsumura, et al., 2019 [14]
	1 (–)	Культивированные аутологичные кератиноциты (генетически скорректированные)	16 лет	Все дефекты кожи — полная эпителизация и восстановление функциональности дермо-эпидермального соединения	F. Mavilio, et al., 2006 [17]; L. De Rosa, et al., 2021 [35]
	1 (~80% площади кожного покрова)	Культивированные аутологичные кератиноциты (генетически скорректированные)	5 лет и 5 месяцев	Все дефекты кожи — полная эпителизация и восстановление функциональности дермо-эпидермального соединения	T. Hirsch, et al., 2017 [15]; M. Kueckelhaus, et al., 2021 [36]
	1 (1)	Культивированные аутологичные кератиноциты (генетически скорректированные)	16 месяцев	Дефект кожи — полная эпителизация и восстановление функциональности дермо-эпидермального соединения	J.W. Bauer, et al., 2017 [16]
	10 (10 суммарно у всех пациентов)	Культивированные аллогенные кератиноциты	4 недели	Не наблюдалось преимуществ в эпителизации трансплантированных участков в сравнении с контрольными дефектами кожи, однако отмечался анальгетический эффект эквивалентов кожи у 9 из 10 пациентов	J.C. Hill, et al., 1992 [11]
	1 (> 1)	Культивированные аллогенные кератиноциты	8 месяцев	Все дефекты кожи — частичная эпителизация	J.C. Hill, et al., 1992 [37]
	1 (> 1)	Kaloderm®	3 недели	Все дефекты кожи — частичная эпителизация	K.C. Shin, et al., 2011 [19]
Дермальные	2 (2 суммарно у всех пациентов)	Культивированные аллогенные фибробласты	3 недели и 4 недели — у 2 пациентов соответственно	Все дефекты кожи — полная эпителизация	K. Natsuga, et al., 2010 [39]
	3 (–)	Культивированные аллогенные фибробласты на губке из коллагена и гиалуроновой кислоты	2–6 недель	Все дефекты кожи — частичная эпителизация	T. Hasegawa, et al., 2004 [40]
	7 (21 суммарно у всех пациентов)	Культивированные аллогенные фибробласты на амниотической мембране	12 недель	1 дефект кожи — полная эпителизация; 6 дефектов кожи — эпителизация более 70%; 70% общего количества дефектов кожи — эпителизация менее 50%	R.G. Sibbald, et al., 2005 [41]

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Эквиваленты кожи	Количество пациентов (дефектов кожи)	Вид клеточной терапии	Период наблюдения	Эффективность	Исследование
Дермальные	6 (от 6 до 19 у каждого из пациентов)	Dermagraft®	8 недель	На 4-й неделе была достигнута эпителизация 95% трансплантированных участков, однако последующие травмы привели к уменьшению площади эпителизованных участков до 93% на 8-й неделе наблюдения	R.G. Sibbald, et al., 2005 [18]
	7 (-)	Аллогенные фибробласты и кератиноциты, помещенные на разные стороны коллагеновых губок	До 50 месяцев	Эпителизация дефектов кожи, анальгетический эффект, увеличение времени до рецидива в области трансплантированных участков примерно в 2 раза	M. Eisenberg, et al., 1998 [42]
Комбинированные	1 (> 1)	Подготовительная основа (Matridermis, бычий коллаген I, III, V и бесклеточный дермальный матрикс на основе гидролизата эластина и совместно культивированные аутологичные фибробласты и кератиноциты	2 года	Все дефекты кожи — полная эпителизация	E.E. Betsi, et al., 2009 [43]
	1 (> 1)	Apligraf®	11 недель	Все дефекты кожи — полная эпителизация	A.F. Falabella, et al., 1999 [20]
	15 (78 суммарно у всех пациентов)	Apligraf®	18 недель	79% недавно появившихся дефектов кожи — полная эпителизация; 4 хронических дефекта кожи — полная эпителизация	A.F. Falabella, et al., 2000 [21]
	9 (96 суммарно у всех пациентов)	Apligraf®	6–36 месяцев	Более 90% дефектов кожи — эпителизация	D.P. Fivenson, et al., 2003 [22]

Литература/References

- Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y, Ishiko A, Tamai K, et al. Current topics in Epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges. *J Dermatol Sci.* 2021;104(3):164–176. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.004
- Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):904–917. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.016
- Кубанов А.А., Карамова А.Э., Альбанова В.И., Мончаковская Е.С. Терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением современных неадгезивных перевязочных средств. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(1):30–40. [Kubanov AA, Karamova AE, Albanova VI, Monchakovskaya ES. Therapy of patients with congenital epidermolysis bullosa using modern non-adherent wound dressings. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(1):30–40. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-30-40
- Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Наружная терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(6):6–19. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Topical treatment of inherited epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2021;97(6):6–19. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.25208/vdv1282
- Denyer J, Pillay E, Clapham J. Best practice guidelines. Skin and wound care in epidermolysis bullosa. *An International Consensus.* Wounds International; 2017.
- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0
- Lloyd C, Besse J, Boyce S. Controlled-rate freezing to regulate the structure of collagen-glycosaminoglycan scaffolds in engineered skin substitutes. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2015;103(4):832–840. doi: 10.1002/jbm.b.33253

8. Mahjour SB, Fu X, Yang X, Fong J, Sefat F, Wang H. Rapid creation of skin substitutes from human skin cells and biomimetic nanofibers for acute full-thickness wound repair. *Burns*. 2015;41(8):1764–1774. doi: 10.1016/j.burns.2015.06.011
9. Wang Y, Xu R, Luo G, Lei Q, Shu Q, Yao Z, et al. Biomimetic fibroblast-loaded artificial dermis with “sandwich” structure and designed gradient pore sizes promotes wound healing by favoring granulation tissue formation and wound re-epithelialization. *Acta Biomater*. 2016;30:246–257. doi: 10.1016/j.actbio.2015.11.035
10. du Rand A, Hunt JMT, Feisst V, Sheppard HM. Epidermolysis Bullosa: A Review of the Tissue-Engineered Skin Substitutes Used to Treat Wounds. *Mol Diagn Ther*. 2022;26(6):627–643. doi: 10.1007/s40291-022-00613-2
11. McGrath JA, Schofield OM, Ishida-Yamamoto A, O’Grady A, Mayou BJ, Navsaria H, et al. Cultured keratinocyte allografts and wound healing in severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):407–419. doi: 10.1016/0190-9622(93)70203-6
12. Gostynski A, Deviaene FC, Pasmooij AM, Pas HH, Jonkman MF. Adhesive stripping to remove epidermis in junctional epidermolysis bullosa for revertant cell therapy. *Br J Dermatol*. 2009;161(2):444–447. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09118.x
13. Shinkuma S, Sawamura D, Fujita Y, Kawasaki H, Nakamura H, Inoie M, et al. Long-term follow-up of cultured epidermal autograft in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(1):98–99. doi: 10.2340/00015555-1592
14. Matsumura W, Fujita Y, Shinkuma S, Suzuki S, Yokoshiki S, Goto H, et al. Cultured Epidermal Autografts from Clinically Revertant Skin as a Potential Wound Treatment for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*. 2019;139(10):2115–2124.e11. doi: 10.1016/j.jid.2019.03.1155
15. Hirsch T, Rothoef T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017;551(7680):327–332. doi: 10.1038/nature24487
16. Bauer JW, Koller J, Muraier EM, De Rosa L, Enzo E, Carulli S, et al. Closure of a Large Chronic Wound through Transplantation of Gene-Corrected Epidermal Stem Cells. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):778–781. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.038
17. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, Di Iorio E, Recchia A, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med*. 2006;12(12):1397–1402. doi: 10.1038/nm1504
18. Sibbald RG, Zuker R, Coutts P, Coelho S, Williamson D, Queen D. Using a dermal skin substitute in the treatment of chronic wounds secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case series. *Ostomy Wound Manage*. 2005;51(11):22–46.
19. Shin KC, Park BY, Kim HK, Kim WS, Bae TH. The use of cultured allogenic keratinocyte grafting in a patient with epidermolysis bullosa simplex. *Ann Dermatol*. 2011;23(Suppl 3):S393–S397. doi: 10.5021/ad.2011.23.S3.S393
20. Falabella AF, Schachner LA, Valencia IC, Eaglstein WH. The use of tissue-engineered skin (Apligraf) to treat a newborn with epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1999;135(10):1219–1222. doi: 10.1001/archderm.135.10.1219
21. Falabella AF, Valencia IC, Eaglstein WH, Schachner LA. Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. *Arch Dermatol*. 2000;136(10):1225–1230. doi: 10.1001/archderm.136.10.1225
22. Fivenson DP, Scherschun L, Choucair M, Kukuruga D, Young J, Shwayder T. Graftskin therapy in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):886–892. doi: 10.1067/mjd.2003.502
23. Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*. 1975;6(3):331–343. doi: 10.1016/s0092-8674(75)80001-8
24. Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(11):5665–5668. doi: 10.1073/pnas.76.11.5665
25. Atiyeh BS, Costagliola M. Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: three decades later. *Burns*. 2007;33(4):405–413. doi: 10.1016/j.burns.2006.11.002
26. Spiekstra SW, Breetveld M, Rustemeyer T, Scheper RJ, Gibbs S. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes. *Wound Repair Regen*. 2007;15(5):708–717. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00280.x
27. Collin B, Balderson D, Papini R, Marsden J, Moss C. Cultured autologous keratinocyte grafting of chronic erosions in three patients with epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(5):718–719. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02200.x
28. Shinkuma S, Sawamura D, Fujita Y, Kawasaki H, Nakamura H, Inoie M, et al. Long-term follow-up of cultured epidermal autograft in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(1):98–99. doi: 10.2340/00015555-1592
29. Wollina U, Konrad H, Fischer T. Recessive epidermolysis bullosa dystrophicans (Hallopeau–Siemens) — improvement of wound healing by autologous epidermal grafts on an esterified hyaluronic acid membrane. *J Dermatol*. 2001;28(4):217–220. doi: 10.1111/j.1346-8138.2001.tb00120.x
30. Sipsrshvili Z, Nguyen NT, Gorell ES, Loutit K, Khuu P, Furukawa LK, et al. Safety and Wound Outcomes Following Genetically Corrected Autologous Epidermal Grafts in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *JAMA*. 2016;316(17):1808–1817. doi: 10.1001/jama.2016.15588
31. Carter DM, Lin AN, Varghese MC, Caldwell D, Pratt LA, Eisinger M. Treatment of junctional epidermolysis bullosa with epidermal autografts. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(2 Pt 1):246–250. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70199-6
32. Przekora A. A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In Vitro? *Cells*. 2020;9(7):1622. doi: 10.3390/cells9071622
33. Kaur A, Midha S, Giri S, Mohanty S. Functional Skin Grafts: Where Biomaterials Meet Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2019;2019:1286054. doi: 10.1155/2019/1286054
34. Jonkman MF, Pasmooij AM. Revertant mosaicism — patchwork in the skin. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1680–1682. doi: 10.1056/NEJMc0809896
35. De Rosa L, Enzo E, Zardi G, Bodemer C, Magnoni C, Schneider H, et al. Hologene 5: A Phase II/III Clinical Trial of Combined Cell and Gene Therapy of Junctional Epidermolysis Bullosa. *Front Genet*. 2021;12:705019. doi: 10.3389/fgene.2021.705019
36. Kueckelhaus M, Rothoef T, De Rosa L, Yeni B, Ohmann T, Maier C, et al. Transgenic Epidermal Cultures for Junctional Epidermolysis Bullosa — 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2264–2270. doi: 10.1056/NEJMoa2108544
37. Hill JC, Grimwood RE, Parsons DS. Treatment of chronic erosions of junctional epidermolysis bullosa with human epidermal allografts. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(5):396–400. doi: 10.1111/j.1524-4725.1992.tb03692.x
38. Kubo K, Kuroyanagi Y. Development of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and atelocollagen combined with fibroblasts: fundamental evaluation. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2003;14(7):625–641. doi: 10.1163/156856203322274897
39. Natsuga K, Sawamura D, Goto M, Homma E, Goto-Ohguchi Y, Aoyagi S, et al. Response of intractable skin ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients to an allogeneic cultured dermal substitute. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):165–169. doi: 10.2340/00015555-0776
40. Hasegawa T, Suga Y, Mizoguchi M, Ikeda S, Ogawa H, Kubo K, et al. Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitute for the treatment of intractable skin ulcers in 3 patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):803–804. doi: 10.1016/j.jaad.2003.08.013
41. Moravvej H, Abdollahimajid F, Naseh MH, Piravar Z, Abolhasani E, Mozafari N, et al. Cultured allogeneic fibroblast injection vs. fibroblasts cultured on amniotic membrane scaffold for dystrophic epidermolysis bullosa treatment. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):72–79. doi: 10.1111/bjd.16338

42. Eisenberg M, Llewelyn D. Surgical management of hands in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: use of allogeneic composite cultured skin grafts. *Br J Plast Surg.* 1998;51(8):608–613. doi: 10.1054/bjps.1998.9997

43. Betsi EE, Kalbermatten DF, Raffoul W. Surgical management of dystrophic epidermolysis bullosa with autologous composite cultured skin grafts. *J Hand Surg Eur Vol.* 2009;34(3):398–399. doi: 10.1177/1753193408095879

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — К.М. Аулова, В.В. Чикин; концепция и дизайн статьи, редактирование текста статьи — А.Э. Каримова, А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article, all authors read and accepted the final version of the article before publication. Literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Kseniya M. Aulova, Vadim V. Chikin; concept and design of the article, editing the text of the article — Arfenya E. Karamova, Alexey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Аулова Ксения Максимовна** — Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; eLibrary SPIN: 8310-7019; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

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

Чикин Вадим Викторович — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

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

Information about the authors

***Kseniya M. Aulova** — 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; eLibrary SPIN: 8310-7019; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

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

Vadim V. Chikin — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

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

Статья поступила в редакцию: 04.06.2024

Принята к публикации: 13.09.2024

Опубликована онлайн: 09.10.2024

Submitted: 04.06.2024

Accepted: 13.09.2024

Published online: 09.10.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16798>

Дерматологические аспекты онихофагии

© Саранюк Р.В.^{1,2}, Гостева Т.А.^{1,3*}

¹ КРОО «Общество интегративной дерматологии», Курск, Россия

² Кабинет дерматологии и венерологии «Дерма Эксперт», Курск, Россия

³ Курчатовский центр современной медицины, Курчатов, Россия

Онихофагия представляет собой психическое расстройство, выражающееся в навязчивом, повторяющемся обкусывании ногтевых пластин. На сегодняшний день этиопатогенез заболевания остается не до конца изученным. Ведущую роль в развитии данного состояния отдают сопутствующим психическим расстройствам. Тем не менее онихофагия на сегодняшний день представляет собой сложную междисциплинарную проблему, требующую привлечения врачей различных специальностей. Дерматологи не являются исключением. Клиническая оценка состояния ногтей при онихофагии со стороны дерматолога важна с точки зрения как постановки диагноза, так и возможных способов коррекции патологических изменений ногтевых пластин. В данной статье представлена актуальная информация об онихофагии с акцентом на дерматологический аспект данного расстройства.

Ключевые слова: онихофагия; пластинчатый (ламеллярный) онихошизис; вентральный птеригум; лейконихия

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Саранюк Р.В., Гостева Т.А. Дерматологические аспекты онихофагии. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):32–39. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16798>



<https://doi.org/10.25208/vdv16798>

Dermatologic aspects of onychophagia

© Roman V. Saranyuk^{1,2}, Tatyana A. Gosteva^{1,3*}

¹ KRPO “Society of Integrative Dermatology”, Kursk, Russia

² Clinic of Dermatology and Venereology “Derma Expert”, Kursk, Russia

³ Kurchatov Center for Modern Medicine, Kurchatov, Russia

Onychophagia is a psychiatric disorder manifested by compulsive, repetitive biting of nail plates. To date, the etiopathogenesis of the disease remains incompletely understood. The leading role in the development of this condition is attributed to concomitant mental disorders. Nevertheless, onychophagy today is a complex interdisciplinary problem that requires the involvement of doctors of various specialties. Dermatologists are no exception. Clinical evaluation of nails in onychophagia by a dermatologist is important both in terms of diagnosis and possible ways of correcting pathologic changes in nail plates. This article provides up-to-date information on onychophagia with an emphasis on the dermatologic aspect of the disorder.

Keywords: onychophagia; lamellar onychochisis; ventral pterygium; leukonychia

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 at the personal expense of the team of authors.

For citation: Saranyuk RV, Gosteva TA. Dermatologic aspects of onychophagia. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(5):32–39. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16798>



Актуальность

Онихофагия — хроническое заболевание, характеризующееся повторяющейся травматизацией ногтевых пластин пальцев кистей и стоп путем помещения их в рот с дальнейшим обкусыванием и жеванием [1–4]. Несмотря на то что к описанию данного расстройства предлагались и другие термины, например «ониходаксия» (от греч. *daxia* — кусать) [5], именно термин «онихофагия» является устоявшимся, общепризнанным определением в медицинском сообществе.

Эпидемиологическая оценка распространенности онихофагии представляет собой большую проблему, так как люди, страдающие данным недугом, редко обращаются за медицинской помощью. По данным ряда исследований на сегодняшний день этим расстройством страдает около 20–30% населения планеты [2, 6, 7]. Отмечено, что дети до 3 лет практически не страдают описываемым расстройством, в то время как 45% случаев заболевания приходится на возрастной период от 10 лет и старше [6]. У некоторых пациентов эта привычка сохраняется или появляется значительно позже в зрелом возрасте [8, 9].

Этиопатогенез онихофагии остается невыясненным. Считается, что онихофагия является гетерогенным заболеванием, в развитии которого играют роль как генетические, так и факторы окружающей среды. В ряде исследований отмечен четкий семейный анамнез по онихофагии, что касалось как братьев, сестер, так и родителей пациентов [4, 10]. Также в исследовании S. Ooki показано, что привычка грызть ногти была генетически связана и присутствовала у 50% пар близнецов [11]. Внешние факторы среды также оказывают влияние на развитие онихофагии. По данным исследований появление у детей привычки грызть и обкусывать ногти связано с имитацией поведения и подражанием более старшим членам семьи [12].

Онихофагия нередко сочетается с другими расстройствами. Говоря о психической патологии, онихофагия часто ассоциирована с онихо- и трихотилломатией,

хейлофагией, привычкой кусать щеки (вариант дерматофагии) и невротическими экскорациями [13]. Среди наиболее распространенных стоматологических расстройств у пациентов с онихофагией можно выделить развитие клинической скученности и ротации зубов, формирование неправильного прикуса и гингивита [14], хотя наиболее серьезной проблемой является инфицирование полости рта пациента бактериями рода *Enterobacteriaceae* [15].

Несмотря на выраженную гетерогенность онихофагии и разнообразие сопутствующих расстройств, осмотр дерматолога занимает главенствующую роль как в постановке диагноза, так и в правильной маршрутизации пациента.

Более того, именно дерматолог исправляет основное следствие заболевания — поражение ногтей, что снижает социальную дезадаптацию пациентов и может в некоторых ситуациях увеличить шансы на сохранение относительно стойкой ремиссии.

Следует отметить, что основную роль в лечении онихофагии играют специалисты, занимающиеся диагностикой и коррекцией психического статуса пациента (психологи, психиатры, психотерапевты).

Поражения ногтевого аппарата при онихофагии

Ногтевой аппарат является основной мишенью поражения при онихофагии. При этом в патологический процесс вовлекаются практически все структуры аппарата ногтя, начиная от самой ногтевой пластины и заканчивая ногтевым ложем и прилегающей кожей. Обычно в патологический процесс симметрично вовлечено несколько ногтевых пластин на обеих кистях [16] (рис. 1).

Общий вид ногтей при онихофагии представляет собой укорочение и в целом уменьшение ногтевых пластин [2, 17] (рис. 2). Ногти выглядят дегидратированными, тусклыми. В тяжелых случаях отмечается субтотальное или тотальное отсутствие вовлеченных в патологический процесс ногтей [18, 19].



а



б

Рис. 1. Симметричное поражение ногтевых пластин II и III пальцев правой (а) и левой (б) кисти у пациента с онихофагией
Fig. 1. Symmetrical damage to the nail plates of the second and third fingers of the right (a) and left (b) hands in a patient with onychophagia



Рис. 2. Укорочение и общее уменьшение ногтевых пластин у пациента с онихофагией
Fig. 2. Shortening and overall reduction of nail plates in a patient with onychophagia

В клинической картине поражений ногтей при онихофагии преобладают дистрофии ногтей, преимущественно атрофического типа. Ведущим типом дистрофии при онихофагии является онихолизис — расслоение свободного края ногтя [19]. Учитывая, что механическому раздражению в виде укусов подвергается не только свободный край, но и вся ногтевая пластина, явления расслоения могут присутствовать по всей длине ногтя, что называется пластинчатым (ламеллярным) онихолизисом [16] (рис. 3).

Реже встречается вентральный птеригум ногтей (син. *Pterygium inversum unguis*), характеризующийся прирастанием гипонихия к вентральному слою ногтя и его постепенной атрофией в направлении к матрице [20–22]. Данное клиническое проявление онихофагии наиболее тяжелое, так как в большинстве случаев носит необратимый характер. Также часто встречающимися неспецифическими поражениями ногтей при онихофагии являются поперечные и продольные борозды, возникающие вследствие как хро-

нической травматизации, так и регулярного контакта со слюной [21].

Изменение цвета ногтей также характерно для пациентов с онихофагией. Длительная хроническая травматизация ногтевого аппарата приводит к стимуляции в матрице ногтя популяции меланоцитов путем меланоцитарной активации (чаще) и меланоцитарной гиперплазии (реже), что клинически проявляется развитием продольной меланонихии [18–21, 23]. В зависимости от типа активации меланоцитов мы получаем различную клиническую картину меланонихии: если меланонихия образовалась за счет меланоцитарной гиперплазии, то цвет ногтевой пластины изменится на коричнево-черный, если за счет меланоцитарной активации, то цвет изменения ногтевой пластины будет серым [24].

Хроническое травмирующее действие на матрицу ногтя также влияет на степень зрелости и дифференцировки онихоцитов, что клинически проявляется развитием у пациентов с онихофагией продольной (реже) и/или точечной (чаще) истинной лейконихии [18, 25].

В патологический процесс при онихофагии также часто вовлекается и ногтевое ложе. У пациентов отмечаются единичные или множественные продольные кровоизлияния преимущественно в дистальной части ногтевого ложа и в центральной и проксимальной частях при тяжелом течении заболевания [18, 19, 21] (рис. 4).

Клиническая оценка состояния кутикулы и околоногтевых валиков также выступает важным диагностическим признаком. При онихофагии кутикула чаще всего неровная, рваная или отсутствует вовсе, что, как правило, связано с наличием у пациента других навязчивых расстройств [2, 3, 26, 27]. Также могут отмечаться резкое утолщение и многослойность кутикулы как ответная реакция на повторяющиеся механические стимулы. Одним из явных признаков онихофагии является наличие повреждений кожи околоногтевых валиков на ранней стадии заживления [2, 28] (рис. 5).

Лунка ногтя как производная структура ногтевого аппарата также реагирует на хроническое механическое раздражение. Макролуна — состояние, при котором отмечается выраженное увеличение лунки ногтя, является ответом аппарата ногтя на хроническую травматизацию у пациентов с онихофагией [21] (рис. 6).

Описанные изменения ногтевого аппарата при онихофагии представлены в табл. 1.



Рис. 3. Ламеллярный онихолизис у пациентов на свободном крае (а) и центральной части (б, в) ногтевых пластин
Fig. 3. Lamellar onychoschisis in patients on the free edge (a) and central part (б, в) of nail plates



Рис. 4. Множественные выраженные продольные борозды, ламеллярный онихолизис и продольные кровоизлияния ногтевого ложа у пациента с онихофагией

Fig. 4. Multiple pronounced longitudinal furrows, lamellar onychochisis and longitudinal hemorrhages of the nail bed in a patient with onychophagia



а

б

Рис. 5. Поражения кутикулы и кожи околоногтевых валиков при онихофагии: а — поражение кожи проксимального ногтевого валика; б — рваная и гипертрофированная кутикула

Fig. 5. Cuticle and skin lesions of periungual nail rollers in onychophagia: а — skin lesions of the proximal nail rollers; б — torn and hypertrophied cuticle

Таблица 1. Поражения аппарата ногтя при онихофагии
Table 1. Lesions of the nail apparatus in onychophagia

Дистрофии ногтей	Изменение цвета ногтей	Ногтевое ложе	Кожа ногтевых валиков и кутикула	Лунка ногтя
Онихолизис	Меланонихия	Продольные кровоизлияния	Рваная кутикула или ее отсутствие	Макролулула
Продольные и поперечные борозды	Лейконихия		Утолщение кутикулы	
Вентральный птеригум			Различные травмы кожи на разной стадии заживления	



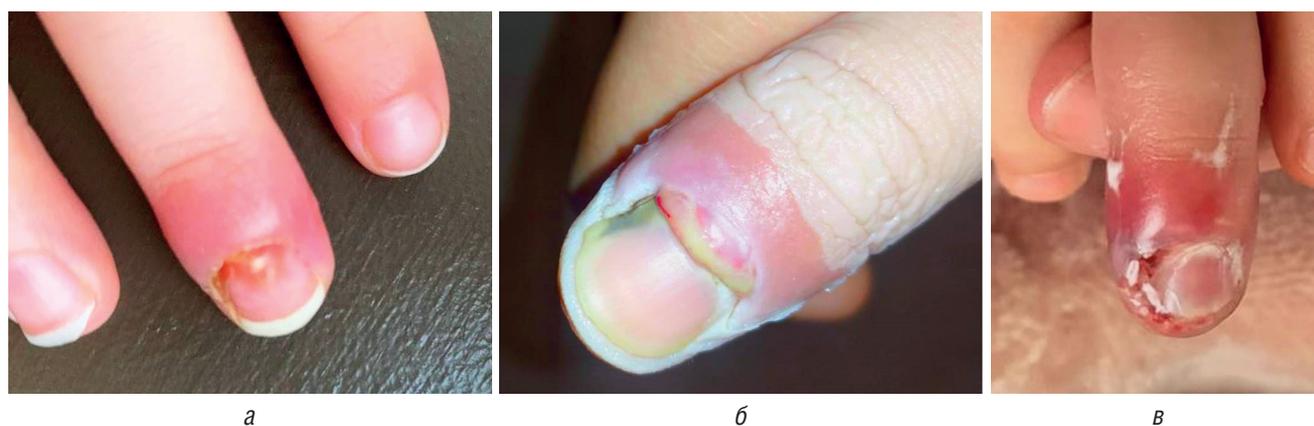
Рис. 6. Макролулула у пациента с онихофагией
Fig. 6. Macrolunula in a patient with onychophagia

Осложнения онихофагии

Основное осложнение онихофагии — острая и хроническая паронихия [16] (рис. 7). В тяжелых, запущенных случаях заболевания у пациентов с онихофагией может развиваться остеомиелит костей дистальных фаланг пальцев [16, 17, 29]. Также было установлено, что пациенты с онихофагией более склонны к развитию вирусных инфекций в пораженных участках кожи и нередко страдают частыми проявлениями герпетической инфекции (герпес-панариций) и вируса папилломы человека (подногтевые вирусные бородавки) [16, 30, 31]. Также описаны редкие случаи развития внутрикостных эпидермальных кист у пациентов с онихофагией [2, 3].

Важным моментом в диагностике онихофагии является оценка общего состояния пациента. Следует обращать внимание на его поведение во время клинического осмотра: проявляет ли пациент активность или ведет себя безучастно, не совершает ли он акт аутодеструкции ногтей во время приема и т.д. Необходимо провести осмотр всех 20 ногтевых пластин, всего кожного покрова, кожи волосистой части головы и передних зубов на предмет наличия признаков механического самоповреждения. Также по возможности следует провести осмотр ногтевых пластин у других членов семьи.

Если речь идет о взрослых пациентах, важную роль в диагностике онихофагии играет сбор анамнеза. Не-



а

б

в

Рис. 7. Паронихия у пациентов с онихофагией: а — легкое течение; б, в — тяжело протекающий хронический процесс
 Fig. 7. Paronychia in patients with onychophagia: а — mild course; б, в — severe chronic process

обходимо уточнить у пациента его род деятельности и профессию, а также увлечения и возможные бытовые привычки. Важный вопрос — отношение пациента к его состоянию, как он ухаживает за ногтями, каким образом пытается восстановить их здоровый вид.

Несмотря на относительную скудность клинической картины, онихофагия может быть схожа с некоторыми инфекционными заболеваниями и хроническими дерматозами (табл. 2).

Онихофагию следует дифференцировать с механической травмой, псориатической ониходистрофией [32], поражениями ногтей при красном плоском лишае [33], микозом ногтей, меланоцитарным невусом и меланомой ногтевого аппарата [34], а также синдромом Ложье–Ханзикера [19, 23, 35, 36], васкулитами [37] и системными заболеваниями соединительной ткани [38]. Признаки дифференциальной диагностики представлены в табл. 2.

Терапия онихофагии

На сегодняшний день эффективных методов лечения онихофагии не существует. Очевидна психологиче-

ская основа заболевания, из чего следует, что основную роль в терапии данного расстройства должны играть семейные/детские психологи, психотерапевты и психиатры.

В то же время наиболее ярко клиническая картина заболевания проявляется именно на ногтевых пластинах, при этом терапевтические возможности дерматологов в помощи пациентам с онихофагией сильно ограничены. В помощь пациентам с онихофагией дерматологи могут порекомендовать использовать защитные перчатки, дорогостоящий профессиональный уход за ногтями, лаки с горьким вкусом, но все эти рекомендации обычно имеют нестойкий эффект [39].

Особый интерес в терапии онихофагии представляет использование препаратов на основе ацетилцистеина. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом пилотном исследовании, проведенном А. Ghanizadeh и соавт. [40], было показано, что прием препаратов ацетилцистеина в дозе 800 мг/день у 42 детей и подростков дал статистически значимое улучшение общего состояния и роста ногтей по сравнению с плацебо. В исследовании М. Berg и соавт. [41] было показано, что прием препаратов ацетил-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика онихофагии
 Table 2. Differential diagnosis of onychophagia

Заболевание / патологическое состояние	Диагностические критерии
Механическая травма	Данные анамнеза
Микоз ногтей	Анализ ногтевых пластин на наличие паразитарных грибов
Меланоцитарный невус / меланома ногтевого аппарата	Данные анамнеза (включая отрицательный симптом Гетчинсона). Результаты дерматоскопического исследования. Биопсия
Синдром Ложье–Ханзикера	Наличие очагов пигментации на слизистой оболочке рта и губах
Псориатическая ониходистрофия	Данные анамнеза. Наличие специфических для псориаза симптомов (симптом Розенау и Кейнинга–Гассенфлюга). Наличие очагов псориаза на коже
Поражения ногтей при КПЛ	Данные анамнеза. Наличие очагов КПЛ на коже и слизистых. Присутствие онихорексиса как ведущего типа дистрофии при КПЛ

Примечание. КПЛ — красный плоский лишай.

Note. LPL — lichen planus.

цистеина в дозе 1000 мг 2 раз/день приводил к полному исчезновению симптомов онихофагии в трех описанных клинических случаях.

Наши собственные наблюдения показывают, что применение ацетилцистеина в дозировке 800 мг/день в течение 3 месяцев приводит к почти полному исчезновению симптомов онихофагии у пациентов независимо от возраста и пола. Даже при условии ремиссии патологического процесса данный курс рекомендовано повторить спустя 1 месяц перерыва. Дальнейшая тактика ведения пациента зависит от конкретной клинической ситуации и состояния пациента. Прием препаратов ацетилцистеина и контроль дерматологического статуса должен проводиться параллельно с наблюдением пациента у психолога/психотерапевта. Препараты на основе ацетилцистеина

не утверждены в Российской Федерации как средства лечения онихофагии и не могут быть однозначно рекомендованы пациентам без их информирования и экспертного заключения коллег.

