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, №6
Vol. 100, 2024, No. 6

www.vestnikdv.ru/jour

ВЕСТНИК
ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

Т. 100, № 6, 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
Кротова Д.А
E-mail: krotovada@cnikvi.ru
Тел.: +7 (499) 785-20-42

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.ruwww.rodv.ru

Тираж 4600 экз. Номер заказа 11793

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»
Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, 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. 6, 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 December 30, 2014

Editorial Address
3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 785-20-96
E-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager
Krotova D.A.
E-mail: krotovada@cnikvi.ru
Tel.: +7 (499) 785-20-42

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.ruwww.rodv.ru

Run: 4600 copies

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

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

Executive Editor
Karamova A.E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-3805-8489

Science Editors
Zaslavsky D.V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-5936-6232
Sokolovskiy E.V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-7610-6061

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЧИКИН В.В., КАРАМОВА А.Э.
Иммуносупрессивные препараты для лечения больных пузырчаткой при неэффективности системной терапии кортикостероидами — 6

ЖИЛОВА М.Б.
Методы фототерапии в лечении редких дерматозов — 22

М.Р. РАХМАТУЛИНА, Е.В. ЛИПОВА, В.А. НЯНЕНКО
Патогенетические аспекты и современные возможности терапии вульвовагинального кандидоза — 30

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КУБАНОВ А.А., РАХМАТУЛИНА М.Р., КАРАМОВА А.Э., НОВОСЕЛОВА Е.Ю., АРТАМОНОВА О.Г.
Современное состояние оснащенности медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для дерматоскопии — 41

АРБУЗОВА Н.В., ШПИЛЕВАЯ М.В., КАТУНИН Г.Л., КУЗНЕЦОВ О.Е., НОСОВ Н.Ю., СОЛОМКА В.С.
Оценка рекомбинантных белков *T. pallidum* Tp0163 и Tp0971 как антигенов для диагностики сифилиса методом иммуноферментного анализа — 53

МОЛОДЫХ К.Ю., АРАВИЙСКАЯ Е.Р., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., КРАЕВА Л.А.
Оценка состава микробиоты кожи лица у пациентов с себорейным дерматитом и метаболическим синдромом — 61

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ДРОЖДИНА М.Б., КОШКИН С.В.
Обзор современных методик и анализ результативности лечения пациентов с доброкачественной хронической семейной пузырчаткой Гужеро–Хейли–Хейли — 70

ТОРШИНА И.Е.
Ксероз: от патогенеза к решению практических задач — 81

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ТЛИШ М.М., ШАВИЛОВА М.Е.
Рецидив акне после терапии системным изотретиноином: причины и методы профилактики — 92

CONTENTS

REVIEW

VADIM V. CHIKIN, ARFENYA E. KARAMOVA
Immunosuppressive therapy of patients with pemphigus with ineffectiveness of systemic corticosteroids — 6

MARIANNA B. ZHILOVA
Phototherapy in treatment of rare dermatoses — 22

MARGARITA R. RAKHMATULINA, ELENA V. LIPOVA, VIKTORIA A. NYANENKO
Pathogenetic aspects and modern possibilities of therapy of vulvovaginal candidiasis — 30

ORIGINAL STUDIES

ALEXEY A. KUBANOV, MARGARITA R. RAKHMATULINA, ARFENYA E. KARAMOVA, ELENA YU. NOVOSELOVA, OLGA G. ARTAMONOVA
Current state of dermatovenereological medical organizations' equipment for dermascopy — 41

NATALIA V. ARBUZOVA, MARINA V. SHPILEVAYA, GEORGII L. KATUNIN, OLEG E. KUZNETSOV, NIKITA YU. NOSOV, VICTORIA S. SOLOMKA
Assessment of *T. pallidum* recombinant proteins Tp0163 and Tp0971 as antigens for the diagnosis of syphilis by enzyme-linked immunosorbent assay — 53

KRISTINA YU. MOLODYKH, ELENA R. ARAVIISKAIA, EVGENY V. SOKOLOVSKIY, LYUDMILA A. KRAEVA
The assessment of the facial skin microbiota in patients with seborrheic dermatitis and metabolic syndrome — 61

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

MARIANNA B. DROZHDINA, SERGEY V. KOSHKIN
Review of modern techniques and analysis of patient outcomes with benign familial pemphigus Gougereau–Haley–Haley — 70

IRINA E. TORSHINA
Xerosis: from pathogenesis to solving practical problems — 81

CLINICAL CASE REPORTS

MARINA M. TLISH, MARINA E. SHAVILOVA
Recurrence of acne after treatment with systemic isotretinoin: causes and methods of prevention — 92

https://doi.org/10.25208/vdv16808

Иммуносупрессивные препараты для лечения больных пузырчаткой при неэффективности системной терапии кортикостероидами