Заключение

Онихофагия — сложная междисциплинарная проблема, требующая особого подхода к пациенту. Дерматологи в ходе рутинного приема играют важнейшую роль в диагностике и лечении пациентов с онихофагией, что напрямую влияет на скорость выздоровления пациента и снижение социальной дезадаптации. Дальнейшая разработка методов лечения и вариантов междисциплинарного взаимодействия специалистов различного профиля необходима для более быстрого и эффективного решения проблемы онихофагии. ■

Литература/References

- Ghanizadeh A. Nail biting; etiology, consequences and management. *Iran J Med Sci.* 2011;36(2):73–79.
- Halteh P, Scher RK, Lipner SR. Onychophagia: a nail-biting conundrum for physicians. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(2):166–172. doi: 10.1080/09546634.2016.1200711
- Singal A, Daulatabad D. Nail tic disorders: manifestations, pathogenesis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(1):19–26. doi: 10.4103/0378-6323.184202
- Winebrake JP, Grover K, Halteh P, Lipner SR. Pediatric onychophagia: a survey-based study of prevalence, etiologies, and co-morbidities. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):887–891. doi: 10.1007/s40257-018-0386-1
- Mitropoulos P, Norton SA. Dermatophagia or dermatodaxia? *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):365. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.021
- Pacan P, Grzesiak M, Reich A, Kantorska-Janiec M, Szepietowski JC. Onychophagia and onychotillomania: Prevalence, clinical picture and comorbidities. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(1):67–71. doi: 10.2340/00015555-1616
- Lipner SR, Scher RK. Comment on "Psychocutaneous disease: Clinical perspectives". *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):e141–e142. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.061
- Foster LG. Nervous habits and stereotyped behaviors in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998;37(7):711–717. doi: 10.1097/00004583-199807000-00010
- Ghanizadeh A. Association of nail biting and psychiatric disorders in children and their parents in a psychiatrically referred sample of children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2008;2(1):13. doi: 10.1186/1753-2000-2-13
- Ghanizadeh A, Shekoohi H. Prevalence of nail biting and its association with mental health in a community sample of children. *BMC Res Notes.* 2011;4:116. doi: 10.1186/1756-0500-4-116
- Ooki S. Genetic and environmental influences on finger-sucking and nail-biting in Japanese twin children. *Twin Res Hum Genet.* 2005;8(4):320–327. doi: 10.1375/1832427054936637
- Erdogan HK, Arslantas D, Atay E, Eyuboglu D, Unsal A, Dagtekin G, et al. Prevalence of onychophagia and its relation to stress and quality of life. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2021;30(1):15–19.
- Sani G, Gualtieri I, Paolini M, Bonanni L, Spinazzola E, Maggiora M, et al. Drug Treatment of Trichotillomania (Hair-Pulling Disorder), Excoriation (Skin-picking) Disorder, and Nail-biting (Onychophagia). *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(8):775–786. doi: 10.2174/1570159X17666190320164223
- Sachan A, Chaturvedi TP. Onychophagia (Nail biting), anxiety, and malocclusion. *Indian J Dent Res.* 2012;23(5):680–682. doi: 10.4103/0970-9290.107399
- Reddy S, Sanjai K, Kumaraswamy J, Papaiah L, Jeevan M. Oral carriage of enterobacteriaceae among school children with chronic nail-biting habit. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013;17(2):163–168. doi: 10.4103/0973-029X.119743
- Cohen PR. Nail-Associated Body-Focused Repetitive Behaviors: Habit-Tic Nail Deformity, Onychophagia, and Onychotillomania. *Cureus* 2022;14(3):e22818. doi: 10.7759/cureus.22818
- Tosti A, Peluso AM, Bardazzi F, Morelli R, Bassi F. Phalangeal osteomyelitis due to nail biting. *Acta Derm Venereol.* 1994;74(3):206–207. doi: 10.2340/0001555574206207
- Richert B, André J. Nail disorders in children: Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(2):101–112. doi: 10.2165/11537110-000000000-00000
- Jin H, Kim JM, Kim GW, Song M, Kim HS, Ko HC, et al. Diagnostic criteria for and clinical review of melanonychia in Korean patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1121–1127. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.039
- Fıçıcıoğlu S, Korkmaz S. Onychophagia Induced Melanonychia, Splinter Hemorrhages, Leukonychia, and Pterygium Inversum Unguis Concurrently. *Case Rep Dermatol Med.* 2018;2018:3230582. doi: 10.1155/2018/3230582
- Shin JO, Roh D, Son JH, Shin K, Kim HS, Ko HC, et al. Onychophagia: Detailed clinical characteristics. *Int J Dermatol.* 2021;61(3):331–336. doi: 10.1111/ijd.15861
- Baghchechi M, Pelletier JL, Jacob SE. Art of Prevention: The importance of tackling the nail biting habit. *Int J Womens Dermatol.* 2021;7(3):309–313. doi: 10.1016/j.ijwd.2020.09.008
- Anolik RB, Shah K, Rubin AI. Onychophagia-induced longitudinal melanonychia. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(4):488–489. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01496.x
- Lencastre A, Lamas A, Sá D, Tosti A. Onychoscopy. *Clin Dermatol.* 2013;31(5):587–593. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.06.016
- Canavan T, Tosti A, Mallory H, McKay K, Cantrell W, Elewski B. An Idiopathic Leukonychia Totalis and Leukonychia Partialis Case Report and Review of the Literature. *Skin Appendage Disord.* 2015;1(1):38–42. doi: 10.1159/000380956
- Cohen PR. Skin biter: dermatodaxia revisited. *Cureus* 2022;14(2):e22289. doi: 10.7759/cureus.22289
- Chen Y, Pradhan S, Lyu L, Xue S. Clinical and dermoscopic characteristics of onychophagia and onychotillomania: a retrospective

study of 63 cases. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(5):961–963. doi: 10.1111/ced.15057

28. Stewart C, Lipner SR. Insights into recurrent body-focused repetitive behaviors: Evidenced by New York Times commenters. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(9):629–634. doi: 10.1007/s00403-020-02045-6

29. Waldman BA, Frieden IJ. Osteomyelitis caused by nail biting. *Pediatr Dermatol.* 1990;7(3):189–190. doi: 10.1111/j.1525-1470.1990.tb00279.x

30. Szinnai G, Schaad UB, Heininger U. Multiple herpetic whitlow lesions in a 4-year-old girl: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2001;160(9):528–533. doi: 10.1007/s004310100800

31. Tosti A, Piraccini BM. Warts of the nail unit: Surgical and nonsurgical approaches. *Dermatol Surg.* 2001;27(3):235–239.

32. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1–27. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.073

33. Goettmann S, Zarea I, Moulouquet I. Nail lichen planus: Epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(10):1304–1309. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04288.x

34. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno Jr RA, Neumeister MW. Subungual melanoma: A review of current treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(2):259–273. doi: 10.1097/PRS.0000000000000529

35. Haenssle HA, Blum A, Hofmann-Wellenhof R, Kreusch J, Stolz W, Argenziano G, et al. When all you have is a dermatoscope — start looking at the nails. *Dermatol Pract Concept.* 2014;4(4):11–20. doi: 10.5826/dpc.0404a02

36. Dowlati E, Dovico J, Unwin B. Skin hyperpigmentation and melanonychia from chronic doxycycline use. *Ann Pharmacother.* 2015;49(10):1175–1176. doi: 10.1177/1060028015598166

37. Damevska K, Gocev G, Pollozohani N, Nikolovska S, Neloska L. Onychomadesis following cutaneous vasculitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(1):77–79.

38. Haber R, Khoury R, Kechichian E, Tomb R. Splinter hemorrhages of the nails: a systematic review of clinical features and associated conditions. *Int J Dermatol.* 2016;55(12):1304–1310. doi: 10.1111/ijd.13347

39. Magid M, Mennella C, Kuhn H, Stamu-O'Brien C, Kroumpouzos G. Onychophagia and onychotillomania can be effectively managed. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):e143–e144. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.154

40. Ghanizadeh A, Derakhshan N, Berk M. N-acetylcysteine versus placebo for treating nail biting, a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2013;14(3):223–228. doi: 10.2174/1871523011312030003

41. Berk M, Jeavons S, Dean OM, et al. Nail-biting stuff? The effect of N-acetyl cysteine on nail-biting. *CNS Spear.* 2009;14(7):357–360. doi: 10.1017/s1092852900023002

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала — Р.В. Саранюк, Т.А. Гостева; написание текста — Р.В. Саранюк; редактирование — Т.А. Гостева, Р.В. Саранюк.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Collection and processing of material — Roman V. Saranyuk, Tatyana A. Gosteva; writing the text — Roman V. Saranyuk; editing — Tatyana A. Gosteva, Roman V. Saranyuk.

Выражение признательности: выражаем благодарность Международной школе подологии PodoProFeet за помощь в подготовке клинических фотоматериалов.

Acknowledgments: we would like to express our gratitude to the PodoProFeet International School of Podology for their assistance in preparing clinical photographic materials.

Информация об авторах

*Гостева Татьяна Александровна — адрес: Россия, 307250, Курская область, Курчатов, ул. Энергетиков, д. 10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>; e-mail: ya-lisenok@mail.ru

Саранюк Роман Владимирович — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>; eLibrary SPIN: 5120-9250; e-mail: roman.saranuk@gmail.com

Information about the authors

*Tatyana A. Gosteva — address: 10 Energetikov street, 307250 Kursk region, Kurchatov, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>; e-mail: ya-lisenok@mail.ru

Roman V. Saranyuk — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>; eLibrary SPIN: 5120-9250; e-mail: roman.saranuk@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 12.06.2024

Принята к публикации: 13.09.2024

Опубликована онлайн: 29.09.2024

Submitted: 12.06.2024

Accepted: 13.09.2024

Published online: 29.09.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16768>

Влияние нутриентной поддержки на структурные и функциональные параметры кожи лица

© Ших Е.В.^{1*}, Жукова О.В.¹, Константинова М.С.², Колядко А.С.³

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

²Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³ООО «ВТФ», Москва, Россия

Обоснование. Старение представляет собой сложный биологический процесс постепенных обменных, структурных и функциональных изменений в организме, которые могут приводить к снижению физических и ментальных функций, а также развитию заболеваний. В настоящий момент вопрос борьбы со старением остается актуальным, учитывая неуклонный рост продолжительности жизни и увеличение доли пожилого населения, которое отмечается практически во всем мире. Среди средств, направленных на замедление процессов старения, все большую популярность приобретают биологически активные добавки (БАД), содержащие компоненты, которые применяются как часть комплексной терапии для коррекции и профилактики признаков преждевременного старения кожи.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности приема БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» в отношении функциональных параметров кожи лица.

Методы. Простое слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование, участие в котором приняли 40 пациенток старше 18 лет с признаками возрастного изменения кожи, проводилось на протяжении 10 недель. Прием БАД и плацебо осуществлялся следующим образом: в течение первых 4 недель исследования пациенты получали плацебо, затем — «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» на протяжении следующих 6 недель. Объективную оценку состояния кожи (степень увлажненности, характер экскреции кожного сала, состояние барьерной функции эпидермиса, топографические особенности) проводили через 4 и 10 недель после начала исследования на коже медиальной части лобной области, центральной зоны правой щеки. Также в ходе исследования была проведена субъективная оценка пациентками эффективности применения БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол».

Результаты. В результате исследования у испытуемых, принимавших БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол», зафиксировано статистически значимое улучшение таких параметров кожи лица, как степень увлажненности и снижение глубины морщин. При анализе результатов на момент окончания исследования количество пациенток с признаками сухой кожи уменьшилось в 4 раза (до 18%), а количество пациенток с дегидратированной кожей — в 2,5 раза (до 6%). 95% испытуемых оценили результат приема БАД как хороший и удовлетворительный.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» для регулярного приема с целью предупреждения и/или купирования начальных признаков старения кожи.

Ключевые слова: старение кожи; гиалуроновая кислота; ресвератрол; биотин; фолиевая кислота; витамин Е
Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование проведено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ООО «ВТФ».

Для цитирования: Ших Е.В., Жукова О.В., Константинова М.С., Колядко А.С. Влияние нутриентной поддержки на структурные и функциональные параметры кожи лица. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):40–51. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv19768>



<https://doi.org/10.25208/vdv16768>

Effect of nutrient support on structural and functional parameters of facial skin

© Eugenia V. Shikh^{1*}, Olga V. Zhukova¹, Maria S. Konstantinova², Anastasiia S. Koliadko³

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

²Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

³VTF Ltd, Moscow, Russia

Background. Aging is a complex biological process of gradual metabolic, structural and functional changes in the body, which can lead to a decline in physical and mental functions, as well as to the development of diseases. At the moment, the issue of anti-aging remains relevant, given the steady increase in life expectancy and the growing proportion of the elderly population, which is observed practically worldwide. Biologically active supplements containing components used as part of complex therapy for the correction and prevention of signs of premature skin aging are becoming increasingly popular.

Aims. To evaluate the effectiveness and safety of taking the dietary supplement VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol on the functional parameters of facial skin.

Methods. A simple blind placebo-controlled cross-over study was conducted, involving 40 female patients over 18 years old with signs of aging. The observation was carried out for 10 weeks. The dietary supplement and placebo were taken according to the following scheme: during the first 4 weeks of the study patients received placebo, then the subjects took VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol for the next 6 weeks. Objective assessment of skin condition was carried out in 4 and 10 weeks after the beginning of the study in strictly fixed areas of the forehead and cheek. The patients' subjective evaluation of the effectiveness of the supplement VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol also was carried out.

Results. Statistically significant improvement of skin moisture and wrinkle depth was registered at the end of the study at patients receiving VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol. 95% of the subjects evaluated the result of taking the dietary supplement as good and satisfactory.

Conclusion. The obtained results allow us to recommend the dietary supplement VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol for regular intake to prevent and/or control the initial signs of skin aging.

Keywords: skin aging; hyaluronic acid; folic acid; vitamin E; biotin; resveratrol

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Funding source: the research was carried out with financial support of "VTF" Ltd.

For citation: Shikh EV, Zhukova OV, Konstantinova MS, Koliadko AS. Effect of nutrient support on structural and functional parameters of facial skin. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(5):40–51.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16768>



Обоснование

Старение представляет собой сложный биологический процесс постепенных метаболических, структурных и функциональных изменений в организме [1]. В настоящий момент отмечается неуклонный рост продолжительности жизни и увеличение доли пожилого населения практически во всех странах мира [2].

В развитых странах данный факт связан с увеличением риска развития неблагоприятных экономических эффектов [3]. Проблема старения не только затрагивает состояние здоровья конкретного человека, но и влияет на экономическую организацию и структуру общества в целом, именно поэтому вопрос поиска средств для снижения выраженности признаков старения остается актуальным.

Старение кожи — это мультифакторный процесс, который включает внутренние (intrinsic), или хронологические, и внешние (extrinsic) механизмы, приводящие к структурным и физиологическим изменениям кожи [4].

Внутреннее старение связано в том числе с клеточным старением, спровоцированным оксидативным стрессом — результатом негативного воздействия на клеточные структуры активных форм кислорода (АФК) и, как следствие, повреждением клеток [3, 4].

Оксидативный стресс — феномен, обусловленный нарушением соотношения между образованием и накоплением АФК в клетках и тканях и возможностью биологических систем организма нейтрализовать данные реактивные молекулы. АФК являются нормальными продуктами биохимических реакций, протекающих при участии кислорода, и играют роль в сигнальной функции клеток. Однако под воздействием некоторых факторов (ультрафиолетового (УФ) и ионизирующего излучения, тяжелых металлов, ксенобиотиков, загрязняющих веществ) образование АФК значительно увеличивается [5].

В результате действия АФК может повреждаться структура ДНК клеток, что приводит к тому, что клетка переходит в фазу необратимой остановки роста (irreversible growth arrest) [4]. Такие клетки характеризуются высвобождением воспалительных цитокинов, факторов роста, иммуномодуляторов и протеаз. С возрастом в организме наблюдается подобное старение кератиноцитов, меланоцитов и фибробластов, связанное с необратимой остановкой пролиферации, а также происходит накопление поврежденных клеток [6].

Вследствие увеличения экспрессии протеолитических ферментов фенотипически постаревшими клетками кожи происходит постепенное разрушение белков межклеточного матрикса, что в дальнейшем может привести к разрушению сети коллагеновых волокон и потере упругости и эластичности кожи, образованию морщин и заломов [4, 7].

Этому процессу также способствует постепенное снижение выработки коллагена, которое наблюдается с возрастом. Так, начиная с возраста 40 лет человек может расходовать порядка 1% коллагена ежегодно. В возрасте примерно 80 лет образование коллагена может снизиться на 75% по сравнению с его выработкой у молодых людей [8, 9].

Стоит отметить, что у женщин важную роль в процессе старения кожи играют гормональные изменения, связанные с резким снижением выработки эстрогенов и менопаузой. Эстрогены способствуют поддержанию

упругости кожи и выработке фибробластами коллагеновых и эластиновых волокон, а также гиалуроновой кислоты (ГК). При снижении синтеза эстрогенов нарушаются и перечисленные выше процессы, что внешне проявляется сухостью кожи и формированием морщин [7, 10].

В начале климактерического периода может наблюдаться сухость кожи, однако она может быть компенсирована гипертрофией сальных желез. Позже с течением времени сухость кожи постепенно увеличивается на фоне гипоестрогении, приводя к развитию атрофии и провисанию кожи. Атрофия кожи из-за потери коллагена более выражена у женщин в менопаузе. В постменопаузе отмечается резкое снижение уровня коллагена (примерно на 30% в первые 5 лет после наступления менопаузы), затем наблюдается снижение содержания коллагена на приблизительно 2% ежегодно, что может продолжаться последующие 15 лет [10].

Внешнее старение является результатом воздействия на организм факторов окружающей среды, таких как курение, злоупотребление алкоголем, действие УФ и ионизирующего излучения, а также загрязняющих веществ [7].

Ультрафиолет вызывает эндогенное увеличение образования АФК (свободных радикалов), окисление и повреждение структур клеток, что в итоге может привести к нарушению функционирования и к гибели клеток [4]. Приблизительно 80% признаков старения кожи лица (гиперпигментация, наличие глубоких морщин) обусловлено воздействием УФ-излучения [11].

В процессе клеточного старения ключевую роль играют ультрафиолет А (UVA, длинноволновое излучение в диапазоне 315–400 нм) и ультрафиолет В (UVB, средневолновое излучение в диапазоне 280–315 нм). УФ-излучение способно повреждать ДНК и разрушать белковые структуры клеток кожи [12]. Так, синглетный кислород (1O_2), который образуется под действием UVA, усиливает секрецию матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3) — семейства ферментов, разрушающих белки межклеточного матрикса [13]. Свободные радикалы также способны повреждать волокна эластина и приводить к деполимеризации ГК [14].

Кроме того, действие УФ-излучения способствует разрушению коллагеновых волокон и снижению синтеза проколлагена I и III типов, содержание которого наиболее велико в коже [15]. Этот эффект УФ-излучения также обусловлен увеличением продукции матриксных металлопротеиназ вследствие активности свободных радикалов. Результат разрушения сети коллагеновых волокон и замедления синтеза проколлагена — образование морщин и потеря эластичности кожи [16, 17].

В настоящее время активно ведется поиск средств, позволяющих замедлить или предотвратить процессы преждевременного старения кожи. Среди геропротекторов (веществ, направленных на профилактику и снижение проявлений старения) выделяют следующие группы средств [1]:

- антиоксиданты;
- гормональные препараты;
- ноотропы;
- иммуномодуляторы;
- гипогликемические средства;
- сорбенты;
- адаптогены;
- средства для коррекции массы тела и др.

Гиалуриновая кислота. К средствам, широко применяемым в медицине и косметологии, в том числе в качестве компонента anti-age-терапии (терапии, направленной на предотвращение и замедление процесса старения), относится ГК [18]. ГК представляет собой вещество из группы гликозаминогликанов, состоящее из чередующихся остатков моносахаридов D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-d-глюкозамина, которые образуют линейную полисахаридную цепь. ГК является естественным компонентом дермального слоя кожи, синовиальной жидкости, соединительных тканей организма. Очищенная ГК не обладает тканевой специфичностью, и ее структура не отличается у различных видов живых организмов. Учитывая перечисленные факторы, теоретически ГК не должна вызывать иммунного ответа при ее поступлении в организм, что делает ее применение в медицине относительно безопасным [18].

ГК обладает широким спектром фармакологических функций, включая противовоспалительный, иммуномодулирующий, противодиабетический, ранозаживляющий эффекты [19].

В коже содержится более 50% всей ГК организма человека. В дерме ГК регулирует водный баланс, осмотическое давление и поток ионов посредством электростатических взаимодействий [20].

ГК обладает выраженной влагоудерживающей способностью (молекула ГК способна связывать объем воды, в несколько тысяч раз превышающий ее собственный), создавая структурный каркас межклеточного матрикса [21]. Молекулы ГК обнаруживаются на периферии коллагеновых и эластиновых волокон, поддерживая их нормальную конфигурацию. Одним из изменений кожи, возникающих вследствие старения, является снижение связывания ГК с коллагеном и эластином, что может привести к дезорганизации коллагеновых и эластиновых волокон [19].

Снижение образования ГК в организме начинается приблизительно с 25 лет. Для сравнения: у человека в возрасте 75 лет в коже содержится меньше 25% ГК от уровня ее содержания в организме человека в возрасте 19 лет [22]. С течением времени в условиях пониженной выработки коллагена, эластина и ГК кожа теряет свою эластичность и способность удерживать влагу, что в совокупности с другими факторами и механизмами старения сопровождается возникновением морщин, заломов, а также сухостью кожи [20].

Учитывая перечисленные свойства, ГК можно назвать одной из перспективных молекул в профилактике преждевременного старения кожи.

Так как ключевая роль в механизме старения кожи отводится действию АФК, применение антиоксидантов в борьбе со старением оправдано.

Витамин Е (токоферол) — общий термин, объединяющий восемь родственных жирорастворимых соединений. В их структурной основе лежит хроманольное кольцо, к которому могут быть присоединены метильные группы, гидрофобные боковые углеводородные цепи, а также гидроксильная группа. Именно наличие гидроксильной группы в структуре токоферолов обуславливает их антиоксидантные свойства: гидроксильная группа выступает в роли донора иона водорода, при связывании с которым свободные радикалы нейтрализуются [13, 23].

Витамин Е оказывает действие на спектр различных состояний, связанных с окислительным стрессом.

В отношении влияния на кожу α -токоферола ацетат демонстрирует способность к снижению проявления отека, эритемы и перекисного окисления липидов, возникших вследствие воздействия УФ-излучения [13]. В роговом слое кожи, который служит внешним барьером в том числе и для УФ-излучения, наблюдается высокое содержание витамина Е [24].

Также была продемонстрирована способность витамина Е к эффективному снижению синтеза провоспалительного хемокина, интерлейкина-8 (IL-8), уровни которого увеличиваются под влиянием UVA. Данный эффект, обнаруженный у α -токоферола, был дозозависимым [25].

Еще одно свойство токоферола, которое влияет на его использование в качестве компонента терапии, направленной на снижение проявлений признаков внешнего старения, — его способность к подавлению меланогенеза [13].

Ресвератрол (3,4,5-тригидроксистильбен) относится к низкомолекулярным полифенольным соединениям из группы стильбенов, в природе обнаруживается в плодах винограда [26]. Ресвератрол выступает в качестве антиоксиданта, данный эффект реализуется посредством нескольких механизмов, включая снижение перекисного окисления и увеличение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) [27].

Применение ресвератрола за счет наличия у него антиоксидантных свойств может быть полезно для коррекции изменений кожи, вызванных повреждающим действием УФ-излучения, в том числе для снижения выраженности гиперпигментации и предотвращения формирования морщин [28–31]. Молекулярными механизмами, лежащими в основе данных эффектов, являются способность ресвератрола предотвращать УФ-индуцированное старение кожи путем активации сиртуина 1 — фермента, расположенного в клеточном ядре и участвующего в регуляции клеток, а также прямой ингибирующий эффект ресвератрола на активность тирозиназы — фермента, катализирующего процесс синтеза меланина из тирозина [32, 33].

Фолиевая кислота (витамин B₉) представляет собой водорастворимый витамин группы В, активная форма которого является непосредственным участником фолатного цикла в организме человека. Фолиевая кислота принимает участие в синтезе и репарации нуклеиновых кислот, образовании аминокислот, которые в том числе выступают структурными элементами белков кожи человека (коллагена и эластина). Витамин B₉ участвует в регуляции процессов меланогенеза и заживления ран. Фолиевая кислота эффективно используется в составе комплексной терапии целого ряда дерматологических заболеваний, таких как дерматит, гиперкератоз, псориаз, акне, радиационные повреждения кожи [34].

В 2008 г. А. Knott и соавт. провели исследование, в котором изучили эффективность топического применения средства, содержащего фолиевую кислоту и креатин, как *in vitro*, так и *in vivo* (на коже здоровых добровольцев). Результаты исследования *in vitro* показали более высокую скорость регенерации клеток, в культуру которых была введена комбинация фолиевой кислоты и креатина, по сравнению с плацебо. В то же время в исследовании *in vivo* отмечалось более выраженное обновление клеток эпидермиса на участках кожи, где применялась комбинация фоли-

евой кислоты и креатина. В зонах, обрабатываемых фолиевой кислотой и креатином, наблюдался более высокий уровень защиты ДНК клеток от повреждения в результате действия УФ-излучения, а также было отмечено увеличение гладкости кожи и снижение объема морщин. Авторы пришли к заключению, что комбинация фолиевой кислоты и креатина может выступать в качестве одного из возможных способов лечения кожи, поврежденной в результате избыточной инсоляции [35].

Исследование *in vivo*, проведенное в 2011 г. F. Fischer и соавт., продемонстрировало, что комбинация фолиевой кислоты и креатина помогает разгладить уже существующие морщины и предотвратить формирование новых. Сочетание компонентов способствовало увеличению экспрессии генов, кодирующих синтез коллагена, а также уровня проколлагена. При этом наблюдалось увеличение плотности коллагеновых волокон [36].

Биотин, или **витамин B₇** (**витамин H**), представляет собой водорастворимый витамин, молекула которого состоит из двух пятичленных колец (тетрагидроимидазольного и тетрагидротиофенового) и валериановой кислоты. В природе существует восемь стереоизомеров биотина, но биологически активен только D-биотин. Витамин B₇ синтезируют растения, некоторые бактерии и грибы, животные этой возможности лишены [37].

Витамин B₇ является кофактором пяти ферментов-карбоксилаз, каждый из которых играет важную роль в метаболизме жирных кислот (ацетил-КоА-карбоксилазы 1 и 2), глюкозы (пируват-карбоксилаза), цикла Кребса и катаболизме аминокислот. Биотин также участвует в формировании структуры ДНК и регуляции экспрессии определенных генов [38].

В научной литературе опубликованы данные о том, что на фоне дефицита биотина отмечаются дерматит, усиленное выпадение волос и повышенная ломкость ногтей [39], что послужило основанием рекомендовать биологически активные добавки (БАД), содержащие биотин, для поддержания здоровья волос, кожи и ногтей. Доказательства представлены результатами нескольких небольших исследований, показавших положительное влияние приема биотина на вышеперечисленные симптомы [39].

B-каротин относится к каротиноидам — группе веществ, обнаруживаемых в растительных источниках и, как правило, обладающих яркой окраской. Является предшественником витамина А (6 мг бета-каротина соответствуют приблизительно 1 мг витамина А) [40]. В-каротин также обладает выраженными антиоксидантными свойствами, обусловленными способностью к связыванию синглетного кислорода (¹O₂) и гидроксильного радикала [41].

Некоторые исследования при участии здоровых добровольцев демонстрируют, что прием β-каротина (как в качестве монотерапии, так и в комбинации с витамином Е или другими каротиноидами) оказывал положительное влияние на снижение выраженности эритемы, вызванной действием УФ-излучения [42, 43]. В других исследованиях отмечена роль перорального приема β-каротина, ликопина, α-токоферола и селена в снижении выраженности эритемы, уровня перекисного окисления липидов и формирования дискератотических клеток, обусловленных действием УФ-излучения

Таблица 1. Состав БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol)
Table 1. Composition of dietary supplement VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol

Биологически активное вещество	Содержание в желаемом батончике массой 15,5 г (суточная дозировка)
Гиалуроновая кислота	125 мг
Ресвератрол	30 мг
Бета-каротин	5 мг
Витамин Е (в пересчете на токофероловый эквивалент)	15 мг
Витамин B ₃ (фолиевая кислота)	400 мкг
Витамин B ₇ (биотин)	100 мкг

[44]. Учитывая данные эффекты, пероральный прием β-каротина может быть использован для защиты кожи от избыточной инсоляции [45].

В настоящее время все большую популярность приобретают БАД, содержащие компоненты, применяемые для коррекции и профилактики признаков старения кожи.

Все перечисленные выше компоненты входят в состав БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol), которая выпускается в виде желаемых батончиков с персиковым вкусом (табл. 1). Такая форма выпуска дает возможность улучшить вкусовые качества, что повышает комплаентность. Рекомендуется принимать по одному желаемому батончику в день на протяжении месяца в качестве профилактического средства при начальных видимых признаках старения кожи, морщинах, проявлении сухости, снижении эластичности кожи лица.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности приема БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) в отношении структурных и функциональных параметров кожи лица.

Методы

Дизайн исследования

Проведено простое слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- женский пол;
- наличие жалоб на сухость, снижение увлажненности и эластичности кожи лица;
- первые признаки старения и наличие морщин;
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе указаний на непереносимость отдельных компонентов БАД;
- наличие тяжелых и/или клинически значимых других заболеваний в настоящий момент и в анамнезе;

- неспособность следовать врачебным рекомендациям;
- прием других лекарственных средств или биологически активных добавок к пище, содержащих ГК, ресвератрол, бета-каротин, витамин Е, биотин, фолиевую кислоту.

Продолжительность исследования

Длительность наблюдения составила 10 недель. В первые 4 недели наблюдения испытуемые получали плацебо, с 4-й по 10-ю неделю — БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol). Дизайн исследования предполагал три обязательных очных визита к врачу для замера и оценки исследуемых показателей кожных покровов (1-я, 4-я и 10-я неделя) и два телефонных визита (2-я и 6-я неделя), в процессе которых исследователь проводил активный опрос пациента с целью определения комплаентности, выявления нежелательных явлений и оценки переносимости приема препаратов.

Условия проведения

Исследование эффективности применения БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) проведено на базе филиала «Клиническая фармакология» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России), расположенного по адресу: Московская область, Красногорский район, пос. Светлые Горы, владение 1.

Описание медицинского вмешательства

Для участия в исследовании было отобрано 40 женщин старше 18 лет (средний возраст — 37,9 ± 1,4 года) с жалобами на сухость, снижение увлажненности и эластичности кожи лица, наличие первых признаков старения и морщин. Испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании. На период исследования женщины не применяли средства для защиты от солнца, участницам исследования было разрешено пользоваться их привычным базовым уходом за кожей, включающим наружные косметические средства.

Объективное состояние кожи на исходном уровне, а также спустя 4 и 10 недель после начала исследования оценивали путем следующих измерений:

- определение функциональных параметров кожи лица с использованием MultiskinTestCenterMC 900 (Courage + Khazakaelectronic GmbH, Германия);
- корнеометрия с использованием датчика Corneometer®;
- измерение показателя трансэпидермальной потери влаги (TEWA-метрия) с использованием датчика TewametereTM300;
- определение уровня секреции кожного сала с помощью датчика Sebumeter®;
- эластометрия с использованием датчика Cutometer®.

Субъективная оценка изменений состояния кожи проводилась участницами исследования на основании присваивания баллов по 10-балльной шкале, где 0–3 балла — неудовлетворительный результат;

4–7 баллов — удовлетворительный; 8–10 баллов — хороший результат.

Методы регистрации исходов

Объективную оценку состояния кожного покрова проводили через 4 и 10 недель после начала исследования на коже медиальной части лобной области, центральной зоны правой щеки. Для оценки функциональных параметров кожи лица использовали комплекс MultiskinTestCenterMC 900 (Courage + Khazakaelectronic GmbH, Германия).

Степень увлажненности кожных покровов изучали методом корнеометрии с использованием датчика Corneometer®. Для оценки данного параметра применялась следующая шкала: ниже 30 у.е. — очень сухая кожа; от 31 до 45 у.е. — сухая; от 45 до 60 у.е. — средней увлажненности; выше 60 у.е. — очень увлажненная кожа.

Для изучения состояния барьерной функции эпидермального слоя кожи применяли метод измерения трансэпидермальной потери влаги (TEWA-метрию) при помощи датчика TewametereTM300. Для здоровой кожи нормальным считается показатель в интервале 5–9 г/ч/м².

Уровень секреции себума оценивали фотометрическим методом с применением прозрачной пленки, фиксирующей количество кожного сала на поверхности эпидермиса, с помощью датчика Sebumeter®. Нормальным считается показатель в пределах 45 ± 2 мкг/см².

Упруго-эластические свойства кожи изучали путем эластометрии под действием отрицательного давления 400 мбар с использованием датчика Cutometer®. Норма показателя кутометрии — 65–93%.

Топографические особенности кожи изучались с помощью микрофотосъемки, а глубина морщин, гладкость и пористость кожи определялись при помощи компьютерного обеспечения цифровой видеокамеры.

Объективная оценка изучаемых параметров производилась на очищенной сухой коже (коже после умывания при помощи воды) и исключала нанесение наружных косметических и лечебных средств. Проведению исследования предшествовало нахождение пациенток в течение 15–20 мин в проветриваемом помещении при температуре воздуха +22 °С и относительной влажности 40–60%.

Субъективная оценка испытуемыми результата применения БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» проводилась с использованием цифровой шкалы, где значения от 0 до 3 трактовались как неудовлетворительный результат; от 4 до 7 — удовлетворительный; от 8 до 10 — хороший результат. Субъективная оценка эффективности применения плацебо или БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» производилась в первые 4 недели после начала исследования, а также с 4-й по 10-ю неделю.

Наблюдение за участниками исследования осуществляли в амбулаторных условиях на протяжении 10 недель. Прием средств осуществлялся по следующей схеме: первые 4 недели испытуемые получали плацебо; затем — БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) в течение 6 недель. Кратность приема — один желеный батончик в сутки. Участники исследования не были проинформированы, принимают

ли они плацебо или БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) на данный момент.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России), протокол № 5-05/22 от 19 мая 2022 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных была осуществлена при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для расчета статистической значимости качественных различий использовался критерий хи-квадрат, дискриминантный анализ (канонический анализ).

Результаты

В первые 4 недели значимых изменений наблюдаемых параметров выявлено не было. В последующие 6 недель показатели корнеометрии значимо увеличивались ($p < 0,05$): в области лба — от $36,5 \pm 3,2$ до $40,5 \pm 3,3$ усл. ед.; в скуловой области справа — от $36,6 \pm 3,1$ до $42,2 \pm 3,1$ усл. ед. (рис. 1).

При изучении показателей TEWA-метрии в первые 4 недели наблюдения выявлено некоторое статистически незначимое увеличение потери влаги. В последующие 6 недель потеря влаги уменьшалась на 29% ($p < 0,05$) по сравнению с первоначальными замерами (рис. 2).

На момент включения в исследование показатели себуметрии соответствовали норме только у 16 (40%) женщин и составляли $42,3 \pm 2,8$ мкг/см²,

при этом у 24 (60%) пациенток данные параметры свидетельствовали о снижении выработки кожного сала и составляли $32,1 \pm 1,2$ мкг/см². В первые 4 недели наблюдения не было выявлено значимое изменение фиксируемых параметров. В последующие 6 недель наблюдения зарегистрировано достоверное увеличение показателей функционирования сальных желез (рис. 3).

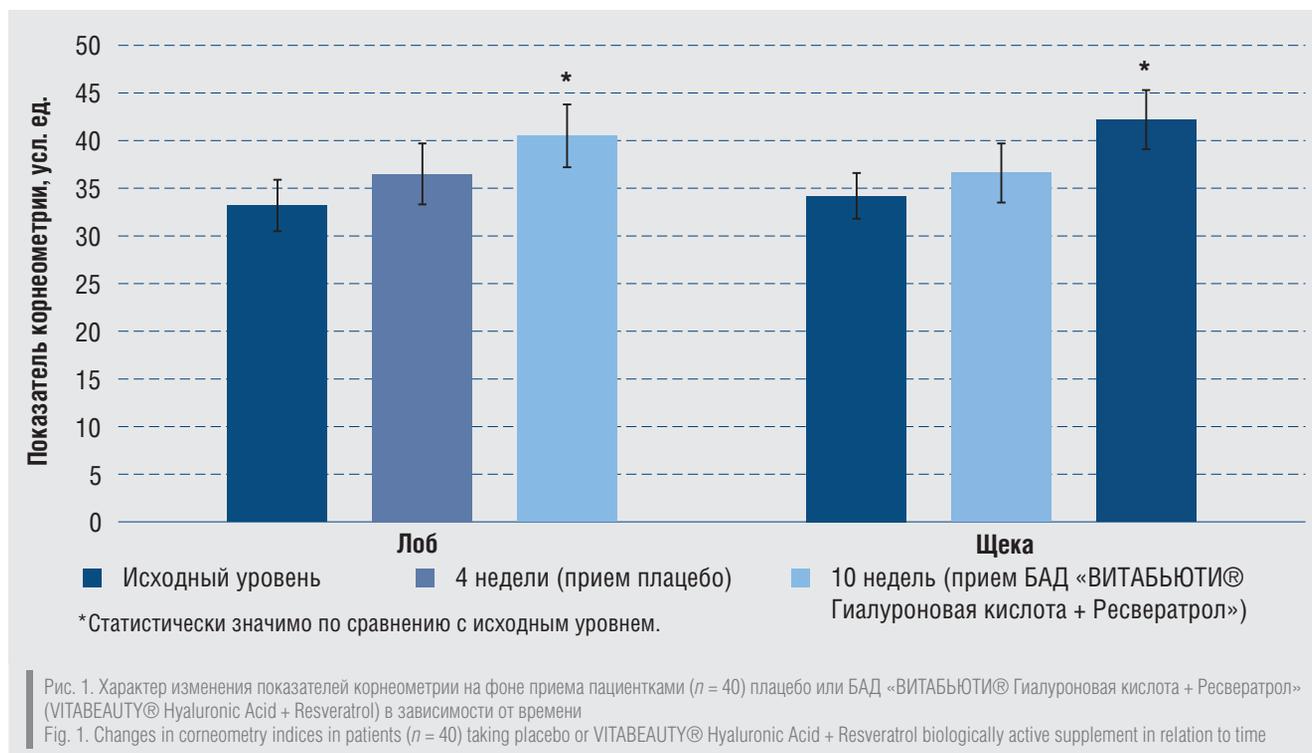
При изучении параметров кутометрии было выявлено снижение данного показателя в исследуемой группе по отношению к возрастной норме в начале исследования. Только у 11 пациенток до 40 лет (27,5%) показатели кутометрии соответствовали норме, у остальных средние показатели кутометрии были снижены на 28,7%. В период с 4-й по 6-ю неделю наблюдения выявлено достоверное увеличение показателей с приближением к возрастной норме к концу исследования: с $59,3 \pm 3,8$ до $65,4 \pm 4,2$ усл. ед. в области лба и с $57,5 \pm 2,9$ до $66,7 \pm 7,6$ усл. ед. в области щеки (рис. 4).

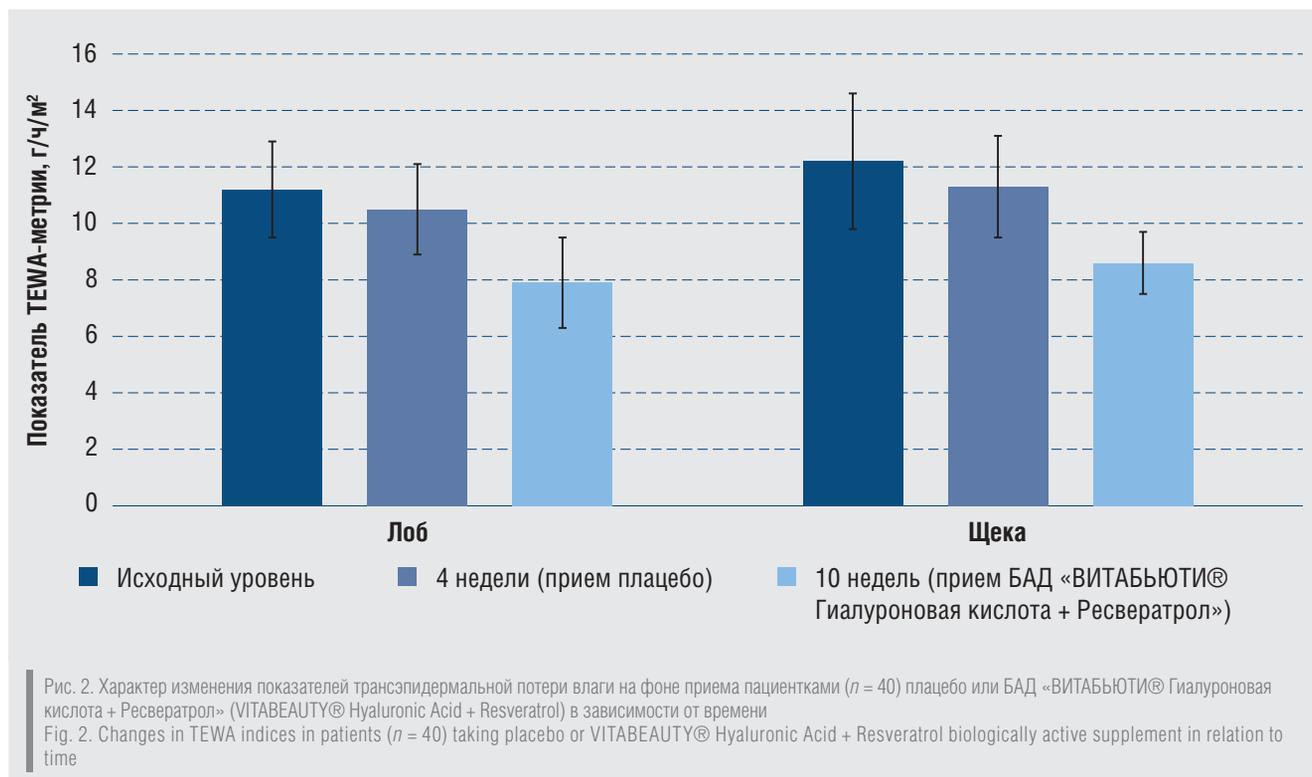
Показатель топографических изменений кожи для пациенток с глубокими морщинами в среднем составлял $52 \pm 0,63$ усл. ед., а для пациенток с более поверхностными морщинами — в среднем $45,26 \pm 2,75$ усл. ед.

В сравнении с общепринятыми показателями признаков старения в группе исследования отмечалось достоверное превышение показателей рельефности и морщинистости кожи ($p < 0,05$ для обоих параметров).

По окончании исследования пациентками была проведена субъективная оценка эффективности лечения за первые 4 недели наблюдения, а также в интервале с 4-й по 10-ю неделю лечения. Результаты представлены на рис. 5.

В ходе исследования не выявлено нежелательных явлений на фоне приема плацебо или БАД «ВИ-





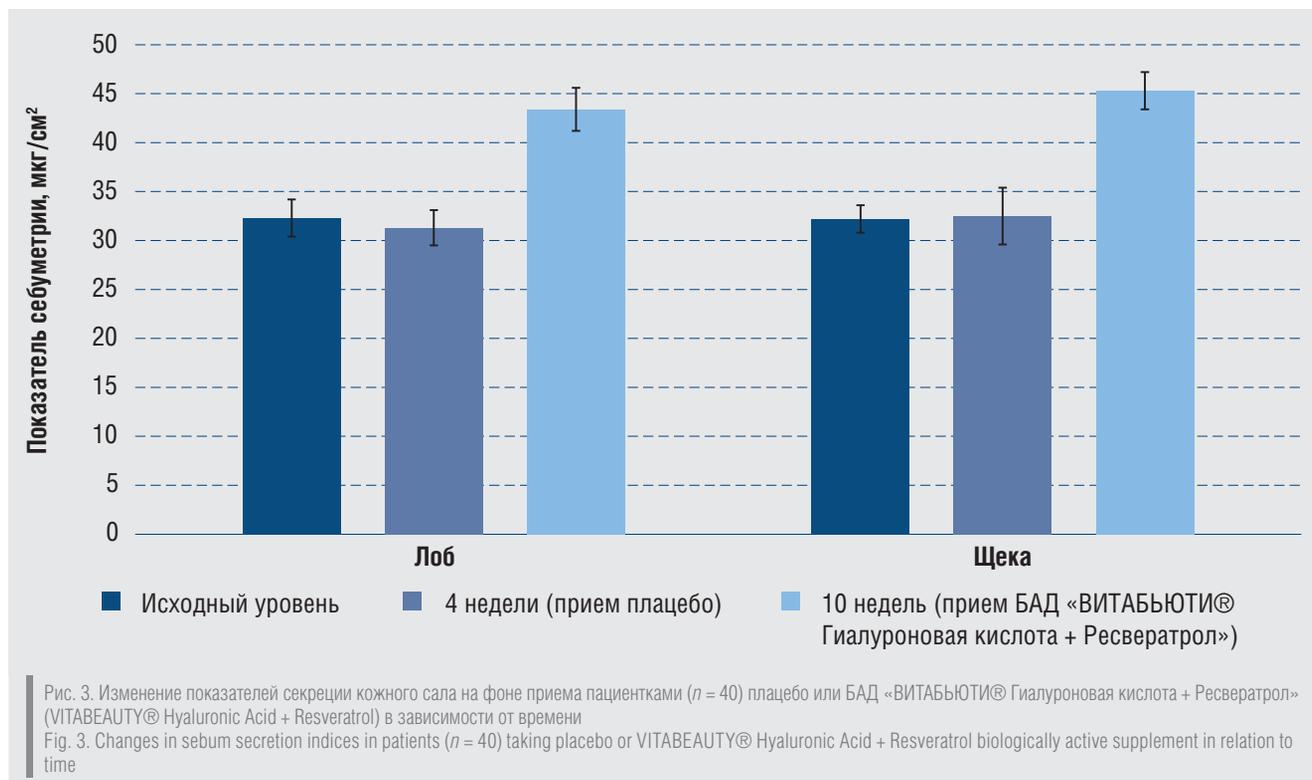
ТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol), ни одна участница не выбыла из исследования вследствие развития нежелательных явлений.

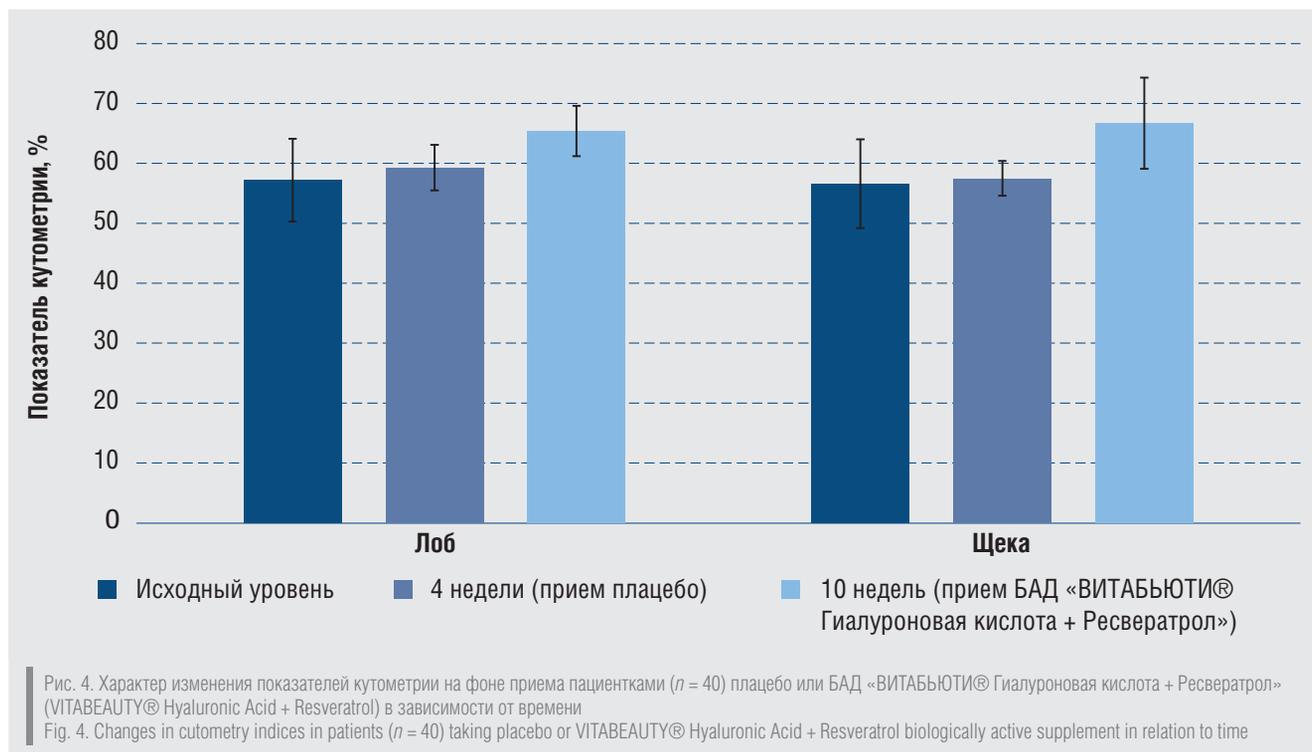
На фоне регулярного приема БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) в ходе исследования были

выявлены значимые (p < 0,05) изменения морфофункциональных параметров кожи лица.

В группе исследования отмечено достоверное увеличение показателей корнеометрии в фиксированных зонах.

Кроме того, при анализе показателей TEWA-метрии отмечено значимое снижение потери влаги по сравне-





нию с исходом и достоверное увеличение показателей функционирования сальных желез.

Несмотря на то что с возрастом происходит естественное снижение секреции кожного сала, регулярный прием БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) позволил улучшить показатели выработки себума, отвечающего за реализацию барьерной функции кожи и увлажненность эпидермиса.

Полученные данные позволяют говорить о восстановлении эпидермального барьера на фоне приема БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol).

На исходном уровне лишь у небольшой части пациенток (n = 11) отмечены нормальные для этой возрастной группы показатели кутометрии. Данный параметр статистически значимо увеличивался к концу исследования при приеме БАД.



В качестве параметров, отражающих степень увлажненности и упругости кожи, выступают глубина и ширина морщин, степень гладкости кожи. Данные показатели были зафиксированы цифровой видеокамерой в процессе микротомосъемки. В группе исследования отмечалось достоверное превышение показателей морщинистости и рельефности кожи ($p < 0,05$ для обоих параметров).

В результате проведенных исследований была выявлена неоднородность клинико-морфологических изменений кожи лица у женщин в группе исследования. На момент включения в исследование у 28 женщин в возрасте до 40 лет преобладали признаки сухости кожи (70%), 12 (30%) женщин не имели зафиксированных признаков старения, их показатели соответствовали возрастной норме.

При анализе результатов на момент окончания исследования количество пациенток с признаками сухости кожи в группе, получавшей БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol), уменьшилось практически в 4 раза — до 18% (7 женщин).

Обсуждение

В ходе проведения исследования продемонстрирован благоприятный эффект перорального приема БАД, содержащей ГК, β -каротин, биотин, витамин Е, ресвератрол и фолиевую кислоту, на морфофункциональные параметры кожи лица женщин, столкнувшихся с первыми проявлениями старения кожи лица. Результаты исследования демонстрируют улучшение показателей корнеометрии, себуметрии, кутано- и TEWA-метрии. На фоне приема БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) в течение всего периода наблюдения (10 недель) не было отмечено возникновения нежелательных побочных явлений, что позволяет характеризовать средство как относительно безопасное. К концу исследования 23/40 (56,6%) испытуемых отмечали результат применения БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая

кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) как хороший, 15/40 (38,4%) — как удовлетворительный.

Положительное влияние БАД на сложный многофакторный процесс старения кожи связано прежде всего с полимодальностью действия комплекса входящих в него компонентов, что дает возможность воздействовать на различные механизмы старения.

Однако при анализе полученных результатов стоит учитывать некоторые ограничения исследования. К ним относятся небольшая продолжительность наблюдения, составившая 10 недель, из которых пациентки принимали БАД только в течение 6 недель, а также малое число участников исследования ($n = 40$). Для подтверждения полученных результатов в дальнейшем рекомендуется проведение исследований, направленных на изучение эффективности применения БАД, содержащей комбинацию ГК, ресвератрола, биотина, β -каротина, витамина Е и фолиевой кислоты, в течение более длительного периода наблюдения и с участием большего числа испытуемых.

Заключение

Нутриентная поддержка с применением комплексов, имеющих рациональный состав, благоприятно сказывается на параметрах, характеризующих состояние кожи. Проведенное исследование с определением динамики объективных показателей продемонстрировало, что применение БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) улучшает показатели эластичности, упругости, увлажненности кожи, уменьшает количество и глубину поверхностных морщин.

Полученные результаты позволяют рекомендовать БАД «ВИТАБЬЮТИ® Гиалуроновая кислота + Ресвератрол» (VITABEAUTY® Hyaluronic Acid + Resveratrol) для применения с целью предупреждения и/или купирования начальных признаков старения кожи. ■

Литература/References

1. Moskalev A, Chernyagina E, Kudryavtseva A, Shaposhnikov M. Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches. *Aging Dis.* 2017;8(3):354–363. doi: 10.14336/AD.2016.1022
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). *World Population Prospects 2022: Summary of Results.* UN DESA/POP/2022/TR/NO.3.
3. Zhavoronkov A, Litovchenko M. Biomedical progress rates as new parameters for models of economic growth in developed countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(11):5936–5952. doi: 10.3390/ijerph10115936
4. Shin SH, Lee YH, Rho NK, Park KY. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. *Front Physiol.* 2023;14:1195272. doi: 10.3389/fphys.2023.1195272
5. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763
6. Wlaschek M, Maity P, Makrantonaki E, Scharfetter-Kochanek K. Connective tissue and fibroblast senescence in skin aging. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4S):985–992. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.010
7. Чибирова Т.Т., Мерденова Л.А. Основные патофизиологические механизмы внешнего и внутреннего старения кожи. *Современные вопросы биомедицины.* 2021;5(4(17)):241–250. [Chibirova TT, Merdenova LA. Main pathophysiological mechanisms of external and internal skin aging. *Modern Issues of Biomedicine.* 2021;5(4(17)):241–250. (In Russ.)]. doi: 10.51871/2588-0500_2021_05_04_23
8. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligiel SEG, Kang S, Fisher GJ, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol.* 2006;168(6):1861–1868. doi: 10.2353/ajpath.2006.051302
9. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol.* 2007;211(2):241–251. doi: 10.1002/path.2098
10. Bravo B, Penedo L, de Melo Carvalho R, Argenta Dal Vesco C, Calomeni M, Gapanowicz D, et al. Dermatological Changes during Menopause and HRT: What to Expect? *Cosmetics.* 2024;11(1):9. doi: 10.3390/cosmetics11010009
11. Ross SM. The Effects of an Oral Supplement (Viscoderm Pearls) on Premature Skin Aging Induced by Excessive Solar Ultraviolet Radiation. *Holist Nurs Pract.* 2016;30(4):236–240. doi: 10.1097/HNP.000000000000156

12. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin. *Inflamm Res*. 2022;71(7–8):817–831. doi: 10.1007/s00011-022-01598-8
13. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. *J Dermatol Sci*. 2010;58(2):85–90. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.03.00
14. Wölflle U, Bauer G, Meinke MC, Lademann J, Schempp CM. Reactive molecule species and antioxidative mechanisms in normal skin and skin aging. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(6):316–332. doi: 10.1159/000360092
15. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1462–1470. doi: 10.1001/archderm.138.11.1462
16. Мезенцев Ю.А., Осипова О.А. Обзор современной информации о влиянии оксидативного стресса на преждевременное старение. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;5:249–269. [Mezentsev YA, Osipova OA. Review of current information impact of oxidative stress on premature aging. Current problems of health care and medical statistics. 2022;5:249–269. (In Russ.)] doi: 10.24412/2312-2935-2022-5-249-269
17. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018;27(5):729–738. doi: 10.1177/0963689717725755
18. Walker K, Basehore BM, Goyal A, Zito PM. Hyaluronic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
19. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol*. 2018;120(Pt B):1682–1695. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188
20. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol*. 2004;83(7):317–325. doi: 10.1078/0171-9335-00392
21. Michelotti A, Cestone E, De Ponti I, Pisati M, Sparta E, Tursi F. Oral intake of a new full-spectrum hyaluronan improves skin profilometry and ageing: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Dermatol*. 2021;31(6):798–805. doi: 10.1684/ejd.2021.4176
22. Göllner I, Voss W, von Hehn U, Kammerer S. Ingestion of an Oral Hyaluronan Solution Improves Skin Hydration, Wrinkle Reduction, Elasticity, and Skin Roughness: Results of a Clinical Study. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22(4):816–823. doi: 10.1177/2156587217743640
23. Кинаш М.И., Боярчук О.Р. Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования. Вопросы питания. 2020;89(3):22–32. [Kinash MI, Boyarchuk OR. Zhirorastvorimye vitaminy i immunodeficitnyye sostoyaniya: mekhanizmy vliyaniya i vozmozhnosti ispol'zovaniya. Voprosy pitaniya. 2020;89(3):22–32. (In Russ.)] doi: 10.24411/0042-8833-2020-10026
24. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023;97(10):2499–2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9
25. Wu S, Gao J, Dinh QT, Chen C, Fimmel S. IL-8 production and AP-1 transactivation induced by UVA in human keratinocytes: roles of D-alpha-tocopherol. *Mol Immunol*. 2008;45(8):2288–2296. doi: 10.1016/j.molimm.2007.11.019
26. Ratz-Lyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(2):84–90. doi: 10.1080/14764172.2018.1469767
27. Farhan M, Rizvi A. The Pharmacological Properties of Red Grape Polyphenol Resveratrol: Clinical Trials and Obstacles in Drug Development. *Nutrients*. 2023;15(20):4486. doi: 10.3390/nu15204486
28. Cui B, Wang Y, Jin J, Yang Z, Guo R, Li X, et al. Resveratrol Treats UVB-Induced Photoaging by Anti-MMP Expression, through Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antiapoptotic Properties, and Treats Photoaging by Upregulating VEGF-B Expression. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:6037303. doi: 10.1155/2022/6037303
29. Hecker A, Schellnegger M, Hofmann E, Luze H, Nischwitz SP, Kamolz LP, et al. The impact of resveratrol on skin wound healing, scarring, and aging. *Int Wound J*. 2022;19(1):9–28. doi: 10.1111/iwj.13601
30. Kim J, Oh J, Averilla JN, Kim HJ, Kim JS, Kim JS. Grape Peel Extract and Resveratrol Inhibit Wrinkle Formation in Mice Model Through Activation of Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *J Food Sci*. 2019;84(6):1600–1608. doi: 10.1111/1750-3841.14643
31. Mostafa DK, Omar SI, Abdellatif AA, Sorour OA, Nayel OA, Abod Al Obaidi MR. Differential Modulation of Autophagy Contributes to the Protective Effects of Resveratrol and Co-Enzyme Q10 in Photoaged Mice. *Curr Mol Pharmacol*. 2021;14(3):458–468. doi: 10.2174/1874467213666200730114547
32. Cao C, Lu S, Kivlin R, Wallin B, Card E, Bagdasarian A, et al. SIRT1 confers protection against UVB- and H₂O₂-induced cell death via modulation of p53 and JNK in cultured skin keratinocytes. *J Cell Mol Med*. 2009;13(9B):3632–3643. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00453.x
33. Newton RA, Cook AL, Roberts DW, Leonard JH, Sturm RA. Post-transcriptional regulation of melanin biosynthetic enzymes by cAMP and resveratrol in human melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2007;127(9):2216–2227. doi: 10.1038/sj.jid.5700840
34. Шиманская И.Г., Крук Н.И., Хартоник А.А., Некрашевич Е.А. Возможности применения препаратов фолиевой кислоты в дерматологической практике. Медицинские новости. 2019;3:36–39. [Shimanskaya IG, Kruk NI, Hartonik AA, Nekrashevich EA. Vozmozhnosti primeneniya preparatov folievoj kisloty v dermatologicheskoy praktike. Medicinskie novosti. 2019;3:36–39. (In Russ.)].
35. Knott A, Koop U, Mielke H, Reuschlein K, Peters N, Muhr GM, et al. A novel treatment option for photoaged skin. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(1):15–22. doi: 10.1111/j.1473-2165.2008.00356.x
36. Fischer F, Achterberg V, März A, Puschmann S, Rahn CD, Lutz V, et al. Folic acid and creatine improve the firmness of human skin in vivo. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(1):15–23. doi: 10.1111/j.1473-2165.2010.00543.x
37. Said HM. Cell and molecular aspects of human intestinal biotin absorption. *J Nutr*. 2009;139(1):158–162. doi: 10.3945/jn.108.092023
38. Zemleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. *Biofactors*. 2009;35(1):36–46. doi: 10.1002/biof.8
39. Aksac SE, Bilgili SG, Yavuz GO, Yavuz IH, Aksac M, Karadag AS. Evaluation of biophysical skin parameters and hair changes in patients with acne vulgaris treated with isotretinoin, and the effect of biotin use on these parameters. *Int J Dermatol*. 2021;60(8):980–985. doi: 10.1111/ijd.15485
40. Bogacz-Radomska LU, Harasym J. β -Carotene — properties and production methods. *Food Quality and Safety*. 2018;2(2):69–74. doi: 10.1093/fqsafe/fyy004
41. Michalak M. Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):585. doi: 10.3390/ijms23020585
42. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in human. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(3):795–798. doi: 10.1093/ajcn/71.3.795
43. Heinrich U, Gärtner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H, Tronnier H, et al. Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. *J Nutr*. 2003;133(1):98–101. doi: 10.1093/jn/133.1.98
44. Korać RR, Khambholja KM. Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. *Pharmacogn Rev*. 2011;5(10):164–173. doi: 10.4103/0973-7847.91114
45. Stahl W, Sies H. Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1740(2):101–107. doi: 10.1016/j.bbdis.2004.12.006

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Разработка дизайна исследования, поисково-аналитическая работа, обследование пациентов, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи — Е.В. Ших, О.В. Жукова; поисково-аналитическая работа, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи — М.С. Константинова; обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи, финальное редактирование рукописи — А.С. Колядко. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' participation: the authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Study design, search and analytical work, examination of patients, processing and discussion of the results of the study, manuscript writing — Eugenia V. Shikch, Olga V. Zhukova; search and analytical work, discussion of the results of the study, manuscript writing — Maria S. Konstantinova; processing and discussion of the results of the study, manuscript writing, editing — Anastasiia S. Koliadko. The authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria.

Информация об авторах

***Ших Евгения Валерьевна** — д.м.н., профессор; Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; eLibrary SPIN: 2397-8414; e-mail: chih@mail.ru

Жукова Ольга Вадимовна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>; e-mail: zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

Константинова Мария Сергеевна — ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0223-4084>; e-mail: marykonst@icloud.com

Колядко Анастасия Сергеевна — медицинский советник; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7530-253X>; e-mail: kas1@vtf.ru

Information about the authors

***Eugenia V. Shikch** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; 8 bldg. 2 Trubetskaya street, 119048 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; eLibrary SPIN: 2397-8414; e-mail: chih@mail.ru

Olga V. Zhukova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0994-2833>; e-mail: zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru

Maria S. Konstantinova — ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0223-4084>; e-mail: marykonst@icloud.com

Anastasiia S. Koliadko — Medical Advisor; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7530-253X>; e-mail: kas1@vtf.ru

Статья поступила в редакцию: 27.02.2024

Принята к публикации: 21.09.2024

Опубликована онлайн: 08.10.2024

Submitted: 27.02.2024

Accepted: 21.09.2024

Published online: 08.10.2024

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16810>

Метод дерматоскопии при диагностике грибовидного микоза

© Артамонова О.Г.*, Карамова А.Э., Гирько Е.В.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, Москва, Россия

Грибовидный микоз — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. Его доля составляет 60,6% общего числа всех случаев первичных Т-клеточных лимфом кожи. Диагностика грибовидного микоза остается актуальной проблемой в дерматологии: средний срок установления диагноза с момента дебюта заболевания составляет 5 лет. Трудность дифференциальной диагностики с рядом хронических воспалительных дерматозов обусловлена схожестью их клинической картины, особенно на ранних стадиях развития грибовидного микоза. Поиск новых методов, направленных на раннюю диагностику Т-клеточной лимфомы кожи, является одной из важнейших задач дерматоонкологии. В современной литературе опубликован ряд исследований, направленных на оценку возможностей дерматоскопии как дополнительного метода диагностики грибовидного микоза на ранних стадиях. Выявлены характерные дерматоскопические признаки заболевания, такие как мелкие короткие линейные сосуды, сосудистые структуры по типу сперматозоидов и оранжево-желтоватые пятна. Описание дерматоскопической картины грибовидного микоза может значительно упростить дифференциальную диагностику с хроническими дерматозами, помочь своевременному установлению диагноза и определению дальнейшей тактики ведения пациентов, увеличивая продолжительность жизни и ее качество. В статье приводится обзор наиболее актуальной информации о дерматоскопии как методе диагностики грибовидного микоза.

Ключевые слова: грибовидный микоз; Т-клеточная лимфома; дерматоскопия; диагностика; онкология

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00003-24-02 «Разработка медицинского изделия — цифрового дерматоскопа для диагностики заболеваний кожи, в том числе новообразований» на 2024–2026 гг.

Для цитирования: Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Гирько Е.В. Метод дерматоскопии при диагностике грибовидного микоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):52–60.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16810>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16810>

Dermoscopy in the diagnosis of mycosis fungoides

© Olga G. Artamonova*, Arfenya E. Karamova, Ekaterina V. Girko

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Mycosis fungoides is a primary epidermotropic T-cell lymphoma of the skin, characterized by the proliferation of small and medium-sized T-lymphocytes with cerebriform nuclei. Mycosis fungoides accounts for 60.6% of the total number of all cases of primary T-cell lymphomas of the skin. Diagnosis of mycosis fungoides remains a big challenge in dermatology: the average time for diagnosis from the onset of the disease is 5 years. The difficulty of differential diagnosis with chronic inflammatory dermatosis is due to the similarity of their clinical characteristics, especially in the early stages of the mycosis fungoides. The search for new methods aimed at early diagnosis of skin T-cell lymphoma is one of the most important tasks in dermatooncology. A number of modern studies aimed at assessing the capabilities of dermoscopy as an additional method for diagnosing mycosis fungoides. Specific dermoscopic pattern of mycosis fungoides were identified: fine short linear vessels, orange-yellowish patchy areas and vascular structure resembling spermatozoa. Description of this dermoscopic pattern can influence the accuracy of diagnosis and timeliness of diagnosis, the prescription of effective methods of therapy in the early stages of the disease, improving the quality and increasing the life expectancy of patients. The article provides an overview of the most up-to-date information on the dermoscopic pattern of mycosis fungoides.

Keywords: mycosis fungoides; T-cell lymphoma; dermoscopy; diagnostics; oncology

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

Funding source: the manuscript was prepared and published as part of the fulfillment of the state task of the Federal State Budgetary institution "GNCDC" of the Ministry of Health of the Russian Federation "Development of a medical product — a digital dermoscope for diagnosing skin diseases, including neoplasms" for 2024–2026.

For citation: Artamonova OG, Karamova AE, Girko EV. Dermoscopy in the diagnosis of mycosis fungoides. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(5):52–60. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16810>



Введение

Грибовидный микоз — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с cerebriformными ядрами [1]. Его доля составляет 60,6% общего числа всех случаев первичных Т-клеточных лимфом кожи [2]. Заболеваемость грибовидным микозом варьирует от 0,3 до 1,02 случая на 100 тыс. человек в год [3]. Распространенность заболевания в Российской Федерации составляет от 0,02 до 1,73 на 100 тыс. населения [4].

Классический вариант течения грибовидного микоза представлен поэтапной эволюцией пятен, бляшек и узлов с медленным прогрессированием в течение нескольких лет, иногда десятилетий [1, 5]. Ключевое значение в диагностике заболевания на ранних стадиях играют кожные проявления [1, 6]. Согласно рекомендациям международных обществ ISLE–EORTC (the International Society for Cutaneous Lymphomas и the European Organization of Research and Treatment of Cancer), к ранним стадиям грибовидного микоза относят IA, IB и IIA [1]. Для стадии IA характерно появление пятен, папул и/или бляшек, занимающих менее 10% площади кожного покрова. При стадии IB патологические элементы в виде пятен, папул и/или бляшек поражают более 10% площади кожного покрова. Для стадии IIA наличие пятен, папул и бляшек сопровождается увеличением периферических лимфатических узлов [1, 6].

Диагностика грибовидного микоза остается актуальной проблемой дерматологии: средний срок установления диагноза с момента дебюта заболевания составляет 5 лет [7]. Трудность диагностики обусловлена схожестью клинической картины грибовидного микоза и ряда воспалительных кожных заболеваний [8–11]. Особую сложность представляет собой дифференциальная диагностика ранних стадий грибовидного микоза и псориаза, связанная с единообразием клинических, иммунологических и гистологических характеристик [11].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), одобренных Научно-практическим советом Минздрава России, диагностика грибовидного микоза базируется на оценке клинической картины заболевания и патологоанатомическом исследовании биопсийного материала кожи, в том числе с применением иммуногистохимических методов [1]. Однако при гистологическом исследовании доля ложноположительных и ложноотрицательных результатов может достигать 40% [12].

Поиск новых эффективных методов, направленных на раннюю диагностику грибовидного микоза, является одной из важнейших задач дерматоонкологии. В современной литературе опубликован ряд исследований, направленных на оценку возможностей дерматоскопии в качестве дополнительного метода диагностики грибовидного микоза на ранних стадиях.

Роль дерматоскопии в исследовании дерматозов

Дерматоскопия — это неинвазивный метод, позволяющий визуализировать внутрикожные морфологические структуры, расположенные в эпидермисе и сосочковом слое дермы, с увеличением минимум в 10–50 раз при помощи портативного устройства (дерматоскопа) [13].

Термин «дерматоскопия» был введен в 1920 г. J. Saphier [14]. Ученый первым представил подробное описание поверхностной микроскопии кожи, выполненной с помощью бинокулярного микродерматоскопа с боковым освещением. Им же впервые были описаны глобулы в структуре меланоцитарных невусов [14].

Дальнейшее совершенствование метода привело к созданию в 1987 г. первого дифференциально-диагностического алгоритма дерматоскопических признаков доброкачественных и злокачественных опухолей кожи [15].

Использование цифровых компьютерных технологий позволило значительно усовершенствовать возможности дерматоскопии, что привело к широкому внедрению метода в практическое здравоохранение по всему миру. В настоящее время дерматоскопия — рутинный метод в практике врача-дерматолога для диагностики новообразований кожи [16, 17].

Однако возможности визуализации и оценки сосудистых структур, размера и цвета чешуек, цветовых вариаций структур кожи, изменений волосяных фолликулов и выводных протоков желез привели к тому, что метод дерматоскопии стал применяться для дифференциальной диагностики не только новообразований, но и воспалительных заболеваний кожи. Ряд недавних исследований показал ценность дерматоскопии в качестве неинвазивной диагностики заболеваний кожи головы и волос (трихоскопия) [18], аномалии ногтей и ногтевых валиков (онихоскопия) [19], кожных инфекций и инвазий (энтомодерматоскопия) [20] и воспалительных дерматозов [21].

В 2012 г. А. Lallas и соавт. предложили алгоритм для интерпретации дерматоскопической картины воспалительных заболеваний кожи [22]:

- морфологическая оценка сосудистых структур;
- оценка распределения сосудистых структур в пределах высыпаний;
- оценка цвета определяемых структур;
- оценка сохранности волосяных фолликулов.