© Чикин В.В.*, Карамова А.Э.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Терапия больных вульгарной пузырчаткой кортикостероидами системного действия может быть недостаточно эффективной или приводить к развитию тяжелых нежелательных явлений, которые делают необходимым уменьшение дозы кортикостероида. В таких случаях возможно применение лекарственных препаратов иммуносупрессивного действия. В обзоре литературы анализируются описания случаев и результаты исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность лекарственных препаратов, использовавшихся для иммуносупрессивной терапии больных вульгарной пузырчаткой. Рассматриваются дозы лекарственных препаратов, особенности дизайна исследований, критерии оценки эффективности терапии больных пузырчаткой. В результате проведенного анализа показано, что описания случаев и несравнительные исследования демонстрируют эффективность и стероидсберегающий эффект азатиоприна, дапсона, метотрексата, микофенолата мофетила, циклоспорина и циклофосфамида как дополнительных иммуносупрессивных препаратов в лечении больных вульгарной пузырчаткой. Тем не менее сравнительные исследования свидетельствуют об увеличении эффективности терапии больных пузырчаткой и более быстром достижении терапевтического эффекта при назначении циклофосфамида, но не азатиоприна, дапсона, метотрексата, микофенолата мофетила или циклоспорина. Однако токсичность циклофосфамида ограничивает его применение при пузырчатке. Таким образом, иммуносупрессивные препараты могут применяться в лечении больных пузырчаткой в ситуациях, когда не удается уменьшить дозу кортикостероида системного действия, особенно в случаях развития тяжелых нежелательных явлений кортикостероидной терапии.

Ключевые слова: **вульгарная пузырчатка; неэффективность кортикостероидов; иммунодепрессанты**

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. «Медицинское изделие для селективной иммуносорбции аутоантител к экстрацеллюлярным доменам десмоглеина 3-го типа для терапии вульгарной пузырчатки».

Для цитирования: Чикин В.В., Карамова А.Э. Иммуносупрессивные препараты для лечения больных пузырчаткой при неэффективности системной терапии кортикостероидами. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):6–21. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16808

https://doi.org/10.25208/vdv16808

Immunosuppressive therapy of patients with pemphigus with ineffectiveness of systemic corticosteroids

© Vadim V. Chikin*, Arfenya E. Karamova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Therapy of patients with pemphigus vulgaris with systemic corticosteroids may not be effective enough or lead to the development of severe adverse events that make it necessary to reduce the dose of corticosteroid. In such cases, it is possible to use the immunosuppressants. The literature review analyzes case reports and the results of studies that evaluated the effectiveness and safety of drugs used for immunosuppressive therapy of patients with pemphigus vulgaris. The drugs doses, the studies design, and criteria for evaluating the effectiveness of therapy in patients with pemphigus are considered. As a result of the analysis, it was shown that case reports and non-compatarive studies demonstrate the effectiveness and steroid-sparing effect of azathioprine, dapsone, methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine and cyclophosphamide in the treatment of patients with pemphigus vulgaris. Nevertheless, comparative studies show an increase in the effectiveness of therapy in patients with pemphigus and a faster achievement of therapeutic effect when prescribing cyclophosphamide, but not azathioprine, dapsone, methotrexate, mycophenolate mofetil or cyclosporine. However, the toxicity of cyclophosphamide limits its use in pemphigus. Thus, adjuvant drugs can be used in the treatment of patients with pemphigus in situations where it is not possible to reduce the dose of a systemic corticosteroid, especially in cases of severe adverse events of corticosteroid therapy.

Keywords: **pemphigus vulgaris; ineffectiveness of corticosteroids; immunosuppressants**

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 State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 056-00003-24-02 for 2024. “Medical device for selective immunoadsorption of autoantibodies to extracellular domains of desmoglein type 3 for the treatment of pemphigus vulgaris”.

For citation: Chikin VV, Karamova AE. Immunosuppressive therapy of patients with pemphigus with ineffectiveness of systemic corticosteroids. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):6–21. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16808

Введение

Вульгарная пузырчатка — аутоиммунный буллезный дерматоз, обусловленный продукцией циркулирующих аутоантител против десмоглеинов 1-го и 3-го типов и проявляющийся гистологически формированием супрабазальных полостей в коже и слизистых оболочках, а клинически — тонкостенными пузырями, которые быстро вскрываются с образованием эрозий.

Вульгарная пузырчатка — потенциально смертельное заболевание. До внедрения в практику системной кортикостероидной терапии смертность от пузырчатки достигала 75%. Появление в начале 1950-х годов кортикостероидов и проведение длительной кортикостероидной терапии значительно улучшили прогноз для жизни больных пузырчаткой и привели к резкому снижению смертности пациентов — с 75 до 30% [1]. Тем не менее кортикостероиды для лечения больных пузырчаткой в то время назначались в высоких дозах, превышавших 120 мг/сут по преднизолоновому эквиваленту, и отчасти смертность пациентов после внедрения в практику кортикостероидов объяснялась нежелательными явлениями кортикостероидной терапии. Имеются данные, что последствия системной терапии высокими дозами кортикостероидов стали причиной смерти 9,5% больных вульгарной пузырчаткой [2].