Этот алгоритм лег в основу изучения дерматоскопической картины у больных грибовидным микозом.

Дерматоскопия при грибовидном микозе

В качестве основных патогномоничных дерматоскопических признаков классического типа грибовидного микоза в литературе описаны: мелкие короткие линейные сосуды, сосудистые структуры по типу сперматозоидов (характерный сосудистый рисунок, состоящий из пунктирного и короткого изогнутого линейного сосуда — форма сперматозоида) и оранжево-желтоватые пятна (рис. 1) [23–30].

Одними из первых особенности дерматоскопической картины при ранних стадиях грибовидного микоза описали А. Lallas и соавт. (2013) [23]. В ретроспективное исследование были включены 32 больных с классическим вариантом течения грибовидного микоза на ранних стадиях и 35 больных хроническим дерматитом. Во всех случаях диагноз был подтвержден гистологически и иммуногистохимически. Авторами оценивался ряд дерматоскопических признаков: пунктирные сосуды, мелкие короткие линейные сосуды, сосудистые структуры по типу сперматозоидов, оранжево-желтоватые пятна, белые и желтые чешуйки. По результатам исследования в качестве высокоспецифичных для диагностики грибовидного микоза дерматоскопических

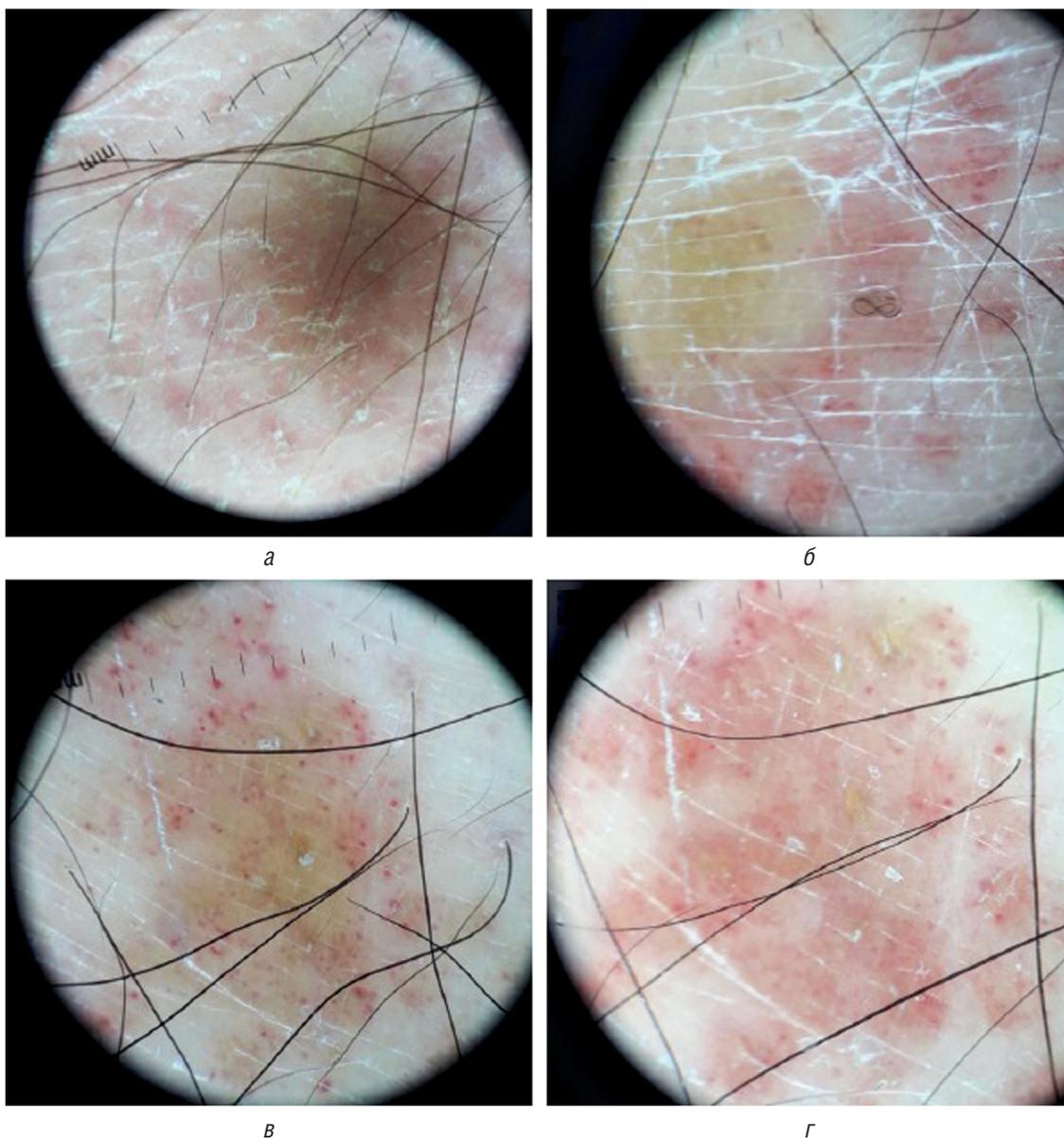


Рис. 1. Оранжево-желтоватые пятна (а–в), мелкие линейные и пунктирные сосуды (в, г), полигональные, тонкие, перифолликулярные белые чешуйки (а–г), багровые точки (в, г), сосудистые структуры по типу сперматозоидов (в)

Примечание. Переведено на русский язык и адаптировано из источника [24]. Статья находится под лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Fig. 1. Orange-yellow patches (a–в), fine, short and linear vessels (в, г), geometric, fine, linear and scattered perifollicular white scales (a–г), purpuric dots (в, г) and spermatozoa-like structures (в)

Note. Translated into Russian and adapted from the source [24]. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

признаков были отмечены: мелкие короткие линейные сосуды (чувствительность — 93,7%; специфичность — 97,1%; $p < 0,001$), оранжево-желтоватые пятна (чувствительность — 90,6%; специфичность — 99,7%; $p < 0,001$), сосудистые структуры в виде сперматозоидов (чувствительность — 50,0%; специфичность — 99,7%; $p < 0,001$). У больных хроническим дерматитом чаще регистрировались белые (65,7% случаев) и желтые (57,1%) чешуйки ($p < 0,001$) и точечные сосуды (85,7%; $p < 0,025$).

М.К. Ozturk и соавт. (2019) опубликовали данные проспективного исследования, направленного на оценку дерматоскопической картины у больных грибовидным микозом стадии IIA ($n = 17$) в сравнении с больными псориазом обыкновенным ($n = 17$) [24]. У пациентов

с грибовидным микозом статистически значимо чаще регистрировались: оранжево-желтоватые пятна (88,2%; $p < 0,00001$), мелкие короткие линейные сосуды (82,3%; $p = 0,00003$), полигональные белые чешуйки (70,5%), перифолликулярные белые чешуйки (47%) и белые пятна (35,2%), $p = 0,0001$. В то же время у больных псориазом обыкновенным чаще наблюдались: точечные сосуды (94,1%; $p = 0,0001$), диффузные белые чешуйки (88,2%; $p < 0,00001$), шаровидные сосуды (70,5%; $p = 0,0001$). Несмотря на то что у больных грибовидным микозом часто визуализировались сосудистые структуры в виде сперматозоидов ($p = 0,07$) и Y-образные ветвящиеся сосуды ($p = 0,07$), их частота оказалась статистически незначимой [24].

В работе С. Ху и соавт. (2019) описаны особенности дерматоскопической картины ранних стадий грибовидного микоза в китайской популяции [25]. Проведено ретроспективное исследование, включавшее 101 пациента, из которых у 31 установлен диагноз грибовидного микоза, у 34 — псориаз обыкновенный, у 36 — хронический дерматит. Всем пациентам проведены дерматоскопическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Дерматоскопическая картина классического варианта грибовидного микоза в большинстве случаев была представлена неравномерно расположенными линейными сосудами (чувствительность — 90,3%; специфичность — 92,9%; $p < 0,001$) и сосудистыми структурами в виде сперматозоидов (чувствительность — 74,2%; специфичность — 100%; $p < 0,001$), а также оранжево-желтоватыми пятнами (чувствительность — 90,3%; специфичность — 91,4%; $p < 0,001$). Почти у всех больных псориазом обыкновенным и хроническим дерматитом наблюдались точечные сосуды — в 97,1 и 97,2% случаев соответственно. Однако распределение этих сосудов при хроническом дерматите чаще было хаотичным, а в качестве дополнительных дерматоскопических признаков регистрировались желтые чешуйки (63,9%; $p < 0,001$) и фоновая эритема темно-красного цвета (66,7%; $p < 0,001$). У больных псориазом обыкновенным точечные сосуды располагались равномерно, сопровождаясь белыми чешуйками (79,6%; $p < 0,001$) и фоновой эритемой светлого-красного цвета (70,6%; $p < 0,001$).

В 2018 г. были опубликованы результаты проспективного исследования, включавшего в себя 15 больных с лимфомой кожи: 7 пациентов с диагнозом грибовидного микоза, 5 — фолликулотропный вариант грибовидного микоза, 2 — кожная В-клеточная лимфома, 1 — лимфоматоидный папулез [26]. У 7 больных с грибовидным микозом (стадии IA–IB) с помощью дерматоскопии выявлены белые бесструктурные области ячеистого и трабекулярного строения. Мелкие короткие линейные сосуды и сосудистые структуры в виде сперматозоидов наблюдались у 5 (71%) больных.

S. Soliman и соавт. (2023) представили данные перекрестного исследования, включавшего в себя 88 пациентов: у 48 (54,6%) больных диагностирован классический вариант грибовидного микоза (стадии IA, IB, IIA), у 20 (22,8%) — гипопигментный грибовидный микоз, у 8 (9,1%) — пойкилодермический, у 4 (4,5%) — фолликулотропный, у 4 (4,5%) — эритродермический и у 4 (4,5%) — гиперпигментный грибовидный микоз [27]. Дерматоскопическая картина пациентов характеризовалась неоднородной фоновой эритемой от розового до ярко-розового цвета, оранжево-желтоватыми пятнами, белыми чешуйками и мелкими короткими линейными сосудами с некоторыми вариациями в зависимости от клинического варианта грибовидного микоза.

В работе D. Erdil и соавт. (2024) в рамках проспективного исследования проведено сравнение дерматоскопической картины грибовидного микоза и парапсориаза [28]. Обследовано 59 больных: 28 пациентов с установленным диагнозом грибовидного микоза и 31 пациент с диагнозом мелкобляшечного парапсориаза. Короткие линейные сосуды, линейно-изогнутые сосуды, ветвящиеся линейные сосуды и оранжево-желтоватые пятна статистически значимо чаще встречались у пациентов с грибовидным микозом ($p < 0,05$). Так,

оранжево-желтоватые пятна регистрировались у 82,1% больных грибовидным микозом и только у 48,4% больных парапсориазом. Короткие линейные сосуды наблюдались у 85,7% больных грибовидным микозом, причем у 39,2% из этих сосудов покрывали более 50% площади поражения ($p = 0,001$). Линейно-изогнутые сосуды были обнаружены в 53,5 и 19,3% случаев грибовидного микоза и парапсориаза соответственно ($p = 0,006$). Ветвящиеся линейные сосуды обнаруживались в 39,2% случаев грибовидного микоза, редко покрывая более 50% площади патологического элемента (7,1%). При парапсориазе ветвящиеся линейные сосуды были обнаружены только в 12,9% случаев, покрывая более 50% площади очага поражения лишь в 3,2% этих случаев ($p = 0,040$).

Особый интерес представляет работа M. Bosseila и соавт. (2015) [29]. Авторы проводили оценку ангиогенеза на ранних стадиях грибовидного микоза, дополнительно определяя сосудистые структуры с помощью метода дерматоскопии. В исследование были включены 25 пациентов с грибовидным микозом, из них 16 больных с классическим вариантом грибовидного микоза, 7 — с гипопигментным вариантом грибовидного микоза, 2 — с пойкилодермическим вариантом грибовидного микоза. Контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n = 20$). Результаты исследования показали, что мелкие короткие линейные сосуды являются наиболее часто встречающимися дерматоскопическими признаками при грибовидном микозе, что связано с усилением неоангиогенеза на ранних стадиях заболевания.

В работе S. Bilgic и соавт. (2020) с целью дифференциальной диагностики описаны дерматоскопические признаки ряда воспалительных дерматозов [30]. В исследование было включено 150 больных, из них 50 с диагнозом псориаза обыкновенного, 30 — красный плоский лишай, 30 — розовый лишай Жибера, 20 — монетовидная экзема, 20 — грибовидный микоз. При оценке фоновой эритемы, светлый и темно-красный цвета визуализировались при грибовидном микозе, псориазе, красном плоском лишае и монетовидной экземе. Для розового лишая Жибера определялись желтый и желто-оранжевый цвета. Статистически значимая разница выявлена между розовым лишаем Жибера и псориазом, а также розовым лишаем Жибера и монетовидной экземой ($p < 0,001$). При оценке сосудистых структур у больных грибовидным микозом и красным плоским лишаем наблюдались короткие линейные сосуды ($p < 0,001$), при псориазе, розовом лишае Жибера и монетовидной экземе — точечные сосуды ($p < 0,001$). Кроме того, при псориазе было отмечено равномерное расположение сосудов, периферическое — при красном плоском лишае и хаотичное — при грибовидном микозе, розовом лишае Жибера и монетовидной экземе ($p < 0,001$). Разделение пациентов с грибовидным микозом на две возрастные группы (18–45 лет и > 45 лет) показало, что хаотичное расположение сосудов статистически значимо чаще встречалось в возрастной группе 18–45 лет ($p < 0,001$). Сосудистые структуры в виде сперматозоидов были описаны у 4 пациентов с грибовидным микозом (20%). Таких структур больше не наблюдалось ни в одной другой группе среди исследуемых дерматозов.

M. Nakamura и соавт. (2021) описали особенности дерматоскопической картины грибовидного микоза в зависимости от цвета кожи больного [31]. Исследование

носило ретроспективный характер и включало в себя анализ дерматоскопических изображений 11 больных грибвидным микозом (фототип кожи по Фицпатрику IV–VI). Классический вариант грибвидного микоза был установлен у 4 пациентов, гипопигментный вариант грибвидного микоза — у 4, фолликулотропный грибвидный микоз — у 1, веррукозный грибвидный микоз — у 2. Дерматоскопическая картина классического варианта грибвидного микоза характеризовалась пигментной псевдосетью, представленной глобулами и точками серого, темно-коричневого или черного цветов, геометрическими белыми линиями. Фоновую эритему бледно-розового цвета пересекали толстые линии черного цвета, бесструктурные области прерывались выводными протоками эккринных желез и розеткообразными структурами.

В ряде работ описаны особенности дерматоскопической картины не только классического, но и иных редких вариантов грибвидного микоза, таких как эритродермический, пойкилодермический, фолликулотропный, синринготропный, гипопигментный и веррукозный [26, 27, 30–40].

Эритродермический вариант течения грибвидного микоза клинически представляет собой распространенную эритему, поражающую до 80% площади кожного покрова и не соответствующую диагностическим критериям синдрома Сезари [32]. Дерматоскопически характеризуется линейными и/или линейно-изогнутыми сосудами, белыми чешуйками и бесструктурными очагами оранжевого цвета [33].

Для пойкилодермического варианта грибвидного микоза характерна пятнистая пигментация, сопровождающаяся телеангиэктазиями и атрофией кожи [1, 34]. В работе E. Errichetti и соавт. (2022) дерматоскопические признаки этого варианта грибвидного микоза представлены в виде очаговых бесструктурных участков белого и коричневого цвета, белых чешуек и коричневых сетчатых линий [33]. В работе P. Sinha и соавт. (2020) в качестве дерматоскопических признаков отмечены: ретикулярный пигментный рисунок коричневого цвета на фоне эритемы беловато-розового цвета и линейные, ветвящиеся сосуды [34]. M. Bosseila и соавт. (2015) также описали очаговую гиперпигментацию светло-коричневого цвета при пойкилодермическом варианте течения грибвидного микоза [28]. Z. Apalla и соавт. (2020) опубликовали подробное описание дерматоскопической картины больного с подтвержденным диагнозом пойкилодермического варианта грибвидного микоза: линейные ветвящиеся сосуды, участки фоновой эритемы бледного розовато-коричневого цвета, единичные мелкие белые чешуйки [35].

Фолликулотропный вариант грибвидного микоза характеризуется преимущественным поражением головы и шеи, клинически проявляясь сгруппированными фолликулярными папулами, пятнами, ассоциированными с фолликулами, плотными бляшками или опухолями [1]. В качестве основных дерматоскопических признаков этого варианта грибвидного микоза описаны расширенные фолликулы и фолликулярные пробки [32]. G. Ghahramani и соавт. (2018) описали дерматоскопические признаки фолликулотропного варианта грибвидного микоза у 5 больных [26]. В 60% случаев у этой группы пациентов регистрировались белые бесструктурные участки, фолликулоцентрические эрозии, окруженные точечными (40%) и тонкими линейными (40%) сосуда-

ми, потеря терминальных волосяных фолликулов и комедоподобные отверстия (60%). У больных с IV–VI фототипом кожи по Фицпатрику также визуализировались фолликулярные пробки, перифолликулярные чешуйки и перифолликулярный венчик гиперпигментации фиолетового оттенка [31]. S. Geller и соавт. (2019) опубликовали данные дерматоскопической картины 4 пациентов: оранжево-розовые перифолликулярные глобулы с чешуйками по периферии и обломанными волосками в центре, а также короткие тонкие сосуды и перифолликулярные чешуйки на желтоватом фоне, окружающие фолликулярные пробки [36]. Кроме того, ряд авторов подчеркивает, что расширение фолликулярных отверстий, вызванное неопластической Т-клеточной инфильтрацией волосяных фолликулов с его частичным разрушением, является специфическим дерматоскопическим признаком фолликулотропного варианта грибвидного микоза, отсутствующим при других фолликулярных дерматозах [37]. Особый интерес представляет работа R.J. Tončić и соавт. (2018), описавших такой дерматоскопический признак, как акцентуация фолликула (венчик белого цвета вокруг волосяного фолликула) [38]. Авторы подчеркнули важность этого признака как возможного раннего маркера развития фолликулотропного варианта грибвидного микоза. Обнаружение у больного акцентуации фолликула даст возможность скорректировать выбор места для получения биологического материала (проведения кожной биопсии) и спрогнозировать результаты гистологического исследования. Это позволит сформировать группу больных с высоким риском развития фолликулотропного варианта грибвидного микоза. Это особенно актуально, так как такой вариант грибвидного микоза гораздо хуже отвечает на фототерапию [38].

В 2020 г. R.J. Tončić и соавт. описали особенности дерматоскопической картины у 2 больных с установленным диагнозом синринготропного грибвидного микоза [39]. Это один из самых редких вариантов грибвидного микоза, сопровождающийся выраженным поражением эккринных структур [1, 39]. Дерматоскопическая картина синринготропного варианта грибвидного микоза во многом напоминает фолликулотропный вариант: облитерация фолликулов, фолликулярные пробки, потеря терминальных фолликулов, комедоподобные отверстия и бесструктурные участки правильной формы. Однако авторы впервые описали голубоватые структуры с нерезкими границами, наблюдаемые у одного из пациентов. Вероятнее всего, это было связано с преимущественным поражением эккринных желез у одного из больных [39]. Следует отметить, что такой голубоватый цвет обычно наблюдается при других эккринных типах опухолей (например, эккринной гидроцистоме) [40].

Гипопигментный вариант грибвидного микоза часто диагностируется у людей с темной кожей. Клинически проявляется гипопигментированными пятнами на коже туловища и конечностей [1]. У больных с IV–VI фототипом кожи по Фицпатрику при дерматоскопии наблюдаются неоднородные, бесструктурные участки беловато-розового цвета, сопровождающиеся потерей пигментной сети [31].

Дерматоскопическая картина при веррукозном грибвидном микозе у больных с IV–VI фототипом кожи по Фицпатрику представлена крупными разноцветными бесструктурными участками с желтовато-серыми гребнями и комедоподобными отверстиями [31].

Заключение

На долю грибовидного микоза приходится 60,6% общего числа всех случаев первичных Т-клеточных лимфом кожи. Дифференциальная диагностика Т-клеточных лимфом и хронических дерматозов, особенно на ранних стадиях, может вызывать значительные трудности, приводя к задержке в назначении эффективных методов терапии больным грибовидным микозом и в конечном итоге снижению качества жизни и росту уровня смертности больных.

Поиск новых эффективных методов для ранней диагностики грибовидного микоза остается актуальной проблемой современного здравоохранения. Дерматоскопия — это уникальный неинвазивный метод, позволяющий визуализировать внутрикожные морфологические структуры, расположенные в эпидермисе и сосочковом слое дермы. Выявление патогномичных дерматоскопических признаков грибовидного микоза может значительно упростить дифференциальную диагностику с хроническими дерматозами, помочь своевременному установлению диагноза и определению дальнейшей тактики ведения пациентов.

Большинство из включенных в обзор проведенных исследований, направленных на изучение дерматоскопической картины грибовидного микоза, носили ретроспективный дизайн и включали небольшие группы па-

циентов, что обусловлено орфанностью заболевания. Вместе с тем, несмотря на имеющееся гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение диагноза Т-клеточной лимфомы, нельзя исключить возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Кроме того, не представлены работы с долгосрочным наблюдением за пациентами. Авторы проведенных исследований описывают сходные дерматоскопические признаки классического варианта грибовидного микоза: мелкие короткие линейные сосуды, сосудистые структуры по типу сперматозоидов и оранжево-желтоватые пятна, а также полигональные белые чешуйки.

В настоящее время требуется большее число проспективных исследований с долгосрочным наблюдением, направленных на анализ ценности описанных дерматоскопических критериев грибовидного микоза.

Следует помнить, что дерматоскопические признаки — лишь дополнительный метод диагностики грибовидного микоза. Они обязательно должны трактоваться комплексно, с учетом динамики клинической картины и морфологических изменений в гистологических исследованиях. Однако знание этих дерматоскопических признаков может обеспечить точность диагностики, а в ряде случаев отражать патоморфологические изменения, наблюдаемые при других вариантах грибовидного микоза, отличных от классического. ■

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Грибовидный микоз / Одобрен Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2023. [Klinicheskiye rekomendatsii. Mycosis Fungoides / Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2023] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_2 (accessed: 11.07.2024).
2. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдавшихся в ГНЦ в течение 10 лет. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2011;4(3):201–212. [Vinogradova YuE, Zingerman BV. Nosological forms and survival of patients with t and nk-cell lymphoid neoplasms observed in hsc during 10 years. Clinical oncohematology. 2011;4(3):201–212. (In Russ.)]
3. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-E-Silva M. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. An Bras Dermatol. 2018;93(4):546–552. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187106
4. Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Новоселова Е.Ю. Эпидемиологические и клинические параметры Т-клеточных лимфом кожи (по данным регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов). Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2023;45(4):6–14. [Kubanov AA, Rakhmatulina MR, Karamova AE, Vorontsova AA, Novoselova EYu. Epidemiological and clinical parameters of cutaneous t-cell lymphoma (based on the register of the russian society of dermatovenerologists and cosmetologists). Medical technology assessment and choice (medical technology assessment and choice. 2023;45(4):6–14. (In Russ.)] doi: 10.17116/medtech2023450416
5. Miyagaki T. Diagnosis of Early Mycosis Fungoides. Diagnostics (Basel). 2021;11(9):1721. doi: 10.3390/diagnostics11091721
6. Кунгуров Н.В., Сафонова Г.Д., Кохан М.М., Римар О.Г., Куклин И.А. Особенности и динамика формирования инфильтра в дерме больных на ранних стадиях грибовидного микоза. Клиническая дерматология и венерология. 2022;21(6):811–817. [Kungurov NV, Safonova GD, Kohan MM, Rimar OG, Kuklin IA. Features and trends of infiltrate formation in the dermis of patients in the early stages of mycosis fungoides. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2022;21(6):811–817. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202221061811
7. Lenane P, Powell FC, O'keane C, Dervan P, O'Sullivan D, Bourke E, et al. Mycosis fungoides — a review of the management of 28 patients and of the recent literature. Int J Dermatol. 2007;46(1):19–26. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.01846.x
8. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-E-Silva M. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. An Bras Dermatol. 2018;93(4):546–552. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187106
9. Smoller BR. Mycosis fungoides: what do/do not we know? J Cutan Pathol. 2008;35(Suppl 2):35–39. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01120.x
10. Reddy K, Bhawan J. Histologic mimickers of mycosis fungoides: a review. J Cutan Pathol. 2007;34(7):519–525. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00662.x
11. Смольяникова В.А., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Знаменская Л.Ф., Неведова М.А., Аулова К.М. Трудности дифференциальной диагностики грибовидного микоза и псориаза: клинико-морфологические сопоставления. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(3):73–80. [Smolyannikova VA, Karamova AE, Vorontsova AA, Znamenskaya LF, Nefedova MA, Aulova KM. Problems in differential diagnosis of mycosis fungoides and psoriasis: comparison of clinical and morphological features. Clin Exp Morphology. 2022;11(3):73–80. (In Russ.)] doi: 10.31088/CEM2022.11.3.73-80
12. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. Am J Surg Pathol. 2005;29(4):550–560. doi: 10.1097/01.pas.0000153121.57515.c6

13. Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, Ferrara G, Marghoob AA, Hofmann-Wellenhof R, et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology*. 2006;212(1):7–18. doi: 10.1159/000089015
14. Saphier J. Die Dermatoskopie. I. Mitteilung. *Arch Dermatol Syphilol*. 1920;128:1–19.
15. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(4):571–583. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70239-4
16. Stolz W, Riemann A, Congetta AB. ABCD rule of dermoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur Dermatol*. 1994;4:521–527.
17. Campos-do-Carmo G, Ramos-de-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol*. 2008;47(7):712–719. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03556.x
18. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1040–1048. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.013
19. Lencastre A, Lamas A, Sá D, Tosti A. Onychoscopy. *Clin Dermatol*. 2013;31(5):587–593. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.06.016
20. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermoscopy: alternative uses in daily clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1135–1146. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.010
21. Errichetti E, Stinco G. The practical usefulness of dermoscopy in general dermatology. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(5):533–546.
22. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, Apalla Z, Karakyriou E, Karatolias A, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol*. 2012;166(6):1198–1205. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10868.x
23. Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, Tzellos T, Karatolias A, Sotiriou E, et al. Dermoscopy of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(5):617–621. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04499.x
24. Ozturk MK, Zindancı I, Zemheri E. Dermoscopy of stage IIA mycosis fungoides. *North Clin Istanbul*. 2019;7(2):174–179. doi: 10.14744/nci.2019.02439
25. Xu C, Liu J, Wang T, Luo Y, Liu Y. Dermoscopic patterns of early-stage mycosis fungoides in a Chinese population. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(2):169–175. doi: 10.1111/ced.13680
26. Ghahramani GK, Goetz KE, Liu V. Dermoscopic characterization of cutaneous lymphomas: a pilot survey. *Int J Dermatol*. 2018;57(3):339–343. doi: 10.1111/ijd.13860
27. Soliman SH, Ramadan WM, Elashmawy AA, Sarsik S, Lallas A. Dermoscopy in the Diagnosis of Mycosis Fungoides: Can it Help? *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(4):e2023284. doi: 10.5826/dpc.1304a284
28. Erdil Dİ, Cin M, Erdil D, Manav V, Dağtaş BB, Aksu AEK. Dermoscopic Characteristics, Lesional Capillaroscopic Features, and Histopathological Correlation of Small Plaque Parapsoriasis and Mycosis Fungoides. *Dermatol Pract Concept*. 2024;14(1):e2024063. doi: 10.5826/dpc.1401a63
29. Bosseila M, Sayed Sayed K, El-Din Sayed SS, Abd El Monaem NA. Evaluation of angiogenesis in early mycosis fungoides patients: dermoscopic and immunohistochemical study. *Dermatology*. 2015;231(1):82–86. doi: 10.1159/000382124
30. Bilgic SA, Cicek D, Demir B. Dermoscopy in differential diagnosis of inflammatory dermatoses and mycosis fungoides. *Int J Dermatol*. 2020;59(7):843–850. doi: 10.1111/ijd.14925
31. Nakamura M, Huerta T, Williams K, Hristov AC, Tejasvi T. Dermoscopic Features of Mycosis Fungoides and Its Variants in Patients with Skin of Color: A Retrospective Analysis. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(3):e2021048. doi: 10.5826/dpc.1103a48
32. Martinez XU, Di Raimondo C, Abdulla FR, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019;32(3):239–252. doi: 10.1016/j.beha.2019.06.004
33. Errichetti E, Apalla Z, Geller S, Stawińska M, Kyrgidis A, Kaminska-Winciorek G, et al. Dermoscopic spectrum of mycosis fungoides: a retrospective observational study by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(7):1045–1053. doi: 10.1111/jdv.18078
34. Sinha P, Tripathy DM, Shelly D, Neema S. A Rare Case of Poikilodermatous Mycosis Fungoides. *Indian J Dermatol*. 2020;65(5):417–419. doi: 10.4103/ijd.IJD_145_19
35. Apalla Z, Lallas A, Katodritou E, Fotiadou C, Lazaridou E, Bobos M. Dermoscopy of poikilodermatous mycosis fungoides: A case escaping diagnosis for three decades. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(3):250–252. doi: 10.1111/phpp.12644
36. Geller S, Rishpon A, Myskowski PL. Dermoscopy in folliculotropic mycosis fungoides — a possible mimicker of follicle-based inflammatory and infectious disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):e75–e76. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.063
37. Errichetti E, Durdu M. Reply: application of dermoscopy in folliculotropic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):e77–e78. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.006
38. Tonic RJ, Drvar DL, Bradamante M, Rados J, Jerkovic-Gulin S, Caccavale S, et al. Early dermoscopic sign of folliculotropism in patients with mycosis fungoides. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(4):328–329. doi: 10.5826/dpc.0804a17
39. Tončić RJ, Radoš J, Čurković D, Ilić I, Caccavale S, Bradamante M. Dermoscopy of syringotropic and folliculotropic mycosis fungoides. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(4):e2020069. doi: 10.5826/dpc.1004a69
40. Duman N, Duman D, Sahin S. Pale halo surrounding a homogeneous bluish-purplish central area: dermoscopic clue for eccrine hidrocystoma. *Dermatol Pract Concept*. 2015;5(4):43–45. doi: 10.5826/dpc.0504a11

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; сбор и обработка материала — Е.В. Гирько; концепция и дизайн статьи, редактирование текста статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Analysis of literature, collection and processing of material, writing of the article text — Olga G. Artamonova; collection and processing of material — Ekaterina V. Girko; concept and design of the article, editing the text of the article, approval of the final version of the article — Arfenya E. Karamova.

Информация об авторах

***Артамонова Ольга Григорьевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

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

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

Information about the authors

***Olga G. Artamonova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bldg. 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

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

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

Статья поступила в редакцию: 11.07.2024

Принята к публикации: 21.09.2024

Опубликована онлайн: 29.09.2024

Submitted: 11.07.2024

Accepted: 21.09.2024

Published online: 29.09.2024

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16303>

Медикаментозные возможности пролонгирования ремиссий атопического дерматита

© Кочергин Н.Г.

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

Атопический дерматит (АД) является часто встречающимся хроническим рецидивирующим иммунозависимым зудящим дерматозом с типичной клинической картиной и значительным снижением качества жизни больного. Механизм развития заболевания обусловлен генетической предрасположенностью, предопределяющей дефект барьерной функции кожи и гиперактивное функционирование врожденного и адаптивного иммунитета под воздействием триггеров окружающей среды, инфекционных агентов, аллергенов и патогенетических факторов сопутствующих заболеваний. Хронический характер дерматоза, резко сниженное качество жизни больных АД и их плохая приверженность к лечению создают трудности на пути к эффективной терапии пациентов. Преодолеть эти трудности может помочь проактивное применение в наружной терапии больных АД мази такролимус (Протопик®), которая после подавления острой фазы обострения наружными стероидами, примененная дважды в неделю, позволяет значительно увеличить продолжительность достигнутой ремиссии, улучшить качество жизни больных и повысить их приверженность лечению. Приведенный краткий анализ литературных данных и результаты собственного практического опыта подтверждают высокую эффективность мази Протопик® в проактивном режиме для пролонгирования ремиссий АД.

Ключевые слова: атопический дерматит; мазь такролимус; качество жизни; эффективность лечения; проактивная наружная терапия

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке «ЛЕО Фармасьютикал Продактс».

Для цитирования: Кочергин Н.Г. Медикаментозные возможности пролонгирования ремиссий атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):61–67. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16303>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16303>

Pharmacological possibilities of prolongation of atopic dermatitis remissions

© Nikolay G. Kochergin

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

Atopic dermatitis (AD) is a common chronic recurrent immune-dependent pruritic dermatosis with a typical clinical picture and a damaging effect on the patient's quality of life. The mechanism of symptom development includes genetic predisposition, defect in the barrier function of the skin and innate and adaptive immunity, and exposure to environmental triggers, infectious agents, allergens and mechanisms of comorbidities. The chronic nature of the dermatosis, the sharply reduced quality of life of patients with AD and poor adherence of patients to treatment create difficulties on the way to effective therapy of patients. These difficulties can be overcome by the proactive use of tacrolimus ointment (Protopic®) in the external therapy of patients with AD, which, after steroid suppression of the acute phase of exacerbation, applied twice a week, can significantly increase the duration of the achieved remission, improve the quality of life of patients and increase their adherence to treatment. The given brief analysis of the literature data and the results of our own observations confirm the high efficacy of the proactive use of Protopic® ointment in prolonging the remissions of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis; tacrolimus; quality of life; effectiveness of treatment; proactive external therapy

Conflict of interest: the author of the article confirmed the absence of a conflict of interest, which must be reported.

Funding source: the manuscript was prepared with the financial support of LEO Pharmaceutical Products.

For citation: Kochergin NG. Pharmacological possibilities of prolongation of atopic dermatitis remissions. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(5):61–67. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16303>



Введение

Атопический дерматит (АД) — это хроническое рецидивирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, проявляющееся эритематозно-папулезными высыпаниями и лихенизацией у взрослых и доминированием экссудации и мокнутия у маленьких детей. Клиническая симптоматика заболевания характеризуется практически постоянным зудом, особенно мучительным в периоды обострений. В основе развития АД лежат генетическая предрасположенность к гиперактивному характеру Th2-хелперной системы организма и генетически детерминированная недостаточность барьерной функции кожи.

Проблема АД представляется весьма значимой. Общеизвестно, что среди всех кожных заболеваний АД составляет от 5 до 30%. Рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения ставят АД в ряд самых актуальных проблем современной дерматологии.

АД относится к распространенным дерматозам и встречается с частотой 3–5% у взрослого населения Северного полушария. У детей эта цифра может достигать 20–50%, поскольку обычно заболевание дебютирует в раннем детстве и во многих случаях сохраняется с разной степенью тяжести в пубертатном и взрослом возрасте. У 45% детей АД развивается в течение первых 6 месяцев жизни, у 60% — в течение первого года и по крайней мере у 85% — в течение первых 5 лет. В последнее время описывают поздний АД с дебютом после 50 лет, что, однако, представляется редкостью. Если симптомы АД возникают в возрасте до 2 лет, то в 20% случаев они остаются персистирующими, а еще у 17% пациентов сохраняют до 7-летнего возраста интермиттирующий характер [1].

Как показывают европейские исследования [2], среднестатистической больной АД испытывает более девяти обострений заболевания в год при суммарном пребывании в острой фазе болезни более трети года; за это время больной проводит 67 бессонных ночей. По мнению японских исследователей, суицидальные мысли «посещают» каждого пятого больного тяжелым АД. Сравнительные исследования показали, что при АД качество жизни страдает в большей степени, чем при крапивнице, бронхиальной астме, псориазе, угрях и даже сахарном диабете [3].

Механизм развития симптомов АД сегодня описывается как наличие предрасполагающих генетических факторов, дефекта барьерной функции кожи и особенностей иммунитета, с одной стороны, и воздействие при этом триггеров окружающей среды, инфекционных агентов, аллергенов и механизмов сопутствующих заболеваний, с другой. Ведущей особенностью кожного иммуновоспалительного ответа при АД является активация Т-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, кератиноцитов, тучных клеток и эозинофилов под воздействием разнообразных, часто неспецифических триггеров, инфекций и аллергенов. У больных АД гистопатологические изменения обнаруживаются и вне очагов воспаления даже при отсутствии видимых клинических признаков поражения (субклиническое воспаление). При патоморфологическом исследовании в непораженной коже выявляют отдельные периваскулярные Т-клеточные инфильтраты, которые отсутствуют в здоровой коже.

Развитие обострения АД тесно связано с продукцией Th2-цитокинов, в первую очередь ИЛ-4 и ИЛ-13, уровни которых в крови и коже таких больных значительно выше, чем у здоровых людей. В результате во многих случаях это приводит к повышенному синтезу IgE-антител и усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках. Эти цитокины являются ведущими в развитии начальной фазы воспаления при АД, в то время как ИЛ-5, вызывающий созревание эозинофилов и определяющий их выживание, доминирует в хронической фазе АД, которая сопровождается продукцией Th1-цитокинов — ИЛ-12 и ИЛ-18, а также других цитокинов, таких как ИЛ-11 и TGF1b, которые экспрессируются преимущественно при хронических формах заболевания.

Давно известно, что примерно у 80% взрослых больных АД выявляется повышенный уровень сывороточных IgE-антител (IgE-зависимый АД, или экзогенный) с развитием сенсibilизации к пищевым и аэроаллергенам, часто с проявлениями аллергического ринита и астмы (коморбидные заболевания). Однако у остальных 20% взрослых больных АД уровни IgE в сыворотке остаются в пределах нормы (IgE-независимый АД, или эндогенный) [4].

Генетический дефект барьерной функции кожи у больных АД клинически проявляется сухостью и шелушением даже в непораженных участках с повышенной потерей воды через эпидермис. Керамиды являются основными молекулами, задерживающими жидкость во внеклеточном пространстве эпидермиса, а барьерная функция этих сложных структур обеспечивается связанным с ними белковым матриксом. В пораженной и непораженной коже больных АД обнаруживается снижение количества керамидов. Все это в большой степени способствует более легкому проникновению в кожу белковых и небелковых антигенных триггеров (микробов, грибов, вирусов и пр.), которые и провоцируют иммунное воспаление.

Течение болезни

Классическое течение АД хорошо известно. Дебют заболевания чаще всего имеет место на первом году жизни (младенческая фаза), часто на практике он именуется устаревшими терминами «экссудативный диатез» или «детская экзема». В большинстве случаев клинические симптомы в этой фазе связаны с пищевой аллергией или плохой переносимостью компонентов пищи. Важную роль при этом играет внутриутробная сенсibilизация плода к пищевым аллергенам (молоку, яйцам и мясу, рыбе, злакам, фруктам, ягодам, орехам). Развитию дерматоза у детей грудного возраста нередко способствуют ранний прикорм или искусственное вскармливание.

В младенческой фазе АД высыпания чаще локализуются на лице, голених, предплечьях, в тяжелых случаях процесс может быть диффузным. Типичные очаги представлены эритемой, отеком, кожа становится напряженной, шелушащейся, формируется экзематизация. Высыпания сопровождаются сильным зудом, появлением расчесов, что часто приводит к нарушению сна. В одних случаях эрозии быстро подсыхают и покрываются корочками, в других сливаются в обширные участки сплошного мокнутия с последующим образованием множественных корок. Процесс может распространиться на волосистую часть головы, туловище и конечности.

Течение хроническое, с улучшениями обычно в летнее время, которые сменяются обострениями к осенне-зимнему сезону.

С возрастом проявления заболевания в большинстве случаев стихают, и к 3–5 годам большинство детей выздоравливает (абортное течение). Однако примерно у трети больных заболевание позже продолжается в виде детской фазы или проявляется вновь спустя более или менее продолжительный период ремиссии (классическое течение). При переходе детской фазы АД во взрослую эксудативный характер воспаления сменяется сухостью, инфильтрацией, лихенизацией. Кожа больного приобретает желтовато-серый оттенок, волосы становятся тонкими и тусклыми. В эпидермисе значительно снижается количество жирных кислот. Уменьшается потоотделение. Основными морфологическими элементами сыпи становятся эпидермо-дермальные папулы, склонные к слиянию с образованием очагов лихенизации. Все это по-прежнему сопровождается практически постоянным зудом.

При АД взрослых в процесс могут вовлекаться любые участки кожного покрова — от ограниченного поражения до множественных очагов лихенификации преимущественно в местах сгибов (локтевые, подколенные, шея, кисти). В очагах отмечаются гиперпигментация, сухость и уплотнение кожи, кожный рисунок становится более выраженным. Поверхность пораженных участков шелушится, покрыта эскориациями, серозными корочками и трещинами.

В целом проявления АД характеризуются выраженной индивидуальной гетерогенностью в виде нескольких известных клинических разновидностей (фенотипов), таких как эритематозная, эритематозно-сквамозная, эритематозная с лихенификацией, лихенифицированная, пруригинозная, нумулярная. Но при всей клинической гетерогенности объективная симптоматика на коже всегда сопровождается зудом, нередко мучительным, без которого, по сути, и не может существовать диагноз АД. Именно зуд в первую очередь является причиной резкого снижения качества жизни больного АД, часто приводя к депрессии, а в тяжелых случаях — к суицидальным идеям [5].

Изучению качества жизни больных АД и их родственников посвящено множество исследований, в том числе отечественных [6]. Результаты этих работ с убедительностью демонстрируют сильное «повреждающее» воздействие симптомов АД, в первую очередь по причине зудящего характера дерматоза, на психическое состояние больного и все аспекты его жизни. Это приводит, в свою очередь, к ухудшению приверженности пациента к лечению вообще и к применению наружных средств в частности. При хорошей приверженности к лечению повышается эффективность терапии, улучшается качество жизни, что еще сильнее мотивирует больного к выполнению врачебных назначений и, соответственно, способствует дальнейшему улучшению качества его жизни. В этих процессах немаловажная поддерживающая роль принадлежит родственникам больного АД [7].

Первой линией терапии обострений большинства иммуноопосредованных воспалительных дерматозов, включая АД, являются глюкокортикостероиды (ГКС). Сильное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие наружных ГКС обуславливает клиническую эффективность данного класса лекарственных

средств у большинства дерматологических пациентов. В то же время хорошо изучены побочные эффекты наружной стероидной терапии, особенно при длительном ее применении, среди которых важное место занимает развитие атрофии кожи. В частности, было продемонстрировано, что даже краткий курс сильных наружных ГКС у больных АД приводит к выраженным нарушениям эпидермального барьера [8]. В связи с этим интерес представляют клинические исследования, в которых было продемонстрировано, что такролимус, будучи ингибитором кальцийневриновой фосфатазы, по клинической эффективности сопоставим с сильными ГКС и превосходит их слабой и умеренной активностью [9], при этом, в отличие от стероидов, оказывая положительный эффект на параметры эпидермального барьера [10].

Лечение атопического дерматита

Обычная концепция длительного лечения АД базируется на ежедневном применении увлажняющих средств, содержащих или не содержащих антибактериальные компоненты, и патогенетической противовоспалительной терапии, состоящей из наружных ГКС или наружных ингибиторов кальцийневрина, применяемых при обострениях. Этот «реактивный» терапевтический подход широко распространен и представлен в клинических рекомендациях, включая российские, для наружной терапии больных АД.

В начале этого века в клинических исследованиях стал разрабатываться «проактивный» подход с интенсивными наружными противовоспалительными воздействиями кортикостероидами и ингибиторами кальцийневрина, до почти полного регресса высыпаний с последующим длительным низкодозовым интермиттирующим применением этих препаратов. Клиническая эффективность такой проактивной терапии базируется на концепции наличия субклинического воспаления. Гистологически было доказано, что кожа больного АД вне очагов поражения обладает признаками слабого воспаления в виде едва выраженного воспалительного инфильтрата, отека эндотелиальных клеток и утолщения зоны базальной мембраны. Таким образом, существуют эти и другие убедительные доказательства, что непораженная на вид кожа при АД вовсе не является «здоровой» и характеризуется клинически значимым дефектом барьерной функции и субклинической воспалительной активностью. В последующем были проведены многочисленные клинические исследования с проактивным (от 1 до 3 раз в неделю) применением ингибиторов кальцийневрина, демонстрирующих проиллакторный эффект и снижение частоты обострений у взрослых больных АД. Одновременно проактивная терапия значительно улучшала качество жизни пациентов с легкой, средней и тяжелой симптоматикой АД и давала возможность использовать менее активные препараты у тяжелых больных по сравнению с реактивным лечением [11].

К настоящему времени проведено множество исследований по эффективности проактивной терапии при АД. Так, при решении задачи оценки сравнительной эффективности наружного флутиказона и мази Протопик® при АД детей было установлено, что в течение первых 4 недель терапии в острой фазе заболевания и последующих 4 недель поддерживающего применения препаратов редукция индекса SCORAD в острой фазе

составила 69,3% для группы флутиказона и 64,2% — для группы такролимуса. Однако в дальнейшем после поддерживающей терапии показатель SCORAD вырос в среднем на 0,81 балла в группе флутиказона и уменьшился на 0,99 балла в группе такролимуса. Авторы заключают, что оба препарата одинаково эффективны при АД детей, однако такролимус быстрее приводит к уменьшению распространенности высыпаний [12].

В другом исследовании сравнивали эффект 12-недельного проактивного применения мази такролимус 0,1% и крема, содержащего мометазон фураат, на количество различных липидов кожного барьера у больных АД. Было установлено, что средний индекс SCORAD значительно редуцировал в обеих группах, однако нормализация уровня межклеточных липидов была более выраженной в группе такролимуса, что указывает на его превосходство в восстановлении кожного барьера при терапии больных АД [13].

При поддерживающем лечении больных АД в межрецидивный период 0,1% мазь такролимуса продемонстрировала эффективность по схеме применения ее 2 раза/нед (проактивная терапия) после успешного инициального курса по схеме купирования обострения 2 раза/день (реактивная терапия) [14]. Многоцентровые рандомизированные клинические исследования показали [15], что в группе поддерживающей терапии при наблюдении за больными на протяжении года обострения развивались в 2 раза реже, чем в контроле, а среднее время до наступления очередного обострения составило 142 дня (в контроле — 15 дней). Кроме того, как оказалось, поддерживающая ремиссию терапия мазью такролимус 2 раза/нед экономически более выгодна, чем лечение обострений, требующее применения большего количества препарата [16]. Таким образом, становится очевидным, что интермиттирующая поддерживающая терапия 0,1% мазью такролимуса позволяет предупредить или сократить число рецидивов среднетяжелого и тяжелого АД как у взрослых больных, так и у детей и улучшить качество жизни пациентов при меньшем общем объеме мази [17].

Известно, что любая терапия, в том числе и с применением наружных ингибиторов кальциневрина, может иметь разный исход у разных больных. В одном из последних исследований авторы попытались распределить больных по ожидаемому ответу на проактивную терапию такролимусом при среднетяжелом АД. Наблюдали за 31 больным АД, которые получали вначале наружные кортикостероиды до достижения ремиссии, затем — мазь такролимус 0,1% на протяжении 4 недель, после чего в течение 12 недель проводили терапию такролимусом по 2 раза/нед. Результаты лечения сопоставили с данными клинико-лабораторного контроля. Оказалось, что больных можно разделить на три группы по типу клинического ответа: 1) неотчетчики на ингибиторы кальциневрина вообще; 2) неотчетчики и 3) отчетчики на проактивную терапию. Основным выводом сводится к тому, что эффективность проактивной терапии ниже у больных с низким сывороточным уровнем IgE, а такая терапия должна назначаться при адекватной ремиссии после наружных кортикостероидов.

По подсчетам специалистов сегодня в мире уже более 20 млн больных АД применяют мазь такролимус (0,03% концентрации для детей с 2 лет и взрослых и 0,1% концентрации — только для взрослых). Даже

при долгосрочном в течение нескольких лет наружном применении такролимус демонстрирует отличный профиль безопасности, высокую эффективность у больных АД без развития атрофии кожи и других побочных эффектов, обычно свойственных стероидам [18]. Системная абсорбция такролимуса крайне низкая по причине большого размера молекулы вещества, что не позволяет препарату проникать глубоко через эпидермис. По мере угасания воспаления и восстановления кожного барьера эффект такролимуса становится все более поверхностным.

На XIII Санкт-Петербургских дерматологических чтениях [19] в рамках медицинского форума было высказано мнение, что проведенные исследования Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии с участием взрослых и детей с АД подтвердили эффективность проактивной терапии, которая открывает новые возможности не только для эффективного лечения обострений, но и для поддержания ремиссии у пациентов с АД. Для поддержания длительной клинической ремиссии эффективной и безопасной является мазь такролимус — у детей 0,03% и у взрослых 0,1%.

Наконец была осуществлена продолжительная проспективная оценка риска развития злокачественных заболеваний в рамках изучения безопасности мази такролимус у детей, больных АД. На протяжении 10 лет авторы наблюдали за детьми, получавшими такролимус по поводу АД, как минимум, более 6 недель непрерывно. Никаких данных о повышении риска развития рака получено не было [18].

Ретроспективное исследование мази такролимуса

Пользуясь возможностями стационарного лечения взрослых больных АД в Клинике кожных болезней Сеченовского университета, нами было проведено ретроспективное исследование с целью клинической оценки эффективности мази такролимус 0,1% (Протопик®) в группе из 40 больных в возрасте от 19 до 45 лет с АД средней и тяжелой степени, которые применяли ее как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими средствами по показаниям согласно клиническим рекомендациям. Диагноз АД у больных полностью соответствовал критериям Ханифина и Райка с учетом выраженности кожных симптомов. Кожный процесс был представлен как распространенными формами, так и ограниченными очагами поражения. Исходную степень тяжести клинических проявлений и динамику кожного процесса в ходе лечения оценивали с применением дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), индекса SCORAD и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Исходные средние показатели индексов до начала терапии составили: ДИШС — $18,7 \pm 2,2$ балла; SCORAD — $32,3 \pm 4,5$; ДИКЖ — $20,4 \pm 3,5$ балла. В соответствии с критериями подбора больных эти показатели отражали среднетяжелую степень клинических проявлений АД.

Мазь Протопик® 0,1% наносили на очаги поражения, преимущественно расположенные на лице, шее, коже кистей, предплечий, локтевых сгибов, легким втиранием в количестве около 0,5 г мази на участок кожи размером примерно с ладонь 2 раза/день (при быстром регрессе — 1 раз/день) до регресса симптомов АД с последующим продолжением поддерживающего смазы-

вания 2 раза/нед. Продолжительность наблюдения составила 3–4 недели нахождения больных в стационаре.

В ходе проводимой терапии у большинства больных уже к концу 1-й недели отмечалась заметная положительная динамика: сначала регрессировала эритема и уменьшался зуд (в среднем на 40–60% от исходного уровня уже через 4–6 дней терапии), затем постепенно уменьшалась инфильтрация. При значительном угасании симптоматики (в среднем через 10–12 дней) больные переходили на двукратное применение мази в неделю.

В итоге у большинства больных (85%) к концу основного курса лечения наступило значительное улучшение, вплоть до клинической ремиссии. У остальных больных констатировано улучшение разной степени выраженности. Динамика средних показателей основных дерматологических индексов к концу лечения представлена в табл. 1. Особенно значительным было изменение показателя ДИШС, редукция которого от исходного уровня достигла 83,3%. Индексы SCORAD и ДИКЖ регрессировали соответственно на 76 и 70%.

Переносимость мази Протопик® у большинства больных была очень хорошей и хорошей. У 15 (38,5%) наблюдаемых больных в первые дни нанесения мази возникали ощущения жжения, покалывания или усиливался зуд в местах применения препарата, которые в последующие 2–4 дня стихали. В итоге ни в одном случае нежелательные эффекты не стали причиной отмены мази Протопик®. Многие больные отмечали высокую экономичность применения мази, небольшое количество которой легко распределялось по необходимой области.

Спустя 2–3 месяца после терапии был проведен дистанционный опрос анализируемых больных АД с применением специально разработанной анкеты-опросника, рассылаемой через whatsapp-мессенджер. Цель опросника — оценить отношение больных к проактивному применению мази Протопик® 0,1%. Больше половины больных (13 из 20 ответивших) позитивно оценили препарат и продолжали периодически при-

Таблица 1. Динамика показателей дерматологических индексов до и после терапии
Table 1. Dynamics of indicators of dermatological indices before and after therapy

Индекс	До лечения	Через 3–4 недели терапии
SCORAD	32,3 ± 4,5	7,4 ± 3,2*
ДИШС	18,7 ± 2,2	3,0 ± 1,1*
ДИКЖ	20,4 ± 3,5	5,6 ± 2,7*

Примечание. * — $p < 0,01$; SCORAD — Scoring of Atopic Dermatitis (шкала оценки степени тяжести атопического дерматита); ДИШС — дерматологический индекс шкалы симптомов (Dermatology Signs Scale Index, DSSI); ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI).

Note. * — $p < 0,01$; SCORAD — Scoring of Atopic Dermatitis; ДИШС — Dermatology Signs Scale Index (DSSI); ДИКЖ — Dermatology Life Quality Index (DLQI).

менять мазь (1–2 раза/нед) на основные места локализации высыпаний, находясь весь период в частичной или полной ремиссии.

Заключение

Краткий анализ представленных литературных данных, а также собственные клинические наблюдения позволяют заключить, что мазь 0,1% такролимуса (Протопик®) как в виде монотерапии, так и в составе стандартной системной терапии, примененная в том числе в проактивном режиме у взрослых больных средним и тяжелым АД, обнаруживает выраженную клиническую эффективность, хорошую переносимость, стабильность терапевтического результата и значительно улучшает качество жизни пациентов. Проактивное применение мази Протопик® не только не уступает стандартной терапии (в том числе с применением кортикостероидов), но и характеризуется высокой комплаентностью, обеспечивающей хорошую приверженность больных к применению мази такролимуса, что позволяет удлинить межрецидивный период болезни. ■

Литература/References

1. Kowalska-Oleđzka E, Czarneckab M, Baranb A. Comparison of treatment standards in Atopic Dermatitis management across selected geographies prior to emerging targeted therapies onset. *J Drug Ass.* 2019;8(1):122–125. doi: 10.1080/21556660.2019.1619569
2. Zuberbier T, Orlov SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):226–232. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.031
3. Beattie P, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):145–151. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x
4. Kasai H, Kawasaki H, Fukushima-Nomura A, Yasuda-Sekiguchi F, Amagai M, Ebihara T, et al. Stratification of atopic dermatitis patients by patterns of response to proactive therapy with topical tacrolimus: low serum IgE levels and inadequately controlled disease activity at the start of treatment predict its failure. *Ann Med.* 2021;53(1):2205–2214. doi: 10.1080/07853890.2021.2004319
5. Kimata H. Prevalence of Suicidal Ideation in Patients with Atopic Dermatitis. *Suicide Life Threat Behav.* 2006;36(1):120–124. doi: 10.1521/suli.2006.36.1.120
6. Кочергин Н.Г., Григорян Н.С., Лыткина Е.А. Атопический дерматит, качество жизни и приверженность к лечению. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2010;13(6):13–16. [Kochergin NG, Grigoryan NS, Lytkina EA. Atopicheskiy dermatit, kachestvo zhizni i priverzhennost' k lecheniyu. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2010;13(6):13–16. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv37060
7. Basra M, Edmunds O, Salek M, Finlay AY. Measurement of family impact of skin disease: further validation of the Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(7):813–821. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02593.x
8. Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, Fowler AJ, Hachem JP, Crumrine D, et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol.* 2003;120(3):456–464. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12053.x

9. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Pediatr Drugs*. 2013;15(4):303–310. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9
10. Петрунин Д.Д. Медикаментозная терапия с точки зрения влияния на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(1):59–76. [Petrunin DD. Pharmacotherapy: Its impact on morphofunctional characteristics of the epidermal barrier. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):59–76. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-59-76
11. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept. *Allergy*. 2009;64(2):276–278. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01803.x
12. Mudaliyar VR, Pathak A, Dixit A, Kumar SS. An open-label prospective study to compare the efficacy and safety of topical fluticasone versus tacrolimus in the proactive treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(4):e2020094. doi: 10.5826/dpc.1004a94
13. Dähnhardt D, Bastian M, Dähnhardt-Pfeiffer S, Buchner M, Fölster-Holst R. Comparing the effects of proactive treatment with tacrolimus ointment and mometasone furoate on the epidermal barrier structure and ceramide levels of patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*. 2021;32(7):721–729. doi: 10.1080/09546634.2019.1708240
14. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008;63(7):742–750. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01683.x
15. Iannone M, Tonini G, Janowska A, Dini V, Romanelli M, et al. Definition of treatment goals in terms of clinician-reported disease severity and patient-reported outcomes in moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(8):1295–1301. doi: 10.1080/03007995.2021.1933929
16. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis — an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(3):167–172. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07791.x
17. Vinodhini R, Mudaliyar, Dixit A, Kumar SS. An Open-Label Prospective Study to Compare the Efficacy and Safety of Topical Fluticasone Versus Tacrolimus in the Proactive Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(4):e2020094. doi: 10.5826/dpc.1004a94
18. Schmitt J, Langan SM, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1389–1398. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.011
19. Рациональный подход к наружной терапии atopического дерматита. Особенности лечения на разных стадиях. Эффективная фармакотерапия. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2019;2:38–44. [Rational approach to external therapy of atopic dermatitis. Features of treatment at different stages. Effective pharmacotherapy. *Dermatovenereology and dermatocosmetology*. 2019;2:38–44. (In Russ.)]

Информация об авторе

Кочергин Николай Георгиевич — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, 4, стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>; eLibrary SPIN: 1403-3031; e-mail: nkocha@yandex.ru

Information about the author

Nikolay G. Kochergin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 4 bldg 1 B. Pigovskaya street, 119435 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>; eLibrary SPIN: 1403-3031; e-mail: nkocha@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 22.10.2023
Принята к публикации: 21.09.2024
Опубликована онлайн: 10.10.2024

Submitted: 22.10.2023
Accepted: 21.09.2024
Published online: 10.10.2024

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16803>

Эффективность применения ритуксимаба в лечении пациентов с вульгарной пузырчаткой

© Карамова А.Э.^{1*}, Знаменская Л.Ф.¹, Городничев П.В.², Краснова К.И.², Плотникова Е.Ю.², Нефедова М.А.¹, Гирько Е.В.¹

¹Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

²Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Нижегородский филиал, Нижний Новгород, Россия

Вульгарная пузырчатка (ВП) — это аутоиммунное заболевание, поражающее слизистые оболочки и/или кожу, которое характеризуется образованием пузырей различных размеров с тонкой, вялой крышкой и серозным содержимым. Отсутствие своевременного лечения может привести к летальному исходу. В связи с тем, что в Российской Федерации основным методом терапии ВП является назначение системных глюкокортикостероидных препаратов, вызывающих большое число побочных эффектов, особый интерес вызывают исследования, подтверждающие эффективность и безопасность применения ритуксимаба в комбинации с системными глюкокортикостероидами (ГКС). Ритуксимаб — генно-инженерное моноклональное антитело к антигену CD20. Механизм действия обусловлен связыванием антитела с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициацией иммунологических реакций, опосредующих лизис В-клеток, что приводит к элиминации циркулирующих десмоглеин-специфичных IgG(+) В-лимфоцитов и способствует высокой эффективности ритуксимаба в лечении пузырчатки. При терапии пациентов с ВП ритуксимабом и системными ГКС возможно более быстрое снижение суточной дозы ГКС с их последующей полной отменой через 3–6 месяцев, что уменьшает риск развития серьезных осложнений.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка; ритуксимаб; пузырь; IgG; глюкокортикостероидные препараты; 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: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Городничев П.В., Краснова К.И., Плотникова Е.Ю., Нефедова М.А., Гирько Е.В. Эффективность применения ритуксимаба в лечении пациентов с вульгарной пузырчаткой. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):68–78. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16803>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16803>

Effectiveness of rituximab in the treatment of patients with pemphigus vulgaris

© Arfenya E. Karamova^{1*}, Lyudmila F. Znamenskaya¹, Pavel V. Gorodnichev², Kristina I. Krasnova², Evgenia U. Plotnikova², Mariya A. Nefedova¹, Ekaterina V. Girko¹

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

² State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod Branch, Nizhny Novgorod, Russia

Pemphigus vulgaris (PV) is an autoimmune disease that affects the mucous membranes and/or skin, characterized by the formation of bubbles of various sizes with a thin flaccid cap and serous contents. Lack of timely treatment can lead to death. Due to the fact that in the Russian Federation the main method of treatment for CAP is the prescription of systemic glucocorticosteroid drugs, which cause a large number of side effects, studies confirming the effectiveness and safety of the use of rituximab in combination with systemic glucocorticosteroid (GCS) are of particular interest. Rituximab is a genetically engineered monoclonal antibody to the CD20 antigen. The mechanism of action is due to the binding of the antibody to the CD20 antigen on B-lymphocytes and the initiation of immunological reactions that mediate the lysis of B-cells, that leads to the elimination of circulating desmoglein-specific IgG(+) B-lymphocytes and contributes to the high effectiveness of rituximab in the treatment of pemphigus. In the treatment PV including rituximab and systemic corticosteroids there is a chance of possible faster reduction of corticosteroids in the daily dose, followed by their complete withdrawal after 3–6 months, that reduces the risk of serious complications developing.

Keywords: pemphigus vulgaris; rituximab; bubble; IgG; glucocorticosteroids; 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: 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: Karamova AE, Znamenskaya LF, Gorodnichev PV, Krasnova KI, Plotnikova EU, Nefedova MA, Girko EV. Effectiveness of rituximab in the treatment of patients with pemphigus vulgaris. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(5):68–78. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16803>



Актуальность

Вульгарная пузырчатка (ВП) — это аутоиммунное заболевание, поражающее слизистые оболочки и/или кожу, которое характеризуется образованием пузырей различных размеров с тонкой, вялой покрывкой и серозным содержимым [1–3]. ВП составляет около 10% всех кожных болезней, обычно возникает у лиц от 30 до 60 лет, преимущественно у женщин [4–6]. Образование внутриэпидермальных пузырей происходит вследствие акантолиза (разрушения связи между клетками эпидермиса) с формированием IgG-аутоантител к десмоглеину 1 и десмоглеину 3 — участкам десмосом, обеспечивающих межклеточные контакты [7]. Известно, что существует генетическая предрасположенность, определяемая аллелями генов главного комплекса гистосовместимости (HLA), причем в разных популяциях обнаруживаются различные аллели генов, кодирующих HLA [8–10].

Поражение слизистой оболочки полости рта обычно выступает первым проявлением ВП (в 50–70% случаев) и наблюдается у 90% пациентов в течение заболевания [3]. Тонкие покрывки пузырей быстро вскрываются, на их месте формируются длительные незаживающие болезненные эрозии, которые затрудняют прием пищи, жидкости, глотание слюны, значительно снижая качество жизни и вызывая ухудшение общего состояния [11, 12]. При ВП могут быть поражены и другие слизистые оболочки: конъюнктивы, слизистые оболочки носа, глотки, гортани, пищевода, влагалища, уретры и ануса [13].

Эрозии при ВП обычно ярко-красного цвета с влажной поверхностью, имеющие тенденцию к периферическому росту, возможна генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, причиняющих мучительную боль пациентам [3].

Диагностика ВП основывается на результатах клинико-анамнестического, цитологического, гистологического и флюоресцентного исследований [13, 14].

ВП — хроническое рецидивирующее заболевание. Отсутствие своевременного лечения может привести к летальному исходу. Терапия высокими дозами системных глюкокортикостероидных препаратов способствовала снижению уровня смертности больных, но их долгосрочное использование связано с развитием таких тяжелых осложнений, как поражение желудочно-кишечного тракта (эзофагит, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения (синдром Иценко–Кушинга, сахарный диабет, остеопороз, гипопроотеинемия и др.), а также иммуносупрессивное состояние, ДВС-синдром и септицемия [15–17].

В связи с тем, что в Российской Федерации основным методом терапии ВП является назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС), вызывающих большое число побочных эффектов, особый интерес вызывают исследования, подтверждающие эффективность и безопасность применения ритуксимаба в комбинации с системными ГКС [18–20].

Ритуксимаб — генно-инженерное моноклональное антитело к антигену CD20. Механизм его действия обусловлен связыванием антитела с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициацией иммунологических реакций, опосредующих лизис В-клеток, что приводит к элиминации циркулирующих десмоглеин-специфич-

ных IgG(+) В-лимфоцитов и способствует высокой эффективности ритуксимаба в лечении пузырчатки [21].

При терапии пациентов с ВП ритуксимабом и системными ГКС возможно более быстрое снижение суточной дозы ГКС с их последующей полной отменой через 3–6 месяцев, что уменьшает риск развития серьезных осложнений [18–20, 22].

Приводим описание двух клинических случаев с торпидным течением ВП.

Первый клинический случай

Пациентка 65 лет, поступила в НГФ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в январе 2022 г. с жалобами на болезненные, быстро распространяющиеся высыпания на слизистой оболочке полости рта и коже туловища.

Из анамнеза известно, что считает себя больной с февраля 2021 г., когда впервые отметила боль при глотании, болезненные эрозии в полости рта и на языке. При обращении к отоларингологу назначено лечение: полоскание полости рта 2% раствором хлоргексидина и 1% раствором клотримазола (раствор Кандид), флуконазол — без эффекта.

Консультирована челюстно-лицевым хирургом, проведена биопсия слизистой оболочки полости рта с последующим гистологическим исследованием, данных за С-г не обнаружено, поставлен диагноз «Глоссит», назначены различные полоскания с антисептиками — без эффекта.

Консультирована парадонтологом, поставлен диагноз: «Пузырчатка?», лечение не проводилось. В апреле 2021 г. обратилась в КДЦ НГФ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, где поставлен диагноз: «Красный плоский лишай». Проведено лечение: бетаметазона натрия фосфат 2 мг + бетаметазонадипропионат 5 мг в/м № 1; гидроксихлорохина сульфат (плаквенил) 400 мг/сут, на фоне которого отметила незначительное улучшение. За 3 месяца заболевания пациентка похудела на 22 кг.

В апреле–мае 2021 г. проводилось лечение в стационаре НГФ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с диагнозом «Пузырчатка» (выявлен повышенный уровень антител IgG к десмоглеину 3 (Anti-Desmoglein 3 ELISA), в мазке-отпечатке обнаружены акантолитические клетки). Назначены системные ГКС в дозе 60 мг/сут (1мг/кг массы тела) в перерасчете на преднизолон. Выписана с эпителизацией большей части эрозий в полости рта с рекомендацией снижения суточной дозы преднизолона.

В течение следующих 8 месяцев к дерматологу не обращалась, самостоятельно снижала дозу системных ГКС по 1/4 таблетки 1 раз/2 нед. К ноябрю 2021 г. пациентка снизила дозу до 15 мг преднизолона в сутки, на фоне чего отметила увеличение количества эрозий на слизистой оболочке полости рта, а также появление пузырей и эрозий, быстро сливающихся между собой в крупные очаги, в области кожи живота, спины и бедер.

В связи с ухудшением состояния госпитализирована в НГФ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При поступлении высыпания локализовались на слизистой оболочке полости рта и коже живота, спины и бедер. На слизистой оболочке полости рта — множественные эрозии ярко-красного цвета (рис. 1, а).



Рис. 1. Клинические проявления на слизистой оболочке полости рта (описание в тексте): а — до терапии ритуксимабом; б — после 2 введений ритуксимаба; в — после 4 введений ритуксимаба
 Fig. 1. Clinic on the oral mucosa (description in the text): а — before rituximab therapy; б — after 2 injections of rituximab; в — after 4 injections of rituximab

На коже живота (рис. 2, а), спины (рис. 3, а) и бедер определялись мокнущие эрозии ярко-красного цвета, сливающиеся между собой в крупные очаги, а также пятна гиперпигментации.

При цитологическом исследовании со дна эрозий обнаружены акантолитические клетки в большом количестве, расположенные группами и разрозненно. Проведено патологоанатомическое исследование пораженной кожи: «фрагмент многослойного плоского эпителия с дермой. Роговой слой утолщен, рыхлый, сетчатый, корки. Эпидермис относительно равномерной толщины, состоит из 3–5 рядов клеток. В эпидермисе — на всей протяженности в средних и глубоких отделах шиповатого слоя надбазально расположены крупные щели и полости с наличием множества акантолитических клеток,

с примесью сегментоядерных клеток. Граница с дермой определяется с трудом из-за отека дермы и прилегающего к эпидермису снизу диффузного полосовидного лимфогистиоцитарного инфильтрата с примесью сегментоядерных клеток. Заключение: подобная гистологическая картина характерна для акантолитической пузырчатки» (рис. 4).

У пациентки при поступлении в ходе исследования также выявлены антитела IgG к десмоглеину 1 и 3 (Anti-Desmoglein 1 ELISA, Anti-Desmoglein 3 ELISA), что характерно для поражения кожи и слизистых оболочек [23].