В настоящее время в различных странах и регионах рекомендуется начинать лечение больных пузырчаткой с фиксированной и достаточно высокой суточной дозы 1 мг/кг массы тела пациента [3–6]. В процессе системной кортикостероидной терапии могут развиваться различные нежелательные явления со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта, глаз, костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, возможно развитие нейропсихических, метаболических и инфекционных осложнений [7]. Длительная кортикостероидная терапия сопровождается развитием артериальной гипертензии у более 30% пациентов, заболеваний сердца (включая инфаркт миокарда) — у 4% [8]. Риск инфаркта миокарда у пациентов, получающих лечение кортикостероидами в дозе более 10 мг/сут, повышается в 2,15 раза [9]. Частота развития гипергликемии и сахарного диабета 2-го типа у пациентов, длительно получающих системную терапию кортикостероидами, повышается практически в 4 раза [8]. У пациентов, получающих системную терапию кортикостероидами в дозе более 30 мг/сут, в 5,4 раза повышен риск развития пептической язвы [10]. Отмечено повышение риска развития инфекционных заболеваний, если доза кортикостероида составляет 10 мг/сут и более [11, 12]. Повышен риск развития туберкулеза, если доза кортикостероида равна или более 7,5 мг/сут [13]. На фоне длительной кортикостероидной терапии у 21–30% пациентов развиваются остеопороз или патологические переломы [8]. У пациентов, получающих кортикостероиды в суточной дозе 30 мг и более, при превышении за время лечения кумулятивной дозы 5 г в 3,13 раза повышен риск перелома шейки бедра и в 14,42 раза — перелома позвонков [14, 15].

Другим фактором, который требует коррекции терапии больных пузырчаткой, является недостаточная эффективность системной терапии кортикостероидами. S. Kumar и соавт. (2017) оценили частоту встречаемости недостаточной эффективности кортикостероидов системного действия при вульгарной пузырчатке с поражением полости рта [16]. Эффективность терапии считали недостаточной, если после лечения кортикостероидами в течение 6 месяцев не достигалось уменьшение значения индекса ABSIS на 75% и более, в результате авторы констатировали, что системная кортикостероидная терапия была неэффективна у 37% пациентов [16]. M. Davarmanesh и соавт. (2022) продемонстрировали неэффективность терапии (сохранение ранее существовавших или появление новых высыпаний) у 22 (46,8%) из 47 пациентов с вульгарной пузырчаткой слизистой оболочки полости рта через 4–6 недель приема преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки [17]. Еще чаще неэффективность кортикостероидной терапии наблюдалась при начальной дозе преднизона 40 мг/сут: через 4 недели терапии у 15 (75%) из 20 пациентов с пузырчаткой только полости рта не произошло эпителизации имевшихся эрозий на 50% и более [18].

Для уменьшения риска развития нежелательных явлений кортикостероидной терапии, повышения эффективности лечения и снижения дозы системно применяемых кортикостероидов с сохранением их терапевтического эффекта могут назначаться дополнительные иммуносупрессивные лекарственные препараты, обладающие стероидсберегающим эффектом, — азатиоприн, дапсон, метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид [1, 19]. Критерии выбора оптимальной иммуносупрессивной терапии больных пузырчаткой в настоящее время не разработаны.

С целью оценки терапевтического эффекта применения низких доз кортикостероидов в комбинации с иммунодепрессантами нами проведен анализ научной литературы, в которой представлены результаты использования лекарственных препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, у больных вульгарной пузырчаткой. Проводили анализ литературы, обнаруженной в базах данных PubMed и РИНЦ, при поиске по ключевым словам «вульгарная пузырчатка» («pemphigus vulgaris»), «иммунодепрессанты» («immunosuppressants»), «дополнительная терапия» («adjuvant therapy»). Анализировали статьи (описание случая или серии случаев, клинические исследования), в которых представлены эффективность и безопасность комбинированной терапии больных вульгарной пузырчаткой кортикостероидом для системного применения и препаратом, обладающим иммуносупрессивным действием. Также анализировали результаты опубликованных исследований, в которые включали одновременно больных вульгарной и листовидной пузырчаткой. Учитывали режимы проводившейся терапии и способ оценки терапевтического эффекта. Не включали в анализ публикации, в которых были представлены результаты монотерапии больных пузырчаткой иммунодепрессантами без применения системных кортикостероидов, а также случаи, когда иммуносупрессивная терапия длилась краткое время, не позволяющее оценить терапевтический эффект.

В анализ включены исследования различного типа — проспективные, ретроспективные, несравнительные и сравнительные. При анализе сравнительных исследований обращали внимание на метод терапии, с эффективностью применения которого при пузырчатке проводилось сравнение эффективности лечения основной группы, и дозы кортикостероидов в основной и контрольной группах. Сравнение двух и более иммуносупрессивных препаратов между собой на фоне кортикостероидной терапии в исследованиях, в которых

не была сформирована группа пациентов, получавших монотерапию кортикостероидами, может дать информацию только об эффективности каждого режима комбинированной терапии по отдельности и о том, какой из дополнительных иммуносупрессивных препаратов эффективнее.

В анализ включали лекарственные препараты, внесенные в Реестр лекарственных препаратов Минздрава России и тем самым разрешенные к применению на территории Российской Федерации.