Лечение¹. За период госпитализации с 13.01.2022 по 25.02.2022 получала лечение: системные ГКС в дозе 100 мг/сут в перерасчете на преднизолон в течение 3 недель без существенной положительной ди-



Рис. 2. Клинические проявления на коже живота (описание в тексте): а — до терапии ритуксимабом; б — после 2 введений ритуксимаба; в — после 4 введений ритуксимаба
 Fig. 2. Clinic on the skin of the abdomen (description in the text): а — before rituximab therapy; б — after 2 injections of rituximab; в — after 4 injections of rituximab

¹ РИФ не проводилась в первом клиническом случае.



Рис. 3. Клинические проявления на коже спины (описание в тексте): *а* — до терапии ритуксимабом; *б* — после 2 введений ритуксимаба; *в* — после 4 введений ритуксимаба
 Fig. 3. Clinic on the skin of the back (description in the text): *a* — before rituximab therapy; *б* — after 2 injections of rituximab; *в* — after 4 injections of rituximab

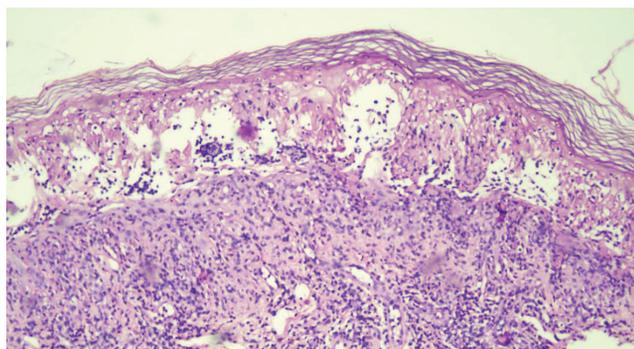


Рис. 4. Гистологическое исследование биоптата кожи, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (описание в тексте)
 Fig. 4. Histological examination, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (description in the text)

намики. Принято решение о добавлении к терапии метотрексата в дозе 10 мг/нед в течение 3 недель. В связи с отсутствием положительной динамики со стороны кожного процесса и нарастанием изменений в лабораторных показателях (повышение уровня АЛТ до 152 Ед/л, мочевины — до 10,03 ммоль/л, снижение уровня гемоглобина — до 9,8 г/дл и эритроцитов — до 3,14 млн/мкл в анализе крови, повышение глюкозы — до 31,44 ммоль/л в анализе мочи), жалобами пациентки на выраженную слабость в конечностях и головокружение доза преднизолона снижена до 90 мг, метотрексат отменен и запланирована терапия генно-инженерным препаратом ритуксимаб.

Со 02.03.2022 по 14.03.2022 г. находилась на лечении в стационаре НГФ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, где доза преднизолона снижена до 30 мг/сут и по решению врачебной комиссии от 04.03.2022. на-



Рис. 5. Полная эпителизация эрозий после 6 месяцев от начала терапии ритуксимабом (описание в тексте): *а* — на слизистой оболочке полости рта; *б* — на коже живота; *в* — на коже спины
 Fig. 5. Epithelization of erosions has been completed after 6 months from the start of rituximab therapy (description in the text): *a* — on the mucous membrane of the oral mucosa; *б* — on the skin of the abdomen; *в* — on the skin of the back

чата терапия препаратом ритуксимаб. После первых 2 инфузий ритуксимаба в дозе 500 мг с интервалом в 1 неделю наблюдалась положительная динамика в виде частичной эпителизации эрозий (см. рис. 1, б, рис. 2, б, рис. 3, б) и улучшения лабораторных показателей.

Всего было выполнено 4 инфузии в дозе 500 мг ритуксимаба еженедельно — 4, 11, 18 и 25 марта 2022 г., с премедикацией согласно инструкции к препарату за 30 мин перед введением ритуксимаба.

Исход и результаты последующего наблюдения. К 25.03.2022 большая часть эрозий эпителизовалась (см. рис. 1, в), на их месте определялись очаги гиперпигментации, в оставшихся очагах на коже живота (см. рис. 2, в) и поясничной области (см. рис. 3, в) сохранялось несколько небольших эрозий красного цвета. Доза преднизолона снижена до 20 мг/сут.

После проведения 4 инфузий ритуксимабом акантолитические клетки не определялись, уровень антител IgG к десмоглеину 1 снизился в 5 раз, антитела IgG к десмоглеину 3 не определялись.

Полная эпителизация эрозий отмечена через 1 месяц (рис. 5), продолжалось снижение преднизолона по 1/4 таблетки 1 раз/2 нед. Системные ГКС были отменены полностью при сохранении полной ремиссии заболевания вплоть до настоящего времени.

Второй клинический случай

Женщина 49 лет, поступила с жалобами на высыпания на слизистой оболочке полости рта, волосистой части головы, заушных областей, ушных раковин, шеи, туловища, подмышечной области, субмаммарной области, сопровождающиеся чувством жжения и боли.

Из анамнеза известно, что считает себя больной с августа 2021 г., когда впервые отметила появление эрозий в полости рта. При обращении к врачу-стоматологу назначено наружное лечение — без эффекта.

Направлена в КВД по месту жительства, где в сентябре 2021 г. выполнено цитологическое исследование с очагов поражения в полости рта, обнаружены акантолитические клетки, поставлен диагноз «Пузырчатка», назначена терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут из расчета 1 мг/кг массы тела, на фоне чего наступила частичная эпителизация эрозий.

В ноябре 2021 г. в связи с распространением высыпаний на кожу волосистой части головы, туловища направлена на стационарное лечение в ГБУЗ КВД МЗ Краснодарского края, где вновь проведено исследование на акантолитические клетки (обнаружены). Назначено лечение: преднизолон — 60 мг/сут, затем доза увеличена до 75 мг/сут перорально с преднизолоном 60 мг в/в, далее — 30 мг в/в. Пациентка выписана с рекомендациями продолжить прием преднизолона в дозе 75 мг/сут.

При повторной госпитализации в марте 2022 г. проводилось лечение плазмаферезом (1 процедура), преднизолоном — 75 мг/сут перорально с дексаметазоном 10 мг в/в, затем — 6 мг в/м с незначительным положительным эффектом.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии направлена на лечение в стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, в котором находилась с 06.04.2022 по 17.05.2022. Проводилось гистологическое исследование, по результату которого: «эпидермис неравномерной толщины с умеренно выраженным

гиперкератозом, в крае биоптата имеется крупный супрабазальный пузырь, в просвете пузыря — акантолитические клетки, вне зоны пузыря в эпидермисе отмечается умеренный спонгиоз, местами с образованием супрабазальных щелей, инфильтрированных лейкоцитами и эозинофилами. Дерма отечна, в сосочковом слое — скудные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты с примесью эозинофилов. Заключение: выявленные изменения соответствуют клиническому диагнозу вульгарной пузырчатки» (рис. 6). При проведении РИФ с использованием видимо неповрежденной кожи наблюдалась отчетливая фиксация IgG в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса в виде «сетки», по заключению: выявленная иммунофлуоресцентная картина соответствовала клиническому диагнозу вульгарной пузырчатки (рис. 7). Проведено лечение преднизолоном в дозе 75 мг/сут перорально. На фоне проводимого лечения процесс продолжал прогрессивно ухудшаться. Учитывая тяжелое течение кожного патологического процесса, неэффективность проводимой терапии, пациентка направлена в НГФ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России для проведения терапии ритуксимабом.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

На момент поступления в стационар НГФ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России кожный патологический процесс представлен множественными эрозивными дефектами ярко-розового цвета, размером от 3 до 20 см в диаметре, частично покрытыми массивными серозно-геморрагическими корками, тушированными раствором метиленового синего (рис. 8, а). На слизистой оболочке полости рта и десен отмечались эрозии ярко-розового цвета, округлой формы, частично покрытые фибриновым налетом. На коже шеи, груди, субмаммарной, подмышечной областей — влажные эрозии ярко-розового цвета, частично покрытые геморрагическими корками (рис. 9, а).

В исследовании мазков-отпечатков со дна свежих эрозий обнаружены акантолитические клетки в большом количестве.

Лечение. Врачебной комиссией от 19.05.2022 принято решение, что, учитывая тяжесть и распространенность кожного процесса, неэффективность ранее про-

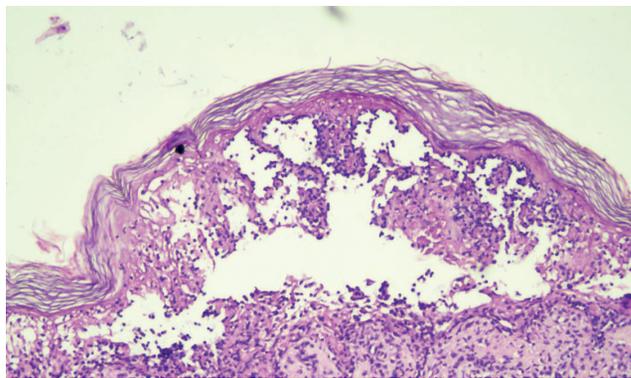
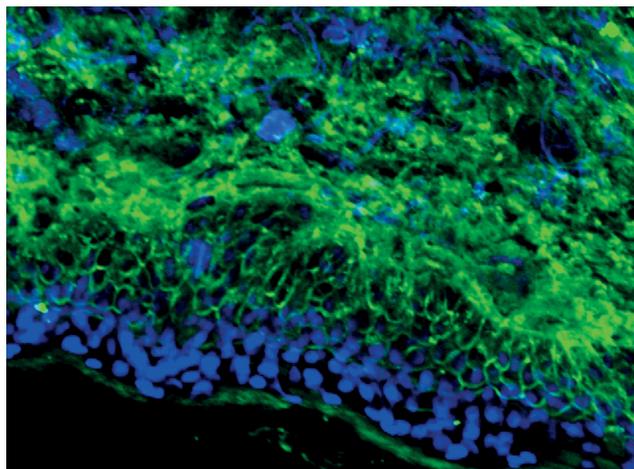
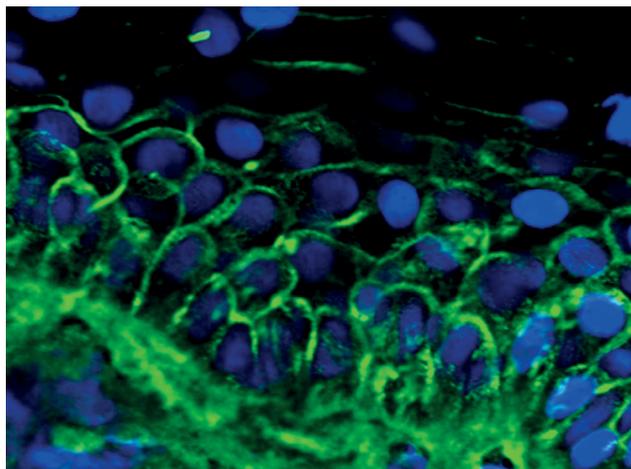


Рис. 6. Гистологическое исследование биоптата кожи, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (описание в тексте)
Fig. 6. Histological examination, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (description in the text)



а



б

Рис. 7. Исследование РИФ с антителами к IgG в биоптате видимо неповрежденной кожи (описание в тексте): а — увеличение 1:200; б — увеличение 1:600
 Fig. 7. Immunofluorescence test with antibodies to IgG (description in the text): а — magnification 1:200; б — magnification 1:600

веденного лечения, пациентке рекомендовано провести лечение с применением препарата ритуксимаб off-label в дозе 500 мг в/в капельно с премедикацией согласно инструкции к препарату за 30 мин перед введением ритуксимаба. После первых 2 инфузий ритуксимабом в дозе 500 мг отмечалась частичная эпителизация эрозий на коже шеи, груди, субмаммарной области (рис. 9, б) и спины (рис. 8, б). Всего проведено 4 инфузии с интервалом в неделю. Одновременно продолжалась терапия преднизолоном 75 мг/сут перорально со снижением дозы на 25 мг после первой инфузии и на 20 мг — после второй, затем со снижением дозы на $1/2$ таблетки (5 мг) каждые 2 недели до полной отмены.

Исход и результаты последующего наблюдения.

На фоне проводимой терапии удалось достичь полной эпителизации эрозий, стойкой ремиссии кожного процесса, полной отмены системных ГКС (рис. 8, в, 9, в).

Обострение наступило через 3 месяца (в конце августа 2023 г.), когда пациентка отметила появление свежих пузырей на коже волосистой части головы, груди и спины, сопровождающихся интенсивным зудом. Возобновлен прием преднизолона в дозе 15 мг/сут перорально. На фоне проводимой терапии появлялись свежие пузыри, увеличивалась площадь эрозий. В ноябре 2023 г. проведен курс повторной терапии ритуксимабом в дозе 1000 мг в/в капельно однократно в соответствии с инструкцией к препарату с продолжением приема 15 мг преднизолона *per os*. На фоне проводимой терапии наступила стабилизация патологического процесса: эпителизация эрозий, прекращение появления свежих пузырей. С ноября 2023 г. продолжено снижение ГКС, достигнута полная эпителизация эрозий, ГКС отменены полностью, в настоящее время сохраняется ремиссия.



а



б



в

Рис. 8. Клинические проявления на коже задней поверхности туловища (описание в тексте): а — до терапии ритуксимабом; б — после 2 введений ритуксимаба; в — после 4 введений ритуксимаба
 Fig. 8. Clinic on the skin on the back of the body (description in the text): а — before rituximab therapy; б — after 2 injections of rituximab; в — after 4 injections of rituximab



Рис. 9. Клинические проявления на коже передней поверхности туловища (описание в тексте): а — до терапии ритуксимабом; б — после 2 введений ритуксимаба, в — после 4 введений ритуксимаба
 Fig. 9. Clinic on the skin on the front surface of the body (description in the text): а — before rituximab therapy; б — after 2 injections of rituximab; в — after 4 injections of rituximab

Обсуждение

Важным моментом является своевременная и правильная диагностика ВП, что в ряде случаев определяет как выраженность ответа на терапию, так и в целом прогноз заболевания. Во втором представленном нами случае пациентке по месту жительства не было проведено гистологическое исследование, а диагноз основывался лишь на клинической картине и обнаружении акантолитических клеток в мазках-отпечатках. В то же время анализ на акантолитические клетки может давать ложноположительные результаты, что затрудняет своевременную постановку правильного диагноза и приводит к неадекватному назначению высоких доз системных ГКС, что наиболее вероятно в случаях локализации проявлений заболевания только на слизистых оболочках. В данной ситуации уместным будет произвести оценку уровня антител IgG к десмоглеинам 1 и 3 методом ИФА/ELISA в сыворотке крови, что было продемонстрировано нами в первом представленном случае. Также уровни антител IgG к десмоглеинам 1 и 3, оцениваемые в процессе лечения, могут служить показателем эффективности проводимой терапии [23].

Также хотелось бы отметить важность назначения адекватных доз системных ГКС при обострении пузырчатки при ее тяжелом течении — 60–80 мг/день, как это указано в клинических рекомендациях, поскольку назначение более низких доз может привести к развитию стероидной резистентности в последующем.

Первый опыт лечения пациентов с ВП ритуксимабом в литературе описан в 2004 г. Ритуксимаб вводили внутривенно в дозе 375 мг/м² в течение 4–6 ч 1 раз/нед по 4 инфузии на курс в комбинации с ГКС. Под наблюдением находилось 3 пациента, полной ремиссии удалось достичь у 2 больных, неполной — у 1 пациента. Снижение титров циркулирующих антиэпидермальных аутоантител соответствовало снижению активности заболевания, тогда как циркулирующие В-клетки не определялись в течение 6–10 месяцев [24].

Европейское общество дерматологов и венерологов в 2020 г. включило ритуксимаб в клинические рекомендации по ведению пациентов с ВП в качестве

терапии первой линии. Пациентам с ВП с пораженной площадью поверхности тела < 5%, ограниченными поражениями полости рта, не ухудшающими прием пищи и не требующими анальгетиков, PDAI (Pemphigus Disease Area Index) ≤ 15,23, рекомендовано лечение ритуксимабом (2 инфузии по 1 г с интервалом в 2 недели) отдельно или в сочетании с ГКС (преднизолон 0,5 мг/кг/сут), с постепенным снижением дозы до полной отмены через 3–4 месяца. Пациентам с множественными поражениями слизистых оболочек, тяжелыми поражениями полости рта или дисфагией с потерей веса, сильной болью и/или поражением кожи > 5% BSA, при PDAI > 15 и ≤ 45 (умеренной степени тяжести пузырчатки) или PDAI > 45,23 (тяжелой степени тяжести пузырчатки), рекомендовано лечение ритуксимабом (2 инфузии по 1 г с интервалом в 2 недели) в сочетании с ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут) с постепенным снижением дозы до полной отмены через 6 месяцев [25].

Эффективность и безопасность применения ритуксимаба отражены в клиническом исследовании 2022 г., в которое было включено 20 больных с рефрактерной ВП и листовидной пузырчаткой в возрасте от 24 до 72 лет. Пациентам были проведены 2 инфузии ритуксимаба по 1000 мг с интервалом в 2 недели. Из них 11 больных (55%) достигли полной ремиссии и 4 (20%) — частичной, при этом у всех пациентов доза преднизолона была снижена в соответствии с заранее установленным графиком с 15–30 до 10 мг/сут в сыворотке крови к 112-му дню (т.е. на 16-й неделе) и на протяжении всего исследования до 168-го дня (т.е. 24 недели). Частота ремиссий превысила заданный порог (5%). Кроме того, с течением времени наблюдалось значительное улучшение клинической картины и снижение уровня антител к десмоглеину в сыворотке [26].

В отечественной литературе встречается одно из первых описаний эффективного применения ритуксимаба в 2022 г. в лечении пациента 16 лет с ВП (индекс PDAI — 56). Больному в качестве терапии первой линии назначены 2 инфузии ритуксимаба 1000 мг внутривенно капельно с интервалом в 2 недели и метилпреднизолон в дозе 32 мг/сут с постепенным снижением

ем дозы до полной отмены через 8 месяцев. На фоне проводимой терапии через 1,5 месяца достигнут полный регресс высыпаний. Через 3 и 6 месяцев от начала терапии содержание антител в сыворотке крови (исследование методом непрямой иммунофлуоресценции) к десмоглеину 1 соответственно составило 0,1 и 0,09 Ед/мл, к десмоглеину 3 — соответственно 171 и 0,05 Ед/мл. После завершения курса терапии и отмены системного ГКС сохранялась полная ремиссия заболевания [27].

Описан случай эффективного лечения ритуксимабом молодых женщин с ВП, которые получали лечение в дерматовенерологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) в период с декабря 2020 по май 2021 г. Пациенткам выполнены 2 инфузии ритуксимаба в дозе 1000 мг в 1-й и 14-й дни лечения.

У одной пациентки на коже туловища и конечностей определялись множественные пузыри с дряблой покрывкой с серозно-геморрагическим содержимым в области спины, склонные к слиянию и образующие обширные участки отслойки эпидермиса по типу «мокрой простыни». На 3-й неделе от момента первой инфузии ритуксимаба у больной наблюдалась положительная динамика со стороны патологического процесса в виде эпителизации эрозий. Вплоть до конца апреля 2021 г. терапия ГКС продолжалась в дозе 85 мг/сут, после чего было инициировано постепенное снижение дозы преднизолона. Далее пациентка наблюдалась амбулаторно, при этом состояние ее кожи продолжало медленно улучшаться.

У другой пациентки высыпания были представлены в виде множественных поверхностных эрозий размерами от 0,5 до 8 см с серозно-гнойными, плотно сидящими корками на поверхности. Несмотря на соблюденный стандартный алгоритм премедикации, у нее наблюдалось развитие инфузионной реакции в виде эритемы

кожи и тахикардии. К моменту выполнения второй инфузии ритуксимаба (через 2 недели) состояние кожи значительно улучшилось: свежие высыпания отсутствовали, отмечались медленная эпителизация и уменьшение эрозий в размерах. Спустя 1 месяц от начала лечения зафиксирована полная эпителизация эрозий. Больная выписана для продолжения лечения на амбулаторном этапе, доза метилпреднизолона при выписке снижена до 44 мг/сут с рекомендацией по ее дальнейшему постепенному снижению [28].

Описанные клинические случаи демонстрируют эффективность и безопасность ритуксимаба в качестве терапии первой линии ВП в комбинации с системным ГКС при возможности быстрого снижения дозы последних и их последующей полной отмены.

Заключение

ВП — это тяжелое аутоиммунное заболевание, которое без своевременного, адекватного лечения может привести к летальному исходу. В Российской Федерации основным методом терапии ВП является назначение системных ГКС, длительное применение которых в высоких дозах приводит к тяжелым побочным эффектам.

Лечение пациентов с ВП генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимабом совместно с применением системных ГКС позволяет добиться быстрой и у части больных полной отмены системных ГКС в течение 3–8 месяцев, а также уменьшает риск возникновения побочных явлений от длительной терапии системными ГКС. Эта комбинация может быть рассмотрена в качестве нового терапевтического варианта лечения пациентов с ВП как в качестве первой линии терапии, так и при безуспешности лечения системными ГКС, а также при наличии сопутствующих заболеваний и/или развития побочных эффектов, не позволяющих назначить адекватные дозы ГКС. ■

Литература/References

- Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(5):607–611. doi: 10.2340/00015555-2611
- Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JL. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1290–1298. doi: 10.1111/bjd.14463
- Burns T, Breathnachet S, Cox N, Griffiths CEM. (eds). *Rook's textbook of dermatology.* John Wiley & Sons; 2008. 4192 p.
- Каламкьян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие атипичные дерматозы. Ереван: Аястан; 1989. С. 417–425. [Kalamkaryan AA, Mordovtsev VN, Trofimova LYa. *Clinical dermatology. Rare atypical dermatoses.* Yerevan: Ayastan; 1989. P. 417–425. (In Russ.)]
- Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. М.: МИА; 2009. С. 129–132. [Kubanova AA, Akimov VG. *Differential diagnosis and treatment of skin diseases.* Moscow: MIA; 2009. P. 129–132. (In Russ.)]
- Kridin K, Zelber-Sagi S, Khamaisi M, Cohen AD, Bergman R. Remarkable differences in the epidemiology of pemphigus among two ethnic populations in the same geographic region. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):925–930. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.055
- Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest.* 1999;103(4):461–468. doi: 10.1172/JCI5252
- Gil JM, Weber R, Rosales CB, Rodrigues H, Sennes LU, Kalil J, et al. Study of the association between human leukocyte antigens (HLA) and pemphigus vulgaris in Brazilian patients. *Int J Dermatol.* 2017;56(5):557–562. doi: 10.1111/ijd.13577
- Tunca M, Musabak U, Sagkan RI, Koc E, Akar A, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with pemphigus vulgaris in a Turkish population. *J Dermatol.* 2010;37(3):246–250. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00743.x
- Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S, Yamasaki O, Fujimoto W, Aoyama Y, et al. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol.* 2011;38(7):711–716. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01057.x
- Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S. Oral pemphigus. *Minerva Stomatol.* 2009;58(10):501–518.
- Ohki M, Kikuchi S. Nasal, oral, and pharyngolaryngeal manifestations of pemphigus vulgaris: Endoscopic ororhinolaryngologic examination. *Ear Nose Throat J.* 2017;96(3):120–127. doi: 10.1177/014556131709600311

13. Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier; 2012. P. 469–471.
14. Ding X, Aoki V, Mascaro JM Jr, Lopez-Swidorski A, Diaz LA, Fairley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol*. 1997;109(4):592–596. doi: 10.1111/1523-1747.ep12337524
15. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2041–2048. doi: 10.1038/jid.2010.91
16. Leventhal JS, Sanchez MR. Is it time to re-evaluate the treatment of pemphigus? *J Drugs Dermatol*. 2012;11(10):1200–1206.
17. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(8):947–952. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03584.x
18. Chen DM, Oduyungbo A, Csinady E, Gearhart L, Lehane P, Cheu M, et al. Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1111–1119. doi: 10.1111/bjd.18482
19. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031–2040. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3
20. Werth VP, Joly P, Mimouni D, Maverakis E, Caux F, Lehane P, et al. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2295–2305. doi: 10.1056/NEJMoa2028564
21. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, Lim A, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med*. 2013;5(175):175ra30. doi: 10.1126/scitranslmed.3005166
22. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900–1913. doi: 10.1111/jdv.16752
23. Schmidt E, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol*. 2010;19(5):458–463. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01069.x
24. Dupuy A, Viguier M, Bédane C, Cordoliani F, Blaise S, Aucouturier F, et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch Dermatol*. 2004;140(1):91–96. doi: 10.1001/archderm.140.1.91
25. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900–1913. doi: 10.1111/jdv.16752
26. Yamagami J, Kurihara Y, Funakoshi T, Saito Y, Tanaka R, Takahashi H, et al. Rituximab therapy for intractable pemphigus: A multicenter, open-label, single-arm, prospective study of 20 Japanese patients. *J Dermatol*. 2023;50(2):175–182. doi: 10.1111/1346-8138.16597
27. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Василенко А.А., Амбарчян З.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., и др. Ритуксимаб в лечении ребенка с вульгарной пузырчаткой: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(5):407–413. [Murashkin NN, Opryatin LA, Vasilenko AA, Ambarchyan ZT, Epishev RV, Materikin AI et al. Rituximab in the treatment of a child with pemphigus vulgaris: clinical observation. *Issues of modern pediatrics*. 2022;21(5):407–413. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2456>
28. Карзанов О.В., Черняева Е.В., Куприянова А.Г., Молочкова Ю.В., Зенкевич Е.В., Молочков А.В. В-клеточная деплеция в лечении истинной пузырчатки: описание двух клинических наблюдений и обзор литературы. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(7):439–446. [Karzanov OV, Chernyaeva EV, Kupriyanova AG, Molochkova YuV, Zenkevich EV, Molochkov AV. B-cell depletion in the treatment of true pemphigus: description of two clinical — observations and literature review. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(7):439–446. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-050

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 — П.В. Городничев, К.И. Краснова, Е.Ю. Плотникова, М.А. Неведова, Е.В. Гирько; 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 — Pavel V. Gorodnichev, Kristina I. Krasnova, Evgenia U. Plotnikova, Mariya A. Nefedova, Ekaterina V. Girko; 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

Городничев Павел Викторович — заведующий клиникой; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Краснова Кристина Игоревна — врач отделения; e-mail: krasnova_ki@mail.ru

Плотникова Евгения Юрьевна — врач отделения клинической дерматологии; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2141-7448>; e-mail: evgenyaplotnykova@yandex.ru

Нефедова 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

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

Information about the authors

***Arfenuya 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@cniikvi.ru

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

Pavel V. Gorodnichev — Head of the Clinic; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Kristina I. Krasnova — Doctor of the Department of Clinical Dermatology; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1452-0224>; e-mail: krasnova_ki@mail.ru

Evgenia U. Plotnikova — Doctor of the Department of Clinical Dermatology; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2141-7448>; e-mail: evgenyaplotnykova@yandex.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

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

Статья поступила в редакцию: 28.06.2024

Принята к публикации: 21.09.2024

Опубликована онлайн: 08.10.2024

Submitted: 28.06.2024

Accepted: 21.09.2024

Published online: 08.10.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16772>

Поражение кожи наружного слухового прохода у пациентки с себорейным дерматитом

© Дворников А.С.¹, Крюков А.И.^{1,2}, Гайдина Т.А.^{1,2,3*}, Шадрин Г.Б.², Мунзалевская Ю.Д.², Пацап О.И.³

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

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского, Москва, Россия

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Пациентка К. обратилась к врачу-дерматовенерологу с жалобами на периодический зуд в области кожи волосистой части головы, лица, ушных раковин, наружных слуховых проходов, ощущение дискомфорта и выделения из наружных слуховых проходов. Клинический диагноз: «себорейный дерматит». На консультации врача-оториноларинголога у пациентки был выявлен двусторонний наружный отит с формированием гиперкератотических слепков в обоих наружных слуховых проходах. Терапия себорейного дерматита проводилась в два этапа. На первом этапе назначен итраконазол 200 мг перорально 1 раз/сут в течение 1-й недели лечения, затем — 200 мг перорально 1 раз/сут в течение первых двух дней каждого месяца лечения в течение 3 месяцев и наружно на кожу волосистой части головы кетоконазол шампунь 2% 2 раза/нед в течение 4 недель, затем — 1 раз/2 нед. На втором этапе назначен изотретиноин перорально в дозировке 10 мг/сут в интермиттирующем режиме. Получен положительный клинический результат на фоне проведенной терапии. Пациентка продолжает находиться под наблюдением.

Ключевые слова: клинический случай; наружный отит; себорейный дерматит; гиперкератоз; изотретиноин

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: Дворников А.С., Крюков А.И., Гайдина Т.А., Шадрин Г.Б., Мунзалевская Ю.Д., Пацап О.И. Поражение кожи наружного слухового прохода у пациентки с себорейным дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):79–88. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16772>



<https://doi.org/10.25208/vdv16772>

Skin lesion of external auditory canal in a patient with seborrheic dermatitis

© Anton S. Dvornikov¹, Andrey I. Kriukov^{1,2}, Tatiana A. Gaydina^{1,2,3*}, Georgy B. Shadrin², Yuliya D. Munzalevskaya², Olga I. Patsap³

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

²Scientific Research Clinical Institute of Otolaryngology named after L.I. Sverzhevsky, Moscow, Russia

³Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Patient K. turned to a dermatologist with complaints of periodic itching in the scalp skin, face, auricles, external auditory canals with discomfort and discharge from them. Clinical diagnosis: seborrheic dermatitis. At the otolaryngologist consultation, the patient was diagnosed with bilateral external otitis media with the formation of hyperkeratotic casts in both external auditory canals. Seborrheic dermatitis was treated in two stages. At the first stage, itraconazole 200 mg was prescribed orally 1 time per day for the first week of treatment, then 200 mg orally 1 time per day for the first two days of each month for 3 months and externally on the scalp ketoconazole shampoo 2% 2 times a week for 4 weeks, then 1 time in 2 weeks. At the second stage, isotretinoin was administered orally at a dosage of 10 mg per day in an intermittent mode. A positive clinical result was obtained against the background of the therapy. The patient continues to remain under supervision.

Keywords: case report; otitis externa; seborrheic dermatitis; hyperkeratosis; isotretinoin

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 at the personal expense of the author's team.

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: Dvornikov AS, Kriukov AI, Gaydina TA, Shadrin GB, Munzalevskaya YuD, Patsap OI. Skin lesion of external auditory canal in a patient with seborrheic dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(5):79–88. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16772>



■ Актуальность

Себорейный дерматит (СД) является хроническим рецидивирующим заболеванием кожи, проявляющимся воспалением и десквамацией кожи в областях скопления сальных желез. Распространенность СД в мире составляет около 5%, распространенность перхоти без признаков воспаления приближается к 50% [1].

Развитие хронического наружного отита (НО) на фоне СД обусловлено поздней диагностикой проявлений заболевания на коже наружного слухового прохода (НСП) вследствие ограниченной визуализации на приеме врача-дерматовенеролога, недостаточной эффективностью наружной терапии, а также трудностью нанесения топических средств в данной области. Диагноз НО охватывает широкий спектр состояний — от тех, которые вызывают незначительное воспаление и дискомфорт, до жизнеугрожающих, и является одним из наиболее распространенных диагнозов в оториноларингологической практике [2]. Эпидемиология НО недостаточно изучена в связи с несовершенством дефиниции термина и различными обозначениями одного и того же патологического процесса [2]. Воспалительные заболевания наружного уха встречаются во всех странах и регионах земного шара, но наиболее часто наблюдаются в жарких и влажных климатических регионах. В среднем каждый десятый человек на протяжении жизни минимум один раз переносит НО, а до 5% населения страдают хронической формой [3].

В последние десятилетия врачи-оториноларингологи отмечают рост количества пациентов с НО на фоне дерматологических заболеваний, которые осложняют течение НО или являются его непосредственной причиной. При выявлении пациентов с хроническим НО необходима консультация врача-дерматовенеролога, поскольку диагностирование первичного основного кожного заболевания достигает 82% [4]. Необходимы поиск новых средств и методов лечения, оптимизация применения известных препаратов, разработка современных схем терапии НО на фоне дерматологических заболеваний [5].

■ Описание случая

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Консультация врача-дерматовенеролога. 01.02.2023: пациентка К., 32 года, обратилась на прием к врачу-дерматовенерологу с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, умеренный зуд. Периодически беспокоят выделения из НСП, ощущение дискомфорта и зуд в области НСП.

Анамнез болезни: со слов пациентки, более 5 лет она отмечает выраженное шелушение кожи волосистой части головы и НСП. Периодически проводит симптоматическое лечение отита топическими средствами у врача-оториноларинголога (капли в уши лидокаин + неомицин + полимиксин по 4–5 капель 4 раза/сут, курс лечения — 7 дней; капли в уши хлорамфеникол + беклометазона дипропионат + клотримазол + лидокаин по 4–5 капель 4 раза/сут, курс лечения — 7 дней; беклометазон при зуде наносить тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи ушной раковины и окружающие ткани 2 раза/день — утром и на ночь, курс — 3 недели) без существенной положительной динамики. Последний год отмечает снижение слуха. Из анамнеза известно, что 2 года назад прохо-

дила стационарное лечение с диагнозом: «Фурункул наружного слухового прохода слева». При микробиологическом исследовании отделеваемого фурункула обнаружена *Enterococcus faecalis* 10*5 КОЕ. В последующем при обследовании у врачей-оториноларингологов периодически выделялась различная патогенная микробиота с кожи НСП.

Анамнез жизни. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Кожных заболеваний у родственников не выявлено. Операции, травмы отрицает. Избыточную инсоляцию отрицает. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа. Аллергологический анамнез не отягощен. Сопутствующие заболевания, сахарный диабет отрицает. В течение нескольких лет самостоятельно принимает на постоянной основе аминифенилмасляную кислоту (фенибут) 250 мг на ночь для улучшения сна. На учете в психоневрологическом диспансере не состоит.

Состояние в настоящее время. Состояние удовлетворительное. Кожный покров и видимые слизистые нормальной окраски. У больной наблюдаются изменения цвета эмали зубов, выраженный отек слизистой оболочки десен. Заключение стоматолога: рекомендована гигиеническая чистка зубов.

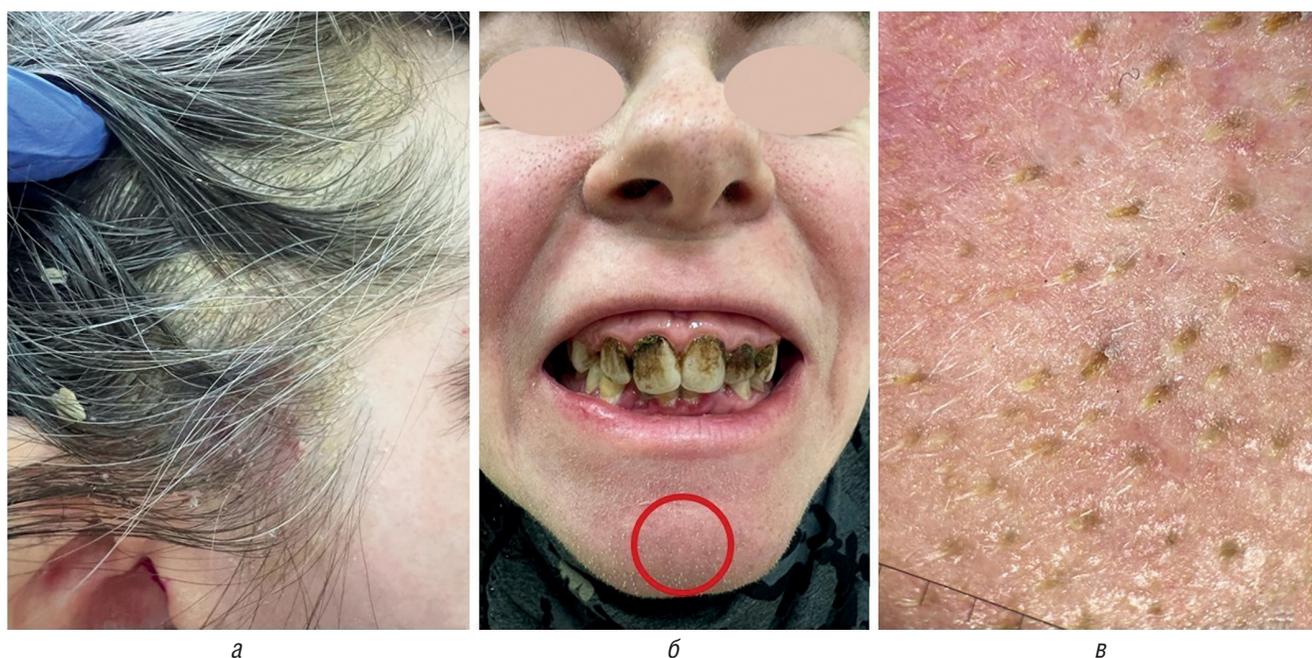
Местный статус. Патологический процесс на коже волосистой части головы носит распространенный характер, на завитках ушных раковин, заушных складках представлен желтоватыми чешуйками, которые сливаются и образуют обширные корки, расположенные на внешне неизменной коже (рис. 1). При дерматоскопическом исследовании кожи волосистой части головы визуализируются желтоватые чешуйки, скопления чешуек на незначительно эритематозном фоне. Кожа лица сухая, симметричное шелушение в области носогубных складок, крыльев носа, щек, подбородка. При дерматоскопическом исследовании кожи лица визуализируются мелкие желтоватые чешуйки, фолликулярные пробки, оранжево-желтоватые пятна. Кожа ушных раковин и НСП в пределах видимости повышенной сухости, с расширенными порами. При осмотре ротовой полости слизистая оболочка бледно-розового цвета, достаточно увлажнена, без изъязвлений. Значительные темно-коричневые отложения на эмали передних зубов (см. рис. 1).

Диагноз клинический: «L21.9 Себорейный дерматит».

Назначен первый этап терапии (см. подраздел «Лечение»).

Консультация врача-оториноларинголога. АД (правое ухо) — пальпация сосцевидного отростка, козелка безболезненна. Кожа заушной области покрыта желтоватыми чешуйками. Форма ушной раковины без особенностей. Отоскопия: НСП широкий, обтурирован гиперкератотическими массами, которые плотно сращены с подлежащей кожей и формируют гиперкератотический слепок. Кожа ладьи ушной раковины повышенной сухости, с расширенными порами, кожа хрящевой части НСП гиперемирована, истончена. Барабанная перепонка сероватая, с опознавательными пунктами, без отделяемого (рис. 2).

АС (левое ухо) — пальпация сосцевидного отростка, козелка безболезненна. Кожа заушной области покрыта желтоватыми чешуйками, которые образуют корки. Форма ушной раковины без особенностей. Отоскопия: НСП широкий, обтурирован гиперкератотическими



a

б

в

Рис. 1. Внешний вид пациентки: а — макроскопический снимок волосистой части головы. Патологический процесс на коже представлен желтоватыми чешуйками, которые сливаются и образуют обширные корки; б — макроскопический снимок лица пациентки. Красной линией обведена область, в которой сделан дерматоскопический снимок; в — дерматоскопический снимок при помощи оптического устройства Handyscope (DermLite) с 20-кратным увеличением (FotoFinder, Германия), сопряженного со смартфоном под управлением мобильного приложения Handyscope pro

Fig. 1. Patient's appearance: а — a macroscopic image of the patient's scalp. The pathological process on the scalp is represented by yellowish scales that merge and form extensive crusts; б — a macroscopic image of the patient's face. The red line encircles the area where the dermoscopic image was taken; в — a dermoscopic image using an optical device Handyscope (DermLite) with 20× magnification (FotoFinder, Germany) paired with the Handyscope pro mobile application



a

б

в

Рис. 2. Правое ухо: а — макроскопический снимок правой ушной раковины; б — отоэндоскопический снимок с помощью аппарата «ПЭС-2» (Otopront, Германия) и жесткого оптического световода (Karl Storz, Германия): длина — 15 см, диаметр — 4 мм, угол зрения — 0°. В наружном слуховом проходе выявлены гиперкератотические массы; в — состояние кожи наружного слухового прохода после механического удаления гиперкератотического слепка

Fig. 2. The right ear: а — macroscopic image of the right auricle; б — otoendoscopic image using the device PES-2 (Otopront, Germany) and a rigid optical fiber (Karl Storz, Germany): length — 15 cm, diameter — 4 mm, angle of view — 0°. Hyperkeratotic masses were detected in the external auditory canal; в — the condition of the skin of the external auditory canal after mechanical removal of the hyperkeratotic cast

массажи, которые плотно сращены с подлежащей кожей и формируют гиперкератотический слепок. Кожа ладьи ушной раковины повышенной сухости, с расширенными порами, кожа хрящевой части НСП гиперемирована, истончена. Барабанная перепонка без особенностей, серого цвета (рис. 3).

Диагноз клинический: «Н60.8 Хронический двусторонний наружный отит, экзематозная форма».

Механическим путем из НСП обеих ушей удалены гиперкератотические слепки и направлены на гистологическое исследование (рис. 4).

Заключительный диагноз: «Н62.2 — наружный отит при микозах».

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования представлены в табл. 1.

Дифференциальный диагноз

Диагноз СД у пациентки не вызывал затруднений, был подтвержден анамнестическими (характерные высыпания, желтоватые корки на коже более 5 лет, зуд и ощущение дискомфорта кожи волосистой части головы и НСП) и физикальными (обширные корки на внешне неизменной коже волосистой части головы) данными, дерматоскопическим исследованием (визуализировались мелкие желтоватые чешуйки, фолликулярные пробки, оранжево-желтоватые пятна),



Рис. 3. Левое ухо: *а* — макроскопический снимок левой ушной раковины; *б* — отоэндоскопический снимок с помощью аппарата «ПЭС-2» (Otopront, Германия) и жесткого оптического световода (Karl Storz, Германия): длина — 15 см, диаметр — 4 мм, угол зрения — 0°. В наружном слуховом проходе выявлены гиперкератотические массы; *в* — состояние кожи наружного слухового прохода после механического удаления гиперкератотического слепка
 Fig. 3. The left ear: *a* — macroscopic image of the left auricle; *б* — otoendoscopic image using the device PES-2 (Otopront, Germany) and a rigid optical fiber (Karl Storz, Germany): length — 15 cm, diameter — 4 mm, angle of view — 0°. Hyperkeratotic masses were detected in the external auditory canal; *в* — the condition of the skin of the external auditory canal after mechanical removal of the hyperkeratotic cast

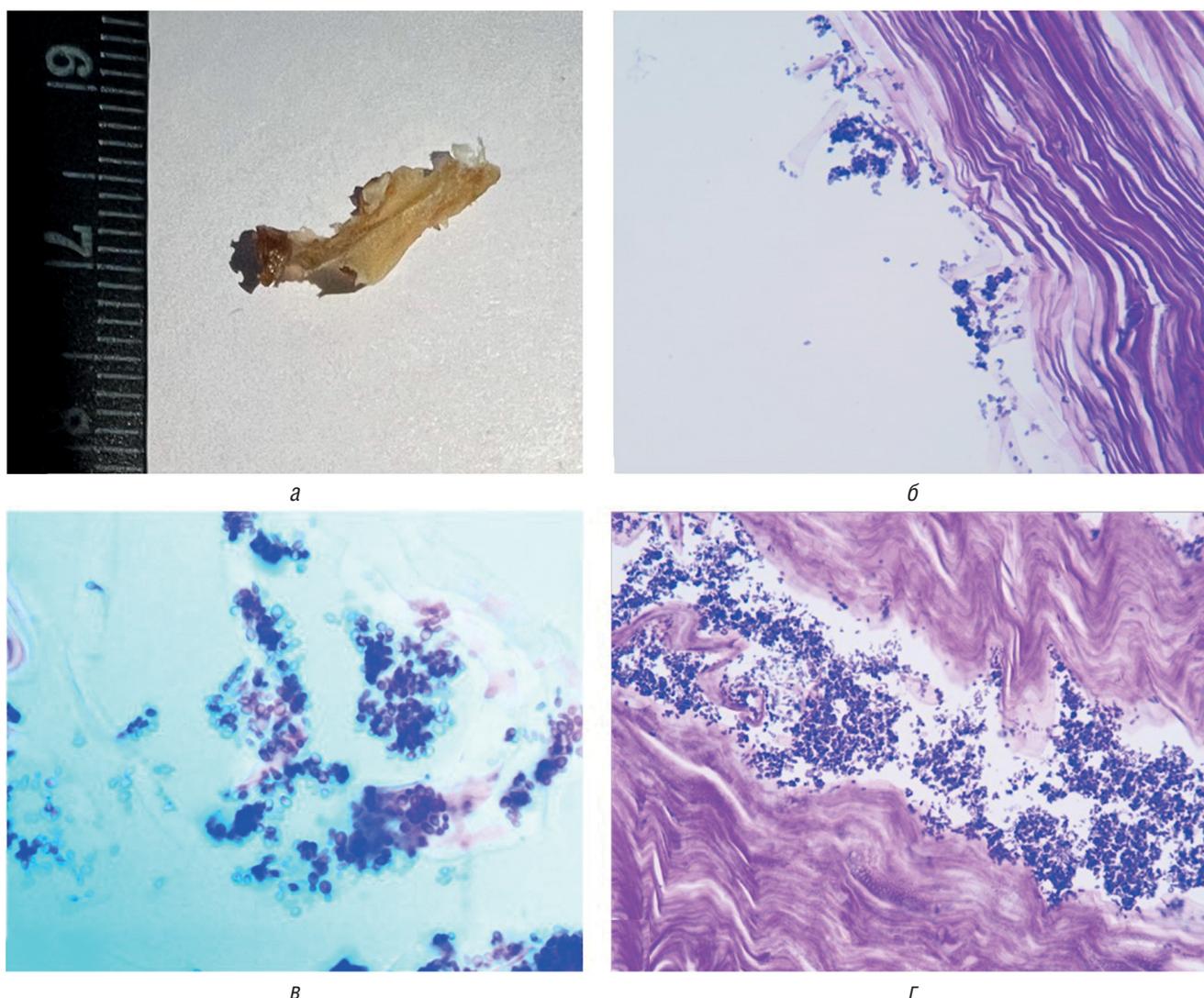


Рис. 4. Гиперкератотический слепок и гистологические изображения слепка из правого наружного слухового прохода: *а* — в результате патологического процесса на коже наружного слухового прохода формируется гиперкератотический слепок, плотно сращенный с подлежащей кожей. Гистологические изображения гиперкератотического слепка из правого наружного слухового прохода: *б* — окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; *в* — споры дрожжеподобных грибов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 1000$; *г* — слоистые кератиновые массы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$
 Fig. 4. Hyperkeratotic cast and histological images: *a* — a result of a pathological process, a hyperkeratotic cast is formed in the external auditory canal, tightly fused with the underlying skin. Histological image of a hyperkeratotic cast from the right external auditory canal: *б* — staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$; *в* — spores of yeast-like fungi. Hematoxylin and eosin staining, $\times 1000$ magnification; *г* — layered keratin masses. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$ magnification

Таблица 1. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования пациента
Table 1. The results of laboratory and instrumental methods of examination of the patient

Лабораторные и инструментальные исследования	Результаты
Общий анализ мочи	Без патологии
Общий (клинический) анализ крови	Без патологии
Биохимический анализ крови	АЛТ — 12,6 Е/л; АСТ — 18 Е/л; белок общий — 82 г/л; билирубин общий — 4,4 мкмоль/л; билирубин прямой — 2,3 мкмоль/л; глюкоза — 4,44 ммоль/л; креатинин — 66,9 мкмоль/л; магний — 1,1 ммоль/л; кальций — 2,34 ммоль/л; натрий — 145,53 ммоль/л; калий — 4,42 ммоль/л; железо — 16,8 ммоль/л; фосфор — 1,41 ммоль/л; витамин В ₁₂ — 414 пг/мл
Бактериологическое исследование на патогенные грибы из очагов поражения на коже волосистой части головы	Роста нет, при микроскопии элементы гриба не обнаружены
Бактериологическое исследование отделяемого из ушей	<i>Enterococcus faecalis</i> 10*5 КОЕ <i>Corynebacterium afermentas</i> 10*3 КОЕ Микробиота не выявлена <i>Klebsiella pneumoniae</i> 10*5 КОЕ, <i>Staph. epidermidis</i> 10*2 КОЕ
23.01.2021	
04.10.2022	
10.07.2023	
09.09.2023	

а также гистологическим исследованием (выявлены неравномерная атрофия, акантоз, рекативная гиперплазия базального слоя многослойного плоского эпителия, субэпителиально в дерме отмечается слабая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация). Дифференциальный диагноз проводился с псориазом (отсутствуют характерная клиническая симптоматика и гистологическая картина) и демодекозом (соскоб на демодекс отрицательный).

Лечение

Терапия пациентке проводилась в два этапа.

Первым этапом пациентке был назначен курс противогрибковой терапии:

1) перорально: итраконазол 200 мг 1 раз/сут в течение 1-й недели лечения, затем — 200 мг 1 раз/сут в течение первых двух дней каждого месяца лечения в течение 3 месяцев;

2) наружно: на пораженную кожу головы кетоконазол шампунь 2% 2 раза/нед в течение 4 недель, затем — 1 раз/2 нед;

3) наружно: на пораженную кожу НСП с целью улучшения эпителизации после удаления гиперкератотических слепков гель с альгинатом натрия, дезоксирибонуклеатом натрия (деринатом) и лидокаином. Небольшое количество геля размером с горошину наносить на кожу НСП 2 раза/сут на протяжении 14 дней.

Вторым этапом терапии пациентке были назначены системные ретиноиды. Внутрь изотретиноин по 10 мг в интермиттирующем режиме через день в течение 12 недель.

Повторная консультация врача-дерматовенеролога после первого этапа терапии.

14.04.2023 на приеме пациентка продолжает жаловаться на периодический умеренный зуд кожи волосистой части головы, ощущение дискомфорта и зуд в области НСП.

Местный статус. Без значительных изменений. Для верификации диагноза проведена панч-биопсия кожи волосистой части головы (рис. 5).

Диагноз: «21.9 Себорейный дерматит».

В связи с незначительным эффектом отменен итраконазол. Назначен второй этап терапии.

Повторная консультация врача-оториноларинголога после первого этапа терапии.

14.04.2023: состояние кожи НСП без динамики. Из обоих НСП удалены гиперкератотические слепки, плотно сращенные с подлежащей кожей. Извлеченный материал отправлен на гистологическое исследование (рис. 6).

Рекомендовано динамическое наблюдение и посещение врача-оториноларинголога 1 раз/мес для удаления гиперкератотических слепков.

Повторная консультация врача-дерматовенеролога после второго этапа терапии.

16.06.2023: пациентка отмечает значительное улучшение состояния кожи волосистой части головы. Для контроля состояния кожи и оценки эффективности лечения проведена повторная панч-биопсия (рис. 7).

Повторная консультация врача-оториноларинголога после второго этапа терапии. Состояние кожи обоих НСП значительно улучшилось. Извлеченные гиперкератотические слепки стали более тонкие, легче отделялись от кожи. Из обоих НСП удалены гиперкератотические слепки. Удаленный материал отправлен на гистологическое исследование (рис. 8).

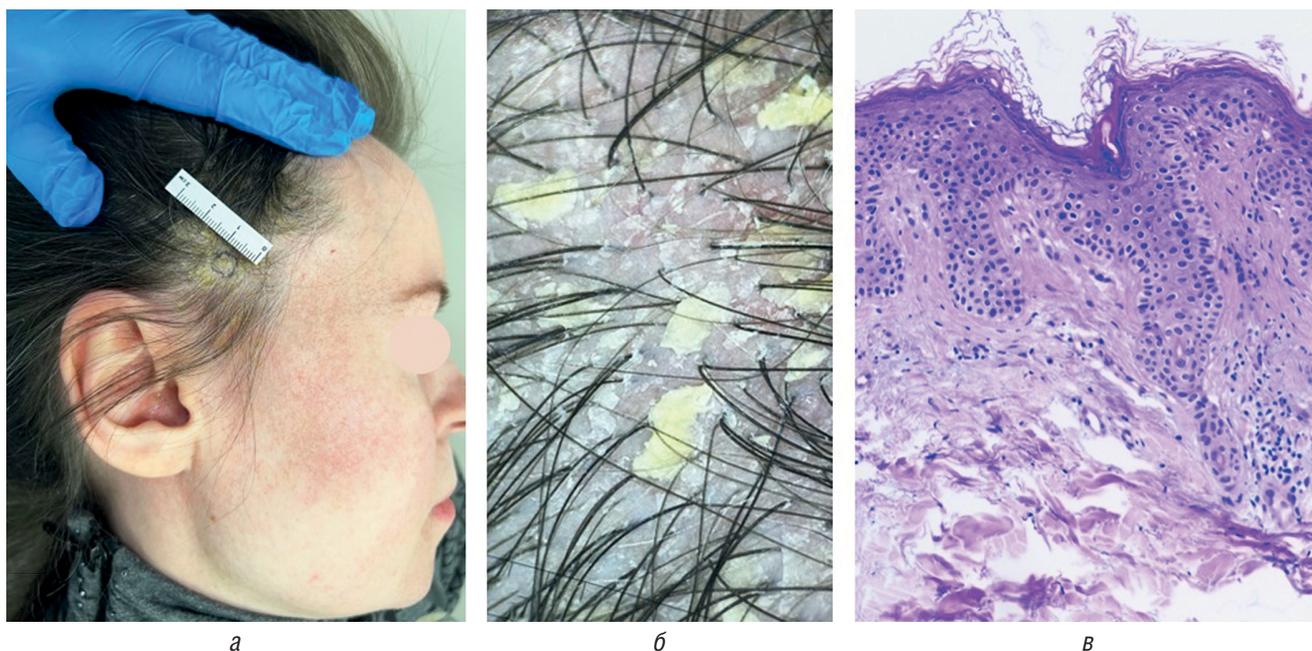
Исход и результаты последующего наблюдения.

При осмотре клиническая картина значительно улучшилась. Учитывая положительную динамику клинической картины СД и патоморфологическое улучшение при системной терапии изотретиноином, было принято решение продолжить терапию под динамическим наблюдением врача-дерматовенеролога и врача-оториноларинголога.

Обсуждение

В представленном клиническом случае описана пациентка с тяжелым течением СД, плохо поддающегося стандартной терапии. Несмотря на то, что общий соматический статус пациентки без особенностей, она испытывает сильный психологический дискомфорт от проявлений СД.

В настоящий момент в научном сообществе нет единого мнения об этиологии СД. Основными звеньями патогенеза считаются изменения качественного и количественного состава кожного сала, нарушение эпидермального барьера кожи и дефектный иммунный ответ на колонизацию кожи *Malassezia spp.* [6]. Детальное изучение состава и функционирования микробиоты кожи человека выявило нарушения при СД, однако до сих пор не ясно, является ли СД результатом изменения микробиома или сам провоцирует дисбактериоз [7]. В исследовании, проведенном P. Suchonwanit и соавт.



a

б

в

Рис. 5. Снимки волосистой части головы: *a* — макроснимок кожи волосистой части головы. Черной линией обозначена область взятия панч-биопсии; *б* — дерматоскопический снимок с помощью оптического устройства Handyscope (DermLite) с 20-кратным увеличением (FotoFinder; Германия), сопряженного со смартфоном под управлением мобильного приложения Handyscope pro. На коже волосистой части головы визуализируются желтоватые чешуйки, скопления чешуек на незначительно эритематозном фоне; *в* — гистологическое исследование кожи волосистой части головы. Выявлены неравномерная атрофия, акантоз, реактивная гиперплазия базального слоя многослойного плоского эпителия, субэпителиально в дерме отмечается слабая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, что соответствует себорейному дерматиту. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
 Fig. 5. A scalp images: *a* — a macro photograph of the scalp. The black line indicates the area of the punch biopsy; *б* — a dermatoscopic image using a Handyscope optical device (DermLite) with 20 \times magnification (FotoFinder; Germany) paired with the Handyscope pro mobile application. Yellowish scales and clusters of scales on a slightly erythematous background are visualized on the scalp skin; *в* — histological examination of the scalp skin. Uneven atrophy, acanthosis, and reactive basal hyperplasia of the multilayer squamous epithelium were revealed, subepithelial weak perivascular lymphocytic infiltration is noted in the dermis, which corresponds to seborrheic dermatitis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

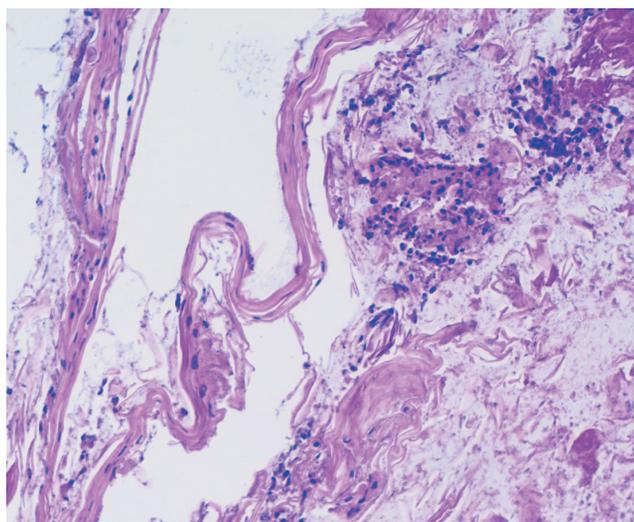


Рис. 6. Гистологическое изображение гиперкератотического слепка из левого наружного слухового прохода после первого этапа лечения. Слоистые кератиновые массы и небольшое количество нейтрофильных лейкоцитов. Споры грибов отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
 Fig. 6. Histological image of a hyperkeratotic cast from the left external auditory canal after the first stage of treatment. Layered keratin masses and a small number of neutrophilic leukocytes. There are no fungal spores. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

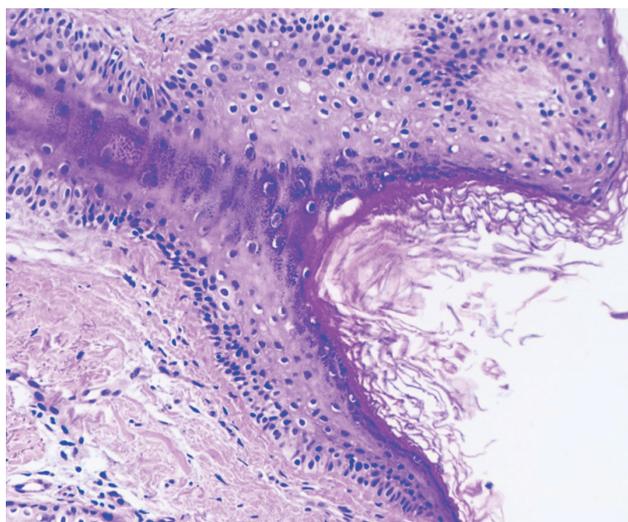


Рис. 7. Гистологическое изображение кожи волосистой части головы после второго этапа терапии. Выявлены неравномерная атрофия, акантоз, реактивная гиперплазия базального слоя многослойного плоского эпителия; субэпителиально в дерме воспалительной инфильтрации не отмечается. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
 Fig. 7. Scalp skin after the second stage of therapy. Histological examination of the scalp skin revealed uneven atrophy, acanthosis, reactive basal hyperplasia of the multilayer squamous epithelium; subepithelial inflammatory infiltration was not observed in the dermis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

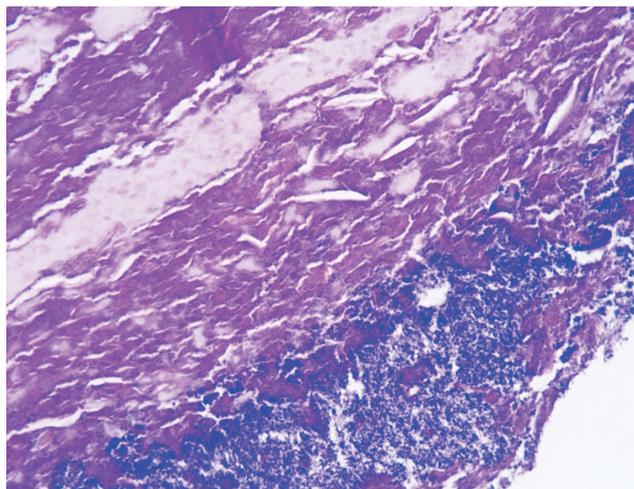


Рис. 8. Гистологическое изображение гиперкератотического слепка из левого наружного слухового прохода после второго этапа терапии. Слоистые некротизированные кератиновые массы и поверхностные скопления смешанной (кокко-бациллярной) бактериальной флоры. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 8. Hyperkeratotic cast from the left external auditory canal after the second stage of therapy. Layered necrotic keratin masses and surface accumulations of mixed (cocco-bacillary) bacterial flora. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

(2019), доказано, что среднее содержание липидов на поверхности кожи пациентов с СД выше, чем у здоровых испытуемых, и коррелирует с тяжестью СД [8]. Авторы предположили, что возможные изменения в липидном составе возникают из-за аномального процесса ороговения в пораженной коже. Было доказано, что повышенная секреция кожного сала нарушает регуляцию шелушения и липидной организации в роговом слое эпидермиса [8]. J. Nowowiejska и соавт. (2023) проанализировали данные научной литературы об изменении липидов кожи и нарушении их метаболизма при СД и пришли к выводу о необходимости дополнительных исследований [9].

Клинический проявления СД на коже НСП обусловлены особенностями строения данной области. Отличительной особенностью кожи хрящевого отдела НСП является слой хорошо развитой подкожной жировой клетчатки, содержащей апокринные церуминозные железы, которые продуцируют жировосковую смесь, выполняющую защитную функцию [10]. В норме НСП представляет собой самоочищающуюся структуру. Сера образует липидную пленку, защищающую кожу НСП, понижающую уровень pH и содержащую лизоцим, тем самым создавая неблагоприятную среду для болезнетворных микроорганизмов [11].

Проявления СД на коже НСП мало изучены, однако известны тяжелые осложнения хронического НО: приобретенный стеноз НСП, атрезия его просвета, кондуктивная тугоухость [12]. В зарубежной литературе для обозначения состояния, когда НСП обтурирован гиперкератотическими массами, которые плотно сращены с подлежащей кожей, используют термин «обтурирующий кератоз» [13, 14]. Общепринятого термина для удаленных гиперкератотических масс в литературе нет, мы использовали для их обозначения термин «гиперкератотический слепок».

У пациентки К. происходило формирование гиперкератотического слепка в просвете НСП на фоне СД. Данная патология значительно снижает слух пациента по кондуктивному типу. Механическое удаление гиперкератотического слепка является, по сути, ятрогенной травмой, провоцирующей образование нового гиперкератотического слепка и тем самым формирующей порочный круг. Поиск терапии остается открытым. Учитывая труднодоступность обработки кожи НСП наружными средствами, предпочтителен поиск системной терапии.

В зарубежной и отечественной литературе описано успешное применение при СД системной терапии изотретиноином [15–17]. Под действием ретиноидов улучшается состояние рогового слоя эпидермиса, снижается трансэпидермальная потеря воды, отшелушивается верхняя часть рогового слоя эпидермиса, что останавливает развитие гиперкератоза [18]. В научной литературе описана успешная терапия СД пероральными ретиноидами (изотретиноином) в низких дозировках в пределах 0,1–0,3 мг/кг/день в интермиттирующем режиме [16, 19, 20].

Согласно Российским клиническим рекомендациям, при резистентности СД к наружной терапии и большой площади поражения возможно системное применение противогрибковых препаратов [21]. Пациентке была проведена системная терапия итраконазолом с положительным клиническим результатом, однако полной ремиссии после проведенного лечения не наступило. Учитывая тяжесть СД, выраженный гиперкератоз кожи НСП, вторым этапом терапии пациентке была проведена системная терапия низкими дозами изотретиноина по 10 мг в интермиттирующем режиме через день в течение 12 недель.

В Российской Федерации назначение и применение зарегистрированных препаратов не по инструкции без подтвержденных клинических исследований может быть допустимо, когда других возможных методов лечения не существует и предполагается, что применение лекарственного препарата позволит избежать наступления неблагоприятного исхода, а потенциальная польза применения данного лекарственного препарата превосходит возможные риски. По решению врачебной комиссии пациентке был назначен изотретиноин «off label», применение которого не предусмотрено в Федеральных клинических рекомендациях по СД от 2022 г. [21, 22]. Доказано, что изотретиноин снижает секрецию сальных желез и стимулирует базальный апоптоз себоцитов.

В 2016–2017 гг. опубликованы научные статьи об эффективности использования изотретиноина при СД [16]. M. Rademaker и соавт. (2017) применяли изотретиноин в интермиттирующем режиме для лечения СД и описали выраженное положительное влияние на течение заболевания: уменьшение размера сальных желез на 51%, снижение выработки кожного сала на 64%, выраженное снижение воспаления [23]. Эффективность изотретиноина при СД объясняется себосупрессивным действием и модуляцией врожденного иммунитета за счет подавления сигнальных путей TLR-2 и NF- κ B со снижением продукции цитокинов, что приводит к уменьшению воспаления. При СД TLR-2 активируется липофильными грибами рода *Malassezia* у взрослых и *Candida spp.* у младенцев, присутствующую

щами в нормальной микробиоте кожи, что объясняет возможность местного лечения СД с помощью противогрибковых средств. При обширных очагах поражения кожи и резистентных к местному лечению высыпаниях возможно системное лечение СД изотретиноином, который можно рассматривать как препарат второй линии терапии, однако в настоящий момент нет общепризнанных данных о дозировке препарата, схеме терапии и продолжительности лечения [24]. Использование низких дозировок сравнимо по эффективности с лечением в стандартной дозе, при этом существенно снижаются риски развития побочных эффектов [19]. После окончания лечения у пациентки наблюдалось значительное клиническое улучшение, которое подтвердилось гистологическим исследованием кожи волосистой части головы: отсутствие воспалительной

инфильтрации в дерме (рис. 7). Улучшилось состояние кожи НСП: гиперкератотические слепки стали более тонкие, легче отделялись от кожи. В настоящий момент пациентка продолжает находиться под динамическим наблюдением врача-дерматовенеролога и врача-оториноларинголога на фоне продолжающейся терапии изотретиноином.

Заключение

Поражение кожи НСП на фоне СД может приводить к развитию НО с формированием гиперкератотического слепка и кондуктивной тугоухости. Необходимо консультирование пациентов с хроническим НО у врача-дерматовенеролога для своевременного выявления кожной патологии. Вопрос терапии пациентов требует дальнейшего изучения. ■

Литература/References

- Tucker D, Masood S. Seborrheic Dermatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551707> (accessed: 26.02.2024)
- Носуля Е.В., Кунельская В.Я., Ким И.А., Лучшева Ю.В. Наружный отит: клиническая диагностика и лечебная тактика. Вестник оториноларингологии. 2021;86(3):36–40. [Nosulya EV, Kunelskaya VYa, Kim IA, Luchsheva YuV. External otitis: clinical diagnostics and treatment tactics. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2021;86(3):36–40. (In Russ.)] doi: 10.17116/otorino20218603136
- Клинические рекомендации. Наружные отиты. 2021; 35 с. [Klinicheskie rekomendatsii. Naruzhnye otity. 2021; 35 p. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/663_1 (accessed: 26.02.2024).
- Dhooge I, D'hoop M, Loose D, Acke F. Acquired atresia of the external auditory canal: long-term clinical and audiometric results after surgery. Otol Neurotol. 2014;35(7):1196–2000. doi: 10.1097/MAO.0000000000000317
- Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю., Милешина Н.А., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И., Лучшева Ю.В. Лечение хронического экзематозного наружного отита. Вестник оториноларингологии. 2022;87(6):67–71. [Kunelskaya VYa, Ivoilov AYU, Milesheva NA, Shadrin GB, Machulin AI, Luchsheva YuV. Treatment of chronic eczematous otitis externa. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2022;87(6):67–71. (In Russ.)] doi: 10.17116/otorino20228706167
- Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022;15:1537–1548. doi: 10.2147/CCID.S284671
- Ferčec I, Lugović-Mihic L, Tambić-Andrašević A, Česić D, Grginić AG, Bešlić I, et al. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. Life (Basel). 2021;11(9):962. doi: 10.3390/life11090962
- Suchonwanit P, Triyangkulsri K, Ploydaeng M, Leerunyakul K. Assessing Biophysical and Physiological Profiles of Scalp Seborrheic Dermatitis in the Thai Population. Biomed Res Int. 2019;2019:5128376. doi: 10.1155/2019/5128376
- Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Lipid Alterations and Metabolism Disturbances in Selected Inflammatory Skin Diseases. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7053. doi: 10.3390/ijms24087053
- Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Золотова А.В. Современные аспекты лечения воспалительных заболеваний наружного уха. Вестник оториноларингологии. 2021;86(3):90–96. [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Zolotova AV. Modern aspects of inflammatory external ear diseases treatment. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2021;86(3):90–96. (In Russ.)] doi: 10.17116/otorino20218603190
- Bilal N, Kirişçi Ö, Özkaya E. Demodex Species Infestation in Patients with Ear Itching and Its Relationship to Itch Severity. Türkiye Parazit Derg. 2017;41(2):87–91. doi: 10.5152/tpd.2017.5070
- Guo L, Yang Y, Liu J, Su Y, Cai Z. Treatment of external auditory canal stenosis and atresia after transcanal endoscopic ear surgery. Am J Otolaryngol. 2023;45(2):104175. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.104175
- Harounian JA, Patel VA, Isildak H. Contemporary management of keratosis obturans: a systematic review. J Laryngol Otol. 2021;135(9):759–764. doi: 10.1017/S0022215121001912
- Dalton SR, Ferringer T, Mowad CM. Obstruction of the external auditory canal by a keratin cast: Keratosis obturans or cholesteatoma? J Am Acad Dermatol. 2011;65(3):e88–e89. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.041
- Yanfei Z, Xiaoying N, Dingwei Z, Wei W, Jianwen R. Efficacy and safety of oral isotretinoin in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis: a retrospective study. Int J Dermatol. 2023;62(6):759–763. doi: 10.1111/ijd.16582
- de Souza Leão Kamamoto C, Sanudo A, Hassun KM, Bagatin E. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. Int J Dermatol. 2017;56(1):80–85. doi: 10.1111/ijd.13408
- Leroy AK, Cortez de Almeida RF, Obadia DL, Frattini S, Melo DF. Scalp Seborrheic Dermatitis: What We Know So Far. Skin Appendage Disord. 2023;9(3):160–164. doi: 10.1159/000529854
- Петрова С.Ю., Альбанова В.И., Ноздрин К.В., Гузев К.С. Основные эффекты воздействия ретинола пальмитата на структуры кожи и принципы его применения в дерматологической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):6–17. [Petrova SY, Albanova VI, Nozdryn KV, Guzev KS. Main effects of retinol palmitate on skin structures and the technology of its use in dermatological practice. Vestnik dermatologii i venerologii. 2023;99(1):6–17. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1375
- Маркелова Е.М. Эффективность применения низких доз системного изотретиноина в лечении себорейного дерматита. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(31):34–38. [Markelova EM. The effectiveness of the use of low doses of systemic isotretinoin in the treatment of Seborrheic Dermatitis. Effektivnaya farmakoterapiya. 2022;18(31):34–38. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-31-34-38
- Gualtieri B, Panduri S, Chiricozzi A, Romanelli M. Improvement of severe facial seborrheic dermatitis following low-dose isotretinoin therapy. G Ital Dermatol Venereol. 2020;155(5):685–686. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06029-7
- Клинические рекомендации. Себорейный дерматит. 2022; 29 с. [Klinicheskie rekomendatsii. Seboreynyy dermatit. 2022; 29 p.