Азатиоприн

В отдельных описаниях случаев и серий случаев продемонстрированы различия результатов назначения азатиоприна больным вульгарной пузырчаткой, получающим системную терапию кортикостероидами. Часто в публикациях описан полный регресс высыпаний у больных пузырчаткой, получавших терапию кортикостероидами и азатиоприном [20, 21]. У одних больных это позволяло полностью прекратить лечение, у других при попытке после достижения ремиссии отменить терапию азатиоприном или уменьшить его дозу развивались рецидивы пузырчатки [20, 21]. В то же время после назначения азатиоприна могло наблюдаться лишь незначительное улучшение состояния пациента с пузырчаткой [21]. Отмечалось также, что на фоне терапии азатиоприном удавалось снизить дозу кортикостероида или даже отменить его прием, что было особенно важно для пациентов, у которых развивались нежелательные явления кортикостероидной терапии [20, 21].

Проведенные исследования эффективности азатиоприна как дополнительного препарата в лечении пузырчатки были различными по дизайну, в них использовались различные дозы кортикостероидов и азатиоприна, продолжительность использования которых также была разной. Различались критерии эффективности лечения.

В проспективном несравнительном исследовании W. Aberer и соавт. (2005) после 4 лет наблюдения проанализировали эффект терапии больных вульгарной пузырчаткой метилпреднизолоном, назначавшимся в начальной дозе 80–200 мг/сут в зависимости от массы тела, и азатиоприном в начальной дозе 2–3 мг/кг/сут (максимальная доза — 250 мг/сут) [22]. Анализировали данные 29 больных из 37 включенных в исследование. Было отмечено, что 13 (45%) пациентов были свободны от высыпаний и им не требовалась терапия на протяжении до 132 месяцев; у 11 (38%) пациентов не было высыпаний, но у них выявлены антитела в низких титрах, в связи с чем им требовалась поддерживающая терапия; еще у 5 (17%) пациентов заболевание поддавалось контролю, но не полностью. Из не включенных в анализ 8 пациентов у 2 проводившаяся терапия была неэффективной, и им пришлось назначить циклофосфамид, данные остальных 6 пациентов были исключены из анализа из-за того, что срок наблюдения за ними не достиг 4 лет [22].

E. Rose и соавт. (1973) наблюдали 11 пациентов с вульгарной (9 человек) и листовидной (2 человека) пузырчаткой, которым были назначены метилпреднизолон в начальной дозе 2 мг/кг/сут и азатиоприн 2,0–2,5 мг/кг/сут с последующим снижением дозы [23]. Полная ремиссия была достигнута у 8 пациентов, причем у 3 из них ремиссия сохранялась после отмены терапии. У 1 пациента отмечена частичная ремиссия (регресс более 50% высыпаний и/или появление менее 5 пузырей в месяц), у 1 — ухудшение состояния [23]. Еще 1 пациент был исключен из исследования из-за нежелательных явлений (генерализованная инфекция вирусом простого герпеса, желудочно-кишечное кровотечение, лейкопения 2200 клеток/мл) [23].

Под наблюдением S. Sukanjanapong и соавт. (2020) находились 37 пациентов с вульгарной (29 человек) и листовидной (8 человек) пузырчаткой, которым назначали азатиоприн в средней дозе 0,83 мг/кг/сут, когда они получали лечение преднизолоном в средней суточной дозе 0,53 мг/кг массы тела [24]. Дозу азатиоприна затем постепенно увеличивали до средней максимальной дозы 1,41 мг/кг/сут. Обнаружено, что 85,19% пациентов с вульгарной пузырчаткой в процессе лечения преднизолоном и азатиоприном достигли закрепления эффекта терапии, под которым понимают точку времени, характеризующуюся отсутствием появления на протяжении, как минимум, 2 недель новых поражений и заживлением примерно 80% поражений. Медиана времени, потребовавшегося для достижения этой точки времени, составила 3,7 месяца. Клиническая ремиссия была достигнута у 75,86% пациентов с вульгарной пузырчаткой, и требовалось на это 14,4 месяца терапии, а после окончания терапии ремиссия сохранялась у 24,14% пациентов. Иммунологическая ремиссия была достигнута у 42,86% пациентов, медиана времени, потребовавшегося для ее достижения, составила 41,4 месяца [24].

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность комбинированной терапии кортикостероидом и азатиоприном с эффективностью монотерапии кортикостероидом, хотя исследование, проведенное G. Chaidemenos и соавт. (2011), отличалось тем, что авторы сравнивали эффективность низких доз преднизона (40 мг через день) в комбинации с азатиоприном (100 мг/сут) и высоких доз преднизона (1,5 мг/кг/сут) [25]. В результате терапия высокими дозами преднизона оказалась эффективнее комбинированной терапии низкими дозами преднизона и азатиоприном, а терапевтический эффект достигался быстрее. Для достижения контроля над заболеванием у больных, получавших комбинированную терапию низкими дозами преднизона и азатиоприном, требовалось 58,53 дня, а больным, получавшим высокие дозы преднизона, значительно меньше — 19,20 дня ($p < 0,05$). При этом средняя кумулятивная доза преднизона, потребовавшаяся для достижения закрепления эффекта терапии, была значительно больше у пациентов, получавших высокие дозы преднизона, чем у пациентов, получавших его низкие дозы в комбинации с азатиоприном, — соответственно 1911,33 и 1170,67 мг ($p < 0,05$). Число пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, не различалось, однако у пациентов, получавших высокие дозы преднизона, для достижения ремиссии потребовалось значительно меньшее время — 119,67 дня по сравнению с 234,47 дня для пациентов, получавших низкие дозы преднизона в составе комбинированной терапии ($p < 0,05$), хотя у пациентов с высокой суточной дозой преднизона его средняя кумулятивная доза также была больше — 4419,20 мг по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы преднизона, — 2616,33 мг ($p < 0,05$) [25]. Обострения в процессе развивались у 32% пациентов, получавших комбинированную терапию низкими дозами преднизона и азатиоприном,

и у 12% пациентов, которым назначали преднизон в высоких дозах. Тяжелые нежелательные явления терапии выявлялись у 5% получавших комбинированную терапию и у 18% пациентов, которым назначали высокие дозы преднизона. Лечение было неэффективным у 21% пациентов, получавших комбинированную терапию низкими дозами преднизона и азатиоприном, и только у 6% пациентов, которым назначали высокие дозы преднизона [25].

В четырех сравнительных исследованиях оценивалась эффективность комбинированной терапии кортикостероидом и азатиоприном по сравнению с эффективностью монотерапии кортикостероидом в той же начальной дозе [17, 26–28]. M. Olszewska и соавт. (2007) в ретроспективном исследовании оценивали эффективность терапии 16 пациентов со среднетяжелой и тяжелой вульгарной пузырчаткой преднизоном в начальной дозе 100 мг/сут (1,1–1,5 мг/кг массы тела) в сутки и азатиоприном в той же дозе [26]. M. Davarmanesh и соавт. (2022) оценивали эффективность лечения 22 из 47 включенных в ретроспективное исследование пациентов с вульгарной пузырчаткой полости рта преднизолоном, назначавшемся в начальной дозе 1 мг/кг/сут, которую снижали в течение 4–6 недель до 40 мг/сут, и азатиоприном, который назначали в дозе 200 мг/сут, только если после 4–6 недель терапии преднизолоном не наблюдалось улучшения [17]. В двух проспективных исследованиях, проведенных в одном исследовательском центре, назначали преднизолон в начальной дозе 2 мг/кг массы тела с ограничением максимальной суточной дозы преднизолона 120 мг в одном из них и азатиоприн в начальной дозе 2,5 мг/кг массы тела в сутки [27, 28]. Терапия была эффективной. Но в результате всех исследований различия не были найдены: уменьшение степени тяжести пузырчатки, оценивавшееся по уменьшению значения индекса PVDAI, было сопоставимым в обеих группах пациентов [28]. У пациентов, получавших лечение преднизоном и азатиоприном, и у пациентов, получавших только преднизон, не различалась также продолжительность времени от начала терапии до наступления клинической ремиссии, составившая соответственно 7,2 ± 13,1 и 6,8 ± 10,5 месяца (p > 0,05) [26] и 134,24 ± 97,262 и 163,96 ± 292,984 дня (p = 0,343) [17]. Не отличалось также время до наступления иммунологической ремиссии — соответственно 28 ± 24 и 33 ± 27 месяцев (p > 0,05) [26]. Не различалось число пациентов, достигших полной ремиссии, — 95,45 и 100% (p = 0,645) [17]; число пациентов, у которых развился рецидив во время курса основной терапии, — 25 и 30% и число пациентов, у которых не было рецидива пузырчатки через 5 лет после прекращения терапии, — 50 и 55% (p > 0,05) [26]. Тем не менее C. Chams-Davatchi и соавт. (2007) обнаружили, что у пациентов, которым назначали азатиоприн, через 1 год терапии была значительно меньше кумулятивная доза преднизолона [27]. Однако в 2013 г. та же группа исследователей сделала заключение, что через 12 месяцев терапии средняя кумулятивная доза стероида не различалась в этих двух группах пациентов с вульгарной пузырчаткой [28]. По результатам анализа Intention-to-treat было отмечено, что кумулятивная доза кортикостероида, полученная за последние 3 из 12 запланированных месяцев терапии, была значительно меньше у пациентов, получавших азатиоприн, — соответственно 1012 и 1787 мг (p = 0,011). Анализ Intention-to-treat также показал, что у пациентов, получавших азатиоприн, была меньше средняя суточная доза преднизолона на 12-м месяце терапии — 10,2 и 19 мг (p = 0,002) [28].

Было отмечено, что у 21,6% пациентов с вульгарной пузырчаткой лечение азатиоприном пришлось прекратить из-за развития нежелательных явлений [24]. Среди нежелательных явлений, развитие которых было связано с воздействием азатиоприна, были анемия, транзиторная умеренная лейкопения, нормализовавшаяся после снижения дозы препарата [20, 22, 23, 27]. Отмечены нежелательные явления, потребовавшие отмены терапии азатиоприном. У 1 пациентки это были миалгия, рвота, пятнисто-папулезная сыпь; 2 пациента прекратили лечение азатиоприном из-за значительного повышения уровня печеночных ферментов, потребовавшего отмены азатиоприна; еще 1 пациент, получавший лечение метилпреднизолоном и азатиоприном, выбыл из исследования из-за генерализованной инфекции вирусом простого герпеса, желудочно-кишечного кровотечения и лейкопении [20, 22, 23, 27].

Анализ результатов оценки безопасности терапии азатиоприном больных вульгарной пузырчаткой, получающих лечение кортикостероидами системного действия, указывает на сложность выделения нежелательных явлений, присущих именно азатиоприну. Так, было указано, что один случай туберкулеза легких и три случая злокачественных новообразований у пациентов с пузырчаткой не могут быть определенно связаны с лечением азатиоприном [22]. Не было обнаружено увеличения частоты развития нежелательных явлений у пациентов с пузырчаткой, которым назначали азатиоприн, по сравнению с пациентами, которым проводили монотерапию кортикостероидами или вместе с кортикостероидом назначали другой иммунодепрессант [24, 25]. В одном из исследований у пациентов с пузырчаткой, которым назначали преднизолон и азатиоприн, нежелательные явления регистрировали даже реже — в 50% случаев, чем у пациентов, получавших только преднизолон, у которых нежелательные явления были выявлены в 80% случаев (p = 0,03) [17].

Дапсон

Согласно опубликованным описаниям случаев и сериям случаев, присоединение дапсона к системной кортикостероидной терапии больных вульгарной пузырчаткой повышало эффективность терапии в различных клинических ситуациях. Так, 1 пациенту, которому начали терапию преднизолоном в суточной дозе 60 мг, ее пришлось резко снизить до 10 мг/сут из-за развившегося острого аппендицита и назначить дапсон 100 мг/сут [29]. Через 1 месяц терапии был отмечен полный регресс высыпаний [29]. Другой пациентке с буллезно-эрозивным поражением слизистых оболочек и кожи, которое не расценивали как пузырчатку, в течение 4 месяцев проводилась терапия преднизоном в дозе 20 мг/сут с незначительным эффектом, в связи с чем дополнительно был назначен дапсон 100 мг/сут. Через 4 недели после этого у пациентки была все же диагностирована вульгарная пузырчатка и доза преднизона повышена до 80 мг/сут. В итоге через 2 недели терапии преднизоном 80 мг/сут и дапсоном 100 мг/сут было достигнуто значительное улучшение, а новые высыпания перестали появляться [30]. Двум пациентам с рецидивами вульгарной пузырчатки и выраженным синдромом Кушинга

дапсон в дозе 100 мг/сут был назначен, когда эти пациенты получали очень высокие суточные дозы преднизона — соответственно 250 и 450 мг. У 1 пациента высыпания полностью регрессировали через 1 неделю после начала комбинированной терапии преднизоном 450 мг/сут и дапсоном 100 мг/сут, у другой пациентки полный регресс высыпаний был отмечен через 5 недель, когда доза преднизона была уменьшена с 250 до 35 мг/сут [31]. Еще 1 пациенту с вульгарной пузырчаткой, проявлявшейся поражением кожи тыла стоп и шеи, были сразу назначены преднизолон 45 мг/сут и дапсон сначала в дозе 50 мг, а затем — 100 мг/сут, что привело к улучшению уже через 3 дня терапии. За 6 месяцев терапии дозу преднизолона удалось уменьшить до 10 мг/сут [32].

M. Heaphy и соавт. (2005) наблюдали 9 пациентов, которым не удавалось уменьшить дозу преднизона из-за развивающегося при этом обострения пузырчатки. Был назначен дапсон сначала в дозе 50 мг/сут, а затем ее повышали до 125 или 150 мг/сут [33]. Пяти пациентам, у которых доза преднизона на момент назначения дапсона была 15 мг/сут или выше, удалось значимо уменьшить дозу преднизона на 67,2 ± 7,1% — с 27,2 ± 6,0 до 10,1 ± 2,4 мг/сут через 4 месяца терапии преднизоном и дапсоном и на 84,0 ± 3,5% до 3,8 ± 0,7 мг/сут через 8 месяцев ($p < 0,001$) [33]. Еще у 2 пациентов, суточная доза преднизона которых на момент назначения дапсона составляла в среднем 10,3 мг, через 8 месяцев терапия преднизоном была отменена. С другой стороны, еще у 2 пациентов с неконтролируемой пузырчаткой дозу преднизона после назначения дапсона уменьшить не удалось [33].

Разные исходы зафиксированы в двух клинических исследованиях эффективности терапии дапсоном при вульгарной пузырчатке [18, 34]. В проспективном несравнительном исследовании оценивали эффективность дапсона, назначенного 15 пациентам с вульгарной пузырчаткой с поражением полости рта, у которых после 4 недель терапии преднизоном, начатой в дозе 40 мг/сут, не отмечалось эпителизации эрозий на 50% и более. Лечение дапсоном проводили по схеме 25 мг/сут в течение 7 дней, затем — 25 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, затем — 25 мг 3 раза/сут в течение 7 дней, затем — 50 мг 2 раза/сут в течение 7 дней [18]. Через 4 недели у 10 пациентов был отмечен положительный эффект, причем у 7 из них наблюдалось полное заживление эрозий, у 3 — заживление на 75% и более. Однако у остальных 5 пациентов эффекта от терапии не наблюдалось [18].

В проспективном сравнительном исследовании оценивали возможность снижения у больных вульгарной пузырчаткой дозы кортикостероида до 7,5 мг/сут на фоне терапии дапсоном и последующего использования кортикостероида в дозе не выше 7,5 мг/сут на протяжении 30 дней и более [34]. На момент назначения дапсона пациенты получали кортикостероиды в поддерживающей дозе 15–40 мг/сут или 20–60 мг через день, но снизить эти дозы не удавалось. Дапсон назначали в дозе 50 мг/сут с повышением до 150 мг/сут при хорошей переносимости и до 200 мг/сут при сохранении уровня гемоглобина в крови выше 9 г/дл. Оказалось, что дозы кортикостероида 7,5 мг/сут удалось достичь 55,6% пациентов, получавших дапсон, и 30,0% пациентов, получавших вместо дапсона плацебо, однако эти различия не были статистически значимыми ($p = 0,37$). Для достижения дозы кортикостероида 7,5 мг/сут у пациентов, получавших дапсон, потребовалось 122 ± 42 дня, у получавших плацебо — 137 ± 80 дней, различия были незначимы [34].

Данные о нежелательных явлениях, развивавшихся во время терапии больных пузырчаткой дапсоном, приведены в публикациях, описывающих 23 больных [30, 33, 34]. У 3 пациентов было отмечено снижение гематокрита, потребовавшее снижения дозы дапсона [33]; у 1 пациента отмечалась незначительная одышка вследствие метгемоглобинемии, не потребовавшая прекращения лечения; у 1 пациента — парестезии, потребовавшие снижения дозы дапсона [34]. Одной пациентке терапию дапсоном пришлось отменить через 5 недель после начала терапии из-за значительного повышения активности аланинаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глютамилтранспептидазы, уровня прямого и непрямого билирубина [30].

Метотрексат

Эффективность терапии метотрексатом больных пузырчаткой, получавших системную кортикостероидную терапию, оценивали как изменение распределения больных пузырчаткой по степени тяжести заболевания по сравнению с исходным и число пациентов, у которых удалось снизить дозу системных кортикостероидов, что рассматривалось как достижение стероидсберегающего эффекта [2, 35–41].

Продолжительность курса лечения метотрексатом существенно различалась в исследованиях: оценка эффективности проводилась на протяжении от 3 недель терапии до 6 и даже 9 месяцев [35, 38, 40]. При этом состояние больных могло требовать использования метотрексата в терапии на протяжении еще большего времени — до 96 месяцев [35]. По данным N. Mashkilleyson и A. Mashkilleyson (1988), длительность поддерживающей комбинированной терапии в дозе кортикостероида от 7,5 до 12,5 мг по преднизолоновому эквиваленту и 5 мг метотрексата могла достигать у некоторых пациентов 16–20 лет [36].

Результаты двух исследований эффективности метотрексата были изложены как описание состояния больных вульгарной пузырчаткой в конце курса терапии. Так, было отмечено, что у всех 9 пациентов, которым проводили терапию преднизоном и дополнительно назначили метотрексат в дозе 12,5–25,0 мг/нед, через 33–78 дней лечения кожный покров и слизистые оболочки были свободны от высыпаний [39]. Назначение метотрексата в дозе 25–50 мг/нед 15 пациентам с вульгарной пузырчаткой в дополнение к терапии преднизоном, начатой в дозе 80–350 мг/сут, было эффективным у 12 пациентов. Из них у 7 пациентов сохранялось несколько очагов поражения, и они продолжали лечение; у 1 пациента не было высыпаний, но он продолжал терапию; еще у 4 пациентов не было высыпаний, и терапия им не требовалась на протяжении от 2 до 8 лет (в среднем — 5 лет) [2, 42]. Еще 3 пациентов умерли от причин, не связанных с пузырчаткой или ее лечением [2, 42].

В четырех несравнительных ретроспективных исследованиях, где оценивалось число пациентов, у которых был достигнут терапевтический эффект комбинированной терапии кортикостероидом системного действия и метотрексатом, использовавшиеся дозы препаратов и длительность терапии существенно

различались [35, 36, 38, 41]. S. Baum и соавт. (2012) начинали лечение пациентов с вульгарной пузырчаткой метотрексатом в дозе 15 мг/нед, когда доза преднизона составляла 10–100 мг/сут (в среднем — 41,8 ± 25 мг/сут), и через 6 месяцев терапии наблюдали улучшение у 73,3% пациентов [35]. В другом исследовании положительный эффект от терапии метотрексатом в дозе 25–50 мг/нед парентерально или перорально вместе с кортикостероидами системного действия, доза которых на момент назначения метотрексата составляла 60–100 мг/сут по преднизолоновому эквиваленту, наблюдался у 79,2% пациентов, хотя продолжительность терапии не была указана [36]. K. Tran и соавт. (2013) еще чаще — в 91% случаев — отмечали положительный эффект длившейся не менее 3 месяцев комбинированной терапии кортикостероидами системного действия и метотрексатом в начальной дозе 7,5 мг/нед, которая постепенно повышалась до максимальной 15–25 мг/нед [41]. Но полная ремиссия — отсутствие высыпаний в течение 2 месяцев и более после отмены терапии — была достигнута только у 3 (13%) пациентов [41]. Выделив группу больных только среднетяжелой и тяжелой пузырчаткой, S. Baum и соавт. (2012) после терапии преднизоном и метотрексатом отметили улучшение состояния у 84% из них [35].

В исследовании S. Jablonska и соавт. (1970) эффект комбинированной терапии у 9 пациентов с вульгарной пузырчаткой кортикостероидами в дозе 10–170 мг по преднизолоновому эквиваленту на момент назначения метотрексата и метотрексатом в дозе 25 мг/нед в течение 3–30 недель рассматривался отдельно в отношении кожи и в отношении слизистых оболочек [38]. Был показан более выраженный эффект в отношении поражений кожи по сравнению с поражением слизистых оболочек. Если улучшение состояния кожи наблюдалось у 100% пациентов, причем у 66,7% был отмечен полный регресс высыпаний на коже, то полный регресс поражения слизистых оболочек был достигнут только у 22,2% пациентов, улучшение состояния слизистых оболочек — у 55,6%, незначительное улучшение — у 11,1%, отсутствие эффекта — также у 11,1% пациентов [38]. Бóльшую выраженность терапевтического эффекта метотрексата в отношении поражения кожи по сравнению с поражением слизистой оболочки полости рта отметил также W. Lever (1972) [42].

S. Baum и соавт. (2012), оценивая эффективность проводившегося лечения, дополнительно указали на изменение распределения больных вульгарной пузырчаткой по степени тяжести поражения через 6 месяцев терапии преднизоном и метотрексатом в более благоприятную сторону. Если до назначения метотрексата в наблюдавшейся группе преобладали пациенты с тяжелой (46,7% пациентов) и среднетяжелой (36,7% пациентов) пузырчаткой и лишь 16,7% пришлось на долю пациентов с легкой пузырчаткой, то через 6 месяцев лечения соотношение изменилось и преобладали пациенты с заболеванием легкой степени тяжести (66,7% пациентов), число пациентов со среднетяжелой пузырчаткой составило 23,3%, а 10,0% пришлось на долю тяжелой пузырчатки [35].

В трех ретроспективных несравнительных исследованиях удалось снизить дозу кортикостероида для системного применения [35, 36, 41]. Так, S. Baum и соавт. (2012) показали, что у 76,6% пациентов с вульгарной пузырчаткой доза преднизона, составлявшая 10–100 мг/сут на момент назначения метотрексата, была снижена до 2,5–85 мг/сут. У 21 (70,0%) пациента дозу преднизона удалось снизить на 50% и более [35]. Стероидсберегающий эффект метотрексата отметили также N. Mashkilleyson и A.L. Mashkilleyson (1988), которые проводили терапию метотрексатом 34 пациентам, находившимся в состоянии ремиссии и получавшим терапию кортикостероидом 30–45 мг/сут по преднизолоновому эквиваленту. Удалось снизить дозу кортикостероида у 33 из 34 больных, но у 1 пациентки развилось обострение пузырчатки через 5 дней после введения метотрексата [36]. О том, что удалось полностью прекратить системную кортикостероидную терапию у 6 из 9 пациентов, которые получали преднизон и метотрексат в дозе 10,0–17,5 мг/нед в течение 6 месяцев после назначения метотрексата, указывают также T. Smith и J. Bystryn (1999) [37]. Как полный стероидсберегающий эффект метотрексата была расценена отмена системной кортикостероидной терапии у 69,6% больных пузырчаткой, которым проводилось лечение преднизоном и метотрексатом [41]. По данным K. Tran и соавт. (2013) время от начала терапии метотрексатом до прекращения лечения преднизоном составило в среднем 17,6 (7–30) месяца [41]. K. Tran и соавт. (2013) сообщили также, что полностью отменить терапию преднизоном не удалось у 5 (21,7%) пациентов с вульгарной пузырчаткой, получавших лечение метотрексатом. Но поскольку доза преднизона у этих пациентов была снижена до 6,75 мг/сут, достигнутый эффект рассматривался как частичный стероидсберегающий [41].

Таким образом, результаты несравнительных исследований демонстрируют, что комбинированная системная терапия кортикостероидами и метотрексатом приводит к улучшению состояния больных вульгарной пузырчаткой [35, 36, 38, 41]. Частично эти данные включены в метаанализ результатов терапии