(In Russ.]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/215_2 (accessed: 26.02.2024).

22. Барышникова И.Н., Кетова Г.Г., Зарипова Г.Р., Шамурова Ю.Ю., Кузин А.И., Шамина О.М. Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(2):73–79. [Baryshnikova IN, Ketova GG, Zaripova GR, Shamurova YuYu, Kuzin AI, Shamina OM. Normativno-pravovye aspekty naznacheniya lekarstvennykh

preparatov ne po instruktsii (off-label) v Rossiyskoy Federatsii. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2023;32(2):73–79. (In Russ.)] doi: 10.32756/0869-5490-2023-2-73-79

23. Rademaker M. Low-Dose Isotretinoin for Seborrhoeic Dermatitis. J Cutan Med Surg. 2017;21(2):170–171. doi: 10.1177/1203475416676806

24. Bagatin E, Costa CS, Rocha MADD, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology — Brazilian Society of Dermatology. Ann Bras Dermatol. 2020;95(Suppl 1):19–38. doi: 10.1016/j.abd.2020.09.001

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.И. Крюков, Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, Ю.Д. Мунзалевская, О.И. Пацап; сбор и обработка материала — Т.А. Гайдина, Ю.Д. Мунзалевская, Г.Б. Шадрин, О.И. Пацап; написание текста — Т.А. Гайдина, Ю.Д. Мунзалевская, Г.Б. Шадрин; редактирование — А.И. Крюков, Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, Г.Б. Шадрин.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. The concept and design of the study — Andrey I. Kriukov, Tatiana A. Gaydina, Anton S. Dvornikov, Yuliya D. Munzalevskaya, Olga I. Patsap; collection and processing of material — Tatiana A. Gaydina, Yuliya D. Munzalevskaya, Georgy B. Shadrin, Olga I. Patsap; writing — Tatiana A. Gaydina, Yuliya D. Munzalevskaya, Georgy B. Shadrin; editing — Andrey I. Kriukov, Tatiana A. Gaydina, Anton S. Dvornikov, Georgy B. Shadrin.

Информация об авторах

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

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

Крюков Андрей Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>; eLibrary SPIN: 9393-8753; e-mail: krukov_ai@rsmu.ru

Шадрин Георгий Борисович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-5302>; eLibrary SPIN: 7317-7344; e-mail: mycolog@mail.ru

Мунзалевская Юлия Дмитриевна — аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5112-3671>; e-mail: mynza_90@mail.ru

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

Information about the authors

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

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

Andrey I. Kriukov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>; eLibrary SPIN: 9393-8753; e-mail: krukov_ai@rsmu.ru

Georgy B. Shadrin — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-5302>; eLibrary SPIN: 7317-7344; e-mail: mycolog@mail.ru

Yuliya D. Munzalevskaya — MD, PhD, Student; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5112-3671>; e-mail: mynza_90@mail.ru

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

Статья поступила в редакцию: 05.03.2024

Принята к публикации: 02.08.2024

Опубликована онлайн: 29.09.2024

Submitted: 05.03.2024

Accepted: 02.08.2024

Published online: 29.09.2024

<https://doi.org/10.25208/vdv16771>

Синдром желтых ногтей: серия из двух клинических случаев и обзор литературы

© Гостева Т.А.^{1*}, Клеузович В.М.², Саранюк Р.В.³

¹ Курчатровский центр современной медицины, Курчатов, Курская область, Россия

² ООО «Диво», Подольск, Московская область, Россия

³ ИП Саранюк Р.В. «Дерма Эксперт», Курск, Россия

Синдром желтых ногтей представляет собой редкое заболевание неясной этиологии, характеризующееся поражением паренхимы легких и ногтевого аппарата. Этиопатогенез заболевания остается невыясненным. Нет точных эпидемиологических данных о заболевании в связи с его низкой частотой встречаемости. Клиническая картина, которая позволяет заподозрить данное заболевание, представляет собой сочетание изменения цвета ногтевых пластин, лимфедемы и таких легочных проявлений, как наличие бронхоэктазов, хронического бронхита, синусита, рецидивирующего плеврального выпота, пневмонии, диссеминированных процессов в легких. Синдром желтых ногтей – серьезная междисциплинарная проблема в плане как диагностики, так и терапии данной группы пациентов. Утвержденных методов лечения синдрома желтых ногтей не существует. Это заболевание может разрешиться самостоятельно в течение нескольких месяцев в том случае, если оно не ассоциировано с каким-либо паранеопластическим синдромом. В статье представлена серия из двух клинических случаев с установленным диагнозом «синдром желтых ногтей», освещены известные на сегодняшний день данные об этиопатогенезе и клинической картине заболевания, рассмотрены вопросы его диагностики и лечения.

Ключевые слова: синдром желтых ногтей; бронхоэктазы; ксантонихия; онихолизис

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 пациентов: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме для журнала «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Гостева Т.А., Клеузович В.М., Саранюк Р.В. Синдром желтых ногтей: серия из двух клинических случаев и обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):89–96. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16771>



<https://doi.org/10.25208/vdv16771>

Yellow nail syndrome: a series of two clinical cases and review of the literature

© Tatyana A. Gosteva^{1*}, Victoria M. Kleuzovich², Roman V. Saraniuk³

¹ Kurchatov Center for Modern Medicine, Kurchatov, Kursk Region, Russia

² LLC "Divo", Podolsk, Moscow Region, Russia

³ IC "Derma Expert", Kursk, Russia

Yellow nail syndrome is a rare disease of unknown etiology, characterized by damage to the lung parenchyma and nail apparatus. The etiopathogenesis of the disease remains unclear. There are no precise epidemiological data on the disease due to its low incidence. The clinical picture that allows one to suspect this disease is a combination of changes in the color of the nail plates, lymphedema and such pulmonary manifestations as the presence of bronchiectasis, chronic bronchitis, sinusitis, recurrent pleural effusion, pneumonia, disseminated processes in the lungs. Yellow nail syndrome is a serious interdisciplinary problem in terms of both diagnosis and therapy of this group of patients. There are no approved treatments for yellow nail syndrome. This disease can resolve on its own within a few months if it is not associated with any paraneoplastic syndrome. The article presents a series of two clinical cases with an established diagnosis of yellow nail syndrome, highlights currently known data on the etiopathogenesis and clinical picture of the disease, and examines issues of its diagnosis and treatment.

Keywords: yellow toenail syndrome; bronchiectasis; xanthonychia; onycholysis

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

Funding source: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

Patients consent: the patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Gosteva TA, Kleuzovich VM, Saraniuk RV. Yellow nail syndrome: a series of two clinical cases and review of the literature. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(5):89–96. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16771>



Актуальность

Синдром желтых ногтей представляет собой редкое заболевание неясной этиологии, характеризующееся поражением паренхимы легких, ногтей и лимфедемой. Вопрос об этиологии и патогенезе заболевания остается открытым. Некоторые исследователи выделяют поражение лимфатических сосудов как основную причину развития данного синдрома. Другая гипотеза предполагает, что в основе развития этого заболевания лежит микроваскулопатия, приводящая к потере белка через стенки сосудов [1]. Также некоторые исследователи указывают на роль в развитии синдрома желтых ногтей диоксида титана (TiO₂), что обусловлено его значимо большими концентрациями в ногтевых пластинах пациентов с данным синдромом по сравнению со здоровыми индивидами [2, 3], но гипотеза не может считаться полностью достоверной и требует дальнейшего изучения [4].

Клиническая картина, которая позволяет заподозрить данное заболевание, представляет собой сочетание изменения цвета ногтевых пластин, лимфедемы и таких легочных проявлений, как наличие бронхоэктазов, хронического бронхита, рецидивирующего плеврального выпота и пневмонии. Синдром желтых ногтей — серьезная междисциплинарная проблема в плане как диагностики, так и лечения данной группы пациентов.

В статье представлена серия из двух клинических случаев установленного диагноза синдрома желтых ногтей, освещены известные на сегодняшний день данные об этиопатогенезе и клинической картине заболевания, рассмотрены вопросы его диагностики и лечения.

Клинический случай 1

Пациент (женщина), 48 лет, обратилась за помощью к дерматологу с жалобами на изменение цвета и утолщение ногтевых пластин, периодический кашель

с вязкой, трудно отделяемой мокротой, одышку при интенсивной физической нагрузке.

Со слов пациента, вышеописанные жалобы появились 3 года назад с постепенным ухудшением состояния. Анамнез жизни без особенностей. С 2007 г. наблюдается у пульмонолога по поводу хронического обструктивного бронхита и бронхоэктазов. Стаж курения — более 10 лет.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Физикальный осмотр: общее состояние удовлетворительное. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, единичные сухие хрипы. ЧДД — 16/мин. Сатурация кислородом — 97%. Тоны приглушены, ритмичные; ЧСС — 88/мин; АД — 130/90 мм рт. ст. Язык влажный, обложен у корня. Живот мягкий, безболезненный.

Дерматологический статус: кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые; элементов сыпи и признаков воспаления не отмечается. На ногтевых пластинах всех пальцев стоп и кистей отмечается изменение цвета на грязно-желтый и их выраженное утолщение, помутнение ногтевых пластин. На некоторых ногтевых пластинах пальцев стоп и кистей определяются различные типы дистрофий: онихолизис, продольные борозды, точечные углубления. Отмечается выраженная отечность проксимального и боковых ногтевых валиков на пальцах кистей, пальцев стопы и самой стопы в целом; при пальпации безболезненны (рис. 1–2).

Лабораторные, инструментальные методы исследования

Общий анализ крови: эритроциты — $4,52 \times 10^{12}$ клеток/л; гемоглобин — 128 г/л; тромбоциты — 224×10^9 клеток/л; лейкоциты — $9,0 \times 10^9$ клеток/л;



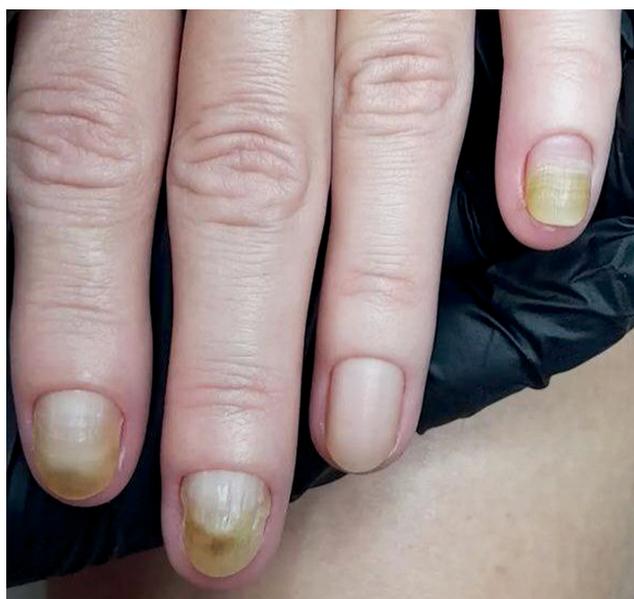
а



б

Рис. 1. Поражения ногтей и лимфедема при синдроме желтых ногтей: выраженный отек нижних конечностей (лимфедема) в сочетании с утолщением и потерей прозрачности ногтевых пластин: а — левая стопа; б — правая стопа

Fig. 1. Nail lesions and lymphedema in yellow nail syndrome: marked edema of the lower extremities (lymphedema) combined with thickening and loss of transparency of the nail plates: а — left foot; б — right foot



а



б

Рис. 2. Ксантонихия, онихолизис, утолщение и потеря прозрачности ногтевых пластин пальцев кистей у пациента с синдромом желтых ногтей: а — левая кисть; б — правая кисть

Fig. 2. Xanthonychia, onycholysis, thickening and loss of transparency of fingernail plates in a patient with yellow nail syndrome: а — left hand; б — right hand

нейтрофилы — 5,94; лимфоциты — $2,25 \times 10^9$ клеток/л; моноциты — $0,72 \times 10^9$ клеток/л; СОЭ — 20 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачность — прозрачная; относительная плотность — 1020; белок — 0; эпителий плоский — 2–3 в поле зрения; лейкоциты — до 5 в поле зрения; эритроциты — 0 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: глюкоза крови — 5,08 ммоль/л; общий белок — 77,7 г/л; креатинин — 79,4 мкмоль/л; мочевина — 5,80 ммоль/л; общий холестерин — 4,7 ммоль/л; билирубин — 11,25–3,2–8,05 мкмоль/л; АЛТ — 39,8 Ед/л; АСТ — 24,2 Ед/л.

Результат исследования ногтевых пластин на наличие патогенных грибов (соскоб и посев) — отрицательный.

Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) для уточнения диагноза. Заключение по результатам КТ ОГК: выраженные фиброзные изменения правого легкого с уменьшением нижней доли и формированием множественных смешанных бронхоэктазов.

После осмотра, лабораторно-инструментального обследования врачами пульмонологом и дерматовенерологом поставлен окончательный диагноз: «Бронхоэктатическая болезнь с локализацией бронхоэктазов в нижней и средней долях правого легкого. Хронический обструктивный бронхит, стадия неполной ремиссии. ДН 0–I. Синдром желтых ногтей».

Дифференциальный диагноз

Основными заболеваниями, с которыми в данном клиническом случае было необходимо провести дифференциальную диагностику, были онихомикоз и псориаз. Лабораторные исследования, в ходе которых проведены соскоб и посев материала ногтевых пластин, показали отсутствие патогенных грибов, что позволило исключить грибковое поражение ногтей. Клиническая картина поражений ногтей не включала такие

симптомы псориаза, как симптом «масляного» пятна, хотя были отмечены точечные углубления. Учитывая, что точечные углубления являются одним из наиболее неспецифических проявлений ониходистрофий, только их присутствие не может свидетельствовать о наличии у пациента псориазической ониходистрофии. Также на коже пациента не было обнаружено элементов псориазических высыпаний.

Лечение

Дерматолог рекомендовал пациенту для стимуляции роста ногтевых пластин наружные препараты на основе хитозана в виде раствора в режиме 2 раза/день в течение 3 месяцев; крем бетаметазона дипропионат однократно на ночь под лейкопластырную повязку в область проксимальных ногтевых валиков на 1 месяц.

Данные назначения были обусловлены противовоспалительным действием наружных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды, с целью устранения признаков воспаления в зоне матрицы ногтя и проксимальных ногтевых валиков; стимуляция роста ногтевых пластин препаратами на основе хитозана рекомендована с целью более быстрого устранения имеющихся проявлений ониходистрофии.

Рекомендации пульмонолога: отказ от курения; карбоцистеин 1 таблетка (375 мг) 3 раза/сут 10 дней; ингаляционная терапия через небулайзер Амброксол (Лазолван) 25 капле + Ипратропия бромид/фенотерол гидробромид (беродуал Н) 10 капле + 2,0 мл физиологического раствора 2 раза/сут 5–7 дней (утром и вечером); токоферол (витамин Е) 1 капсула (400 мг) 1 раз/сут 1 месяц.

Исход и результаты последующего наблюдения

С момента выявления и на протяжении всего периода лечения отмечалась положительная динамика со

стороны как органов дыхания, так и состояния ногтей. В настоящий момент пациент находится на динамическом наблюдении у пульмонолога по месту жительства.

Клинический случай 2

Пациент (женщина), 24 года, обратилась за помощью к дерматологу с жалобами на изменение цвета ногтевых пластин кистей, эпизодический кашель с вязкой мокротой преимущественно в утренние часы, одышку при интенсивной физической нагрузке.

Со слов пациента, вышеописанные изменения развились в течение 1 года. Анамнез жизни без особенностей.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Физикальный осмотр: общее состояние удовлетворительное. Дистальные фаланги пораженных пальцев умеренно отечные. В легких дыхание проводится во все отделы, единичные сухие хрипы. ЧДД — 16/мин. Сатурация кислорода — 98%. Тоны ясные, ритмичные; ЧСС — 78/мин; АД — 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный.

Дерматологический статус: кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые; элементов сыпи не отмечается. На ногтевых пластинах I пальцев кистей и стоп отмечаются изменение цвета на молочно-белый и умеренно выраженное утолщение; помутнение ногтевых пластин. На ногтевой пластине I пальца правой кисти определяется онихолизис в области боковых ногтевых валиков. На ногтевой пластине I пальца правой стопы также отмечается онихолизис, затрагивающий 1/3 ногтя с изменением цвета в области поражения на грязно-желтый. Дистальные фаланги пораженных пальцев стоп и кистей умеренно отечны; при пальпации безболезненны (рис. 3).

Лабораторно-инструментальные методы исследования

Общий анализ крови: эритроциты — $5,2 \times 10^{12}$ клеток/л; гемоглобин — 134 г/л; тромбоциты — 310×10^9 клеток/л; лейкоциты — $7,6 \times 10^9$ клеток/л; нейтрофилы — 4,56; лимфоциты — $1,04 \times 10^9$ клеток/л; моноциты — $0,42 \times 10^9$ клеток/л; СОЭ — 2 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачность — прозрачная; относительная плотность — 1020; белок — 0; эпителий плоский — 2–3 в поле зрения; лейкоциты — 2–4 в поле зрения; эритроциты — 0 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: глюкоза крови — 4,2 ммоль/л; общий белок — 78 г/л; креатинин — 92 мкмоль/л; мочевина — 8,80 ммоль/л; общий холестерин — 3,7 ммоль/л; билирубин — 9,5–3,4–6,1 мкмоль/л; АЛТ — 24 Ед/л; АСТ — 22 Ед/л.

Результат исследования ногтевых пластин на наличие патогенных грибов (соскоб и посев) отрицательный.

Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). Результаты КТ ОГК: форма грудной клетки не деформирована. Легочные поля симметричны. В S5 правого и в S9, 10 левого легкого визуализируются множественные бронхоэктазы. Прочая паренхима без очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких не расширены. Просветы трахеи и крупных бронхов не сужены. Лимфатические узлы средостения не увеличены. Средостение расположено по срединной линии, нормальной ширины. Камеры сердца не расширены. Дуга аорты и коронарных сосудов не изменена. Плевральные полости свободны. Диафрагма расположена обычно. Костный скелет и мягкие ткани грудной клетки без патологических изменений. Заключение: КТ-картина бронхоэктатической болезни правого и левого легкого.

По заключению дерматовенеролога, пульмонолога и результатам лабораторно-инструментальных иссле-



а



б

Рис. 3. Выраженное утолщение, потеря прозрачности ногтей и онихолизис у пациента с синдромом желтых ногтей: а — на правой стопе; б — на правой кисти
Fig. 3. Marked thickening, loss of nail translucency and onycholysis in a patient with yellow nail syndrome: а — right foot; б — right hand

дований был выставлен окончательный диагноз: «Бронхоэктатическая болезнь с локализацией в средней доле S5 правого легкого и нижней доли S9, 10 левого легкого, стадия ремиссии. Хронический необструктивный бронхит, стадия неполной ремиссии. ДН 0. Синдром желтых ногтей».

Дифференциальный диагноз

Основным заболеванием, с которым в данном клиническом случае было необходимо провести дифференциальную диагностику, был микоз ногтей. Лабораторные исследования, в ходе которых проведен соскоб и посев материала из ногтевых пластин, показали отсутствие патогенных грибов, что позволило исключить грибковое поражение ногтей.

Лечение

Рекомендации дерматолога: наружные препараты для стимуляции роста ногтевых пластин на основе хитозана в виде раствора в режиме 2 раза/день в течение 3 месяцев; крем бетаметазона дипропионат однократно на ночь под лейкопластырную повязку в область проксимальных ногтевых валиков на 1 месяц.

Данные назначения были обусловлены противовоспалительным действием наружных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды, с целью устранения признаков воспаления в зоне матрицы ногтя и проксимальных ногтевых валиков; стимуляция роста ногтевых пластин препаратами на основе хитозана была рекомендована с целью более быстрого устранения имеющихся ониходистрофий.

Рекомендации пульмонолога: отказ от курения; амброксол 1 таблетка (30 мг) 3 раза/сут 10 дней, токоферол (витамин E) 1 капсула (400 мг) 1 раз/сут 1 месяц.

Исход и результаты последующего наблюдения

С момента выявления и на протяжении всего периода лечения отмечалась положительная динамика со стороны как органов дыхания, так и состояния ногтевого аппарата. В настоящий момент пациент находится на динамическом наблюдении у пульмонолога по месту жительства.

Обсуждение

Синдром желтых ногтей представляет собой редкое хроническое идиопатическое заболевание, поражающее ногтевые пластины, органы дыхания и проявляющееся выраженной лимфедемой [5]. Впервые данный синдром был описан J. Heller в 1927 г. [6]. Позже 1964 г. P.D. Samman и W.F. White описали серию клинических случаев, в которой показали связь между поражением ногтевых пластин и лимфедемой у пациентов [7].

Вопрос об этиологии и патогенезе заболевания остается открытым. Некоторые исследователи предполагают, что патогенез синдрома желтых ногтей связан с поражением лимфатических сосудов, что вписывается в клиническую картину развития у пациентов с синдромом желтых ногтей лимфедемы, плеврального выпота и изменения цвета ногтей. В то же время данное предположение трудно рассматривать в качестве причины развития у пациентов с синдромом желтых ногтей риносинуситов и бронхоэктатической болезни. Другая гипотеза предполагает, что в основе указанного заболевания основную роль играет микроваскулопатия, приводящая к потере белка через стенки сосудов [8].

Данная гипотеза подтверждается данными капилляроскопии ногтевого ложа пациентов с синдромом желтых ногтей, где иногда выявлялись расширенные и извилистые капиллярные петли [8].

Классической триадой симптомов для постановки диагноза «синдром желтых ногтей» являются поражения ногтевых пластин, органов дыхания и лимфедема. Позже в 1966 г. P.A. Emerson добавил в ряд диагностических критериев плевральный выпот [9]. Для постановки диагноза «синдром желтых ногтей» достаточно выявить два любых диагностических критерия из классической триады, хотя без определения поражения ногтей диагноз не может считаться полным [10]. Также следует отметить, что классическая триада симптомов при синдроме желтых ногтей встречается только у 27%–60% пациентов [5, 8, 11].

Наличие лимфедемы — один из диагностических признаков синдрома желтых ногтей. Данный симптом встречается в 29%–80% случаев заболевания и может быть первым его признаком примерно у 1/3 пациентов [22–24]. Клинически лимфедема при синдроме желтых ногтей ничем не отличается от первично развившейся лимфедемы и характеризуется двусторонним поражением нижних конечностей ниже коленных суставов.

Поражения ногтей выступают основным клиническим признаком синдрома желтых ногтей. Несмотря на небольшое количество клинических наблюдений, в научной литературе патологические изменения при данном заболевании хорошо описаны и имеют довольно разнообразную клиническую картину. Синдром желтых ногтей сам по себе является одной из системных причин замедления роста ногтевых пластин. В ряде исследований отмечается, что продольный рост ногтей у пациентов с синдромом желтых ногтей вдвое медленнее по сравнению со здоровыми индивидами — соответственно 0,23 по сравнению с 0,46 мм/нед [27, 28]. Помимо медленного роста ногтевых пластин, синдром желтых ногтей характеризуется наличием различных типов ониходистрофий, включая как атрофические изменения ногтей, так и их дисхромиию (табл. 1).

Дисхромия — основной клинический признак поражения ногтей при синдроме желтых ногтей. Ногтевые пластины становятся мутными, отмечается изменение цвета ногтей на светло-желтый. В зависимости от сроков и тяжести течения заболевания цвет ногтей может изменяться со светло-желтого до желто-зеленого или грязно-желтого. При онихолизисе большой площади изменения цвета наступают быстрее по сравнению с плотно прилегающими к ложу ногтевыми пластинами.

Диагностика синдрома желтых ногтей представляет собой сложную клиническую задачу. Как было сказано выше, манифестация каждого клинического признака из классической триады может быть сильно растянута во времени, что создает значительные трудности в диагностике как основного заболевания, так и сопутствующих расстройств. Учитывая, что поражения ногтей выступают основным клиническим признаком синдрома желтых ногтей, их роль в постановке диагноза трудно переоценить. Поражения ногтей при синдроме желтых ногтей имеют достаточно богатую клиническую картину, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с различными заболеваниями и состояниями.

Изменения ногтевых пластин при синдроме желтых ногтей следует дифференцировать с красным плоским

Таблица 1. Поражения ногтей, характерные для синдрома желтых ногтей
Table 1. Nail lesions characteristic of yellow nail syndrome

Атрофические поражения ногтей	Состояние кутикулы	Состояние лунки ногтей
Изменение цвета (дисхромия) ногтей: лейконихия, ксантони́хия, хлорони́хия [12]	Нарушение целостности или отсутствие кутикулы [13]	Мутная или отсутствующая лунка [12]
Склерони́хия [13]	–	–
Онихолизис [14, 15]	–	–

лишаем, псориазом, очаговой алопецией, хронической паронихией, онихогрифозом и приобретенной пахионихией [16–18]. Также дифференциальную диагностику следует проводить с инфекционными поражениями ногтей, такими как кандидоз и трихофития ногтевых пластин, поражениями ногтей бактерией *Pseudomonas aeruginosa* [20].

Следует также отметить, что важную роль в дифференциальной диагностике синдрома желтых ногтей играет анамнез пациента (прием лекарственных средств, профессиональная и социальная деятельность, связанная с длительным контактом с водой).

Утвержденных методов лечения синдрома желтых ногтей не существует. Заболевание может разрешиться самостоятельно в течение нескольких месяцев [21] при условии, что оно не ассоциировано с каким-либо паранеопластическим синдромом [22]. Лечение носит симптоматический характер.

По данным литературы, для терапии ногтевых пластин применяется широкий спектр лекарственных препаратов, включая системный прием витамина Е, противогрибковые средства, внутриочаговое введение глюкокортикостероидов, сульфат цинка, антибактериальные препараты [23, 24, 27, 28].

Описанные в данной статье случаи совпадают с клиническими данными, представленными в литературе. У обоих пациентов отмечались выраженные поражения ногтей, такие как изменение их цвета и развитие онихолизиса как превалирующего типа ониходистрофии. Также у обоих пациентов наблюдалась часто встречающаяся патология органов дыхания в виде бронхоэктатической болезни, что тоже описано в литературе. При более детальном обследовании пациентов на предмет выявления сопутствующих расстройств, включая паранеопластические процессы, никаких нарушений со стороны других органов и систем не было выявлено.

Заключение

Синдром желтых ногтей представляет собой сложную, малоизученную междисциплинарную проблему, которая требует особого внимания клиницистов. Учитывая, что изменение ногтей — основной клинический признак данного синдрома, врачи-дерматологи должны тщательнее оценивать клиническую картину поражений и соотносить ее с возможными поражениями внутренних органов и систем, ассоциированных с данным синдромом. ■

Литература/References

- Maldonado F, Ryu JH. Yellow nail syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(4):371–375. doi: 10.1097/MCP.0b013e32832ad45a
- Berglund F, Carlmark B. Titanium, sinusitis, and the yellow nail syndrome. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143:1–7. doi: 10.1007/s12011-010-8828-5
- Ataya A, Kline KP, Cope J, Alnuaimat H. Titanium exposure and yellow nail syndrome. *Respir Med Case Rep.* 2015;16:146–147. doi: 10.1016/j.rmcr.2015.10.002
- Hoque SR, Mansour S, Mortimer PS. Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1230–1234. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07894.x
- Hiller E, Rosenow EC 3rd, Olsen AM. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. *Chest.* 1972;61(5):452–458. doi: 10.1378/chest.61.5.452
- Heller J. Die Krankheiten der Nagel. In: Jadassohn's Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten. Vol. 13. Pt 2. Berlin: Julius Springer; 1927. 423 p.
- Samman PD, White WF. The “yellow nail” syndrome. *Br J Dermatol.* 1964;76:153–157. doi: 10.1111/j.1365-2133.1964.tb14499.x
- D'Alessandro A, Muzi G, Monaco A, Filiberto S, Barboni A, Abbritti G. Yellow nail syndrome: does protein leakage play a role? *Eur Respir J.* 2001;17(1):149–152. doi: 10.1183/09031936.01.17101490
- Emerson PA. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. *Thorax.* 1966;21(3):247–253. doi: 10.1136/thx.21.3.247
- Hoque SR, Mansour S, Mortimer PS. Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1230–1234. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07894.x
- Maldonado F, Tazelaar HD, Wang CW, Ryu JH. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest.* 2008;134(2):375–381. doi: 10.1378/chest.08-0137
- Moffitt DL, de Berker DA. Yellow nail syndrome: the nail that grows half as fast grows twice as thick. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(1):21–23. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00563.x
- Baran R. Pigmentations of the nails (chromonychia). *J Dermatol Surg Oncol.* 1978;4(3):250–254. doi: 10.1111/j.1524-4725.1978.tb00422.x
- Stosiek N, Peters KP, Hiller D, Riedl B, Hornstein OP. Yellow nail syndrome in a patient with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 1):792–794. doi: 10.1016/s0190-9622(09)80277-6

15. Holzberg M. The nail in systemic disease. In: Baran R, de Berker DAR, Holzberg M, Thomas L, eds. *Baran and Dawber's diseases of the nails and their management*. 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. P. 328–330.
16. Chiriac A, Brzezinski P, Foia L, Marincu I. Chloronychia: green nail syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa* in elderly persons. *Clin Interv Aging*. 2015;10:265–267. doi: 10.2147/CIA.S75525
17. Haneke E. Isolated bullous lichen planus of the nails mimicking yellow nail syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 1983;8(4):425–428. doi: 10.1111/j.1365-2230.1983.tb01806.x
18. Baran R. Lichen planus of the nails mimicking the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):1117–1118. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03811.x
19. Brice G, Mansour S, Bell R, Collin JR, Child AH, Brady AF, et al. Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphoedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *J Med Genet*. 2002;39(7):478–483. doi: 10.1136/jmg.39.7.478
20. Venencie PY, Dicken CH. Yellow nail syndrome: report of five cases. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(2 Pt 1):187–192. doi: 10.1016/s0190-9622(84)70021-1
21. Slee J, Nelson J, Dickinson J, Kendall P, Halbert A. Yellow nail syndrome presenting as non-immune hydrops: second case report. *Am J Med Genet*. 2000;93(1):1–4.
22. Jiyad Z, Cousins E, Stanton A, Mortimer P. Yellow nail syndrome: a primary lymphatic disorder? *Br J Dermatol*. 2014;171(Suppl 1):9.
23. Iqbal M, Rossoff LJ, Marzouk KA, Steinberg HN. Yellow nail syndrome: resolution of yellow nails after successful treatment of breast cancer. *Chest*. 2000;117(5):1516–1518. doi: 10.1378/chest.117.5.1516
24. Norton L. Further observations on the yellow nail syndrome with therapeutic effects of oral alpha-tocopherol. *Cutis*. 1985;36(6):457–462.
25. Abell E, Samman PD. Yellow nail syndrome treated by intralesional triamcinolone acetonide. *Br J Dermatol*. 1973;88(2):200–201.
26. Ayres S Jr, Mihan R. Yellow nail syndrome: response to vitamin E. *Arch Dermatol*. 1973;108(2):267–268.
27. Imadojemu S, Rubin A. Dramatic improvement of yellow nail syndrome with a combination of intralesional triamcinolone, fluconazole, and sinusitis management. *Int J Dermatol*. 2015;54(11):e497–e499. doi: 10.1111/ijd.12916
28. Vignes S, Baran R. Yellow nail syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):42. doi: 10.1186/s13023-017-0594-4

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку и написание статьи. Сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи — Т.А. Гостева, Р.В. Саранюк; сбор и обработка материала — В.М. Kleuzovich.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work, preparation and writing of the article. Collection and processing of material, article writing and editing — Tatyana A. Gosteva, Roman V. Saraniuk; collection and processing of material — Victoria M. Kleuzovich.

Информация об авторах

*Гостева Татьяна Александровна — адрес: Россия, 307250, Курская область, Курчатов, ул. Энергетиков, д. 10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>; e-mail: gosteva.t.tatyana@yandex.ru

Клеузович Виктория Михайловна — ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9593-5892>; e-mail: example@address.ru

Саранюк Роман Владимирович — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>; e-mail: roman.saranuk@gmail.com

Information about the authors

*Tatyana A. Gosteva — address: 10 Energetikov street, 307250 Kursk Region, Kurchatov, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>; e-mail: gosteva.t.tatyana@yandex.ru

Victoria M. Kleuzovich — ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9593-5892>; e-mail: Victoriakleuzovich@gmail.com

Roman V. Saraniuk — ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>; e-mail: roman.saranuk@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 03.03.2024

Принята к публикации: 03.08.2024

Опубликована онлайн: 07.08.2024

Submitted: 03.03.2024

Accepted: 03.08.2024

Published online: 07.08.2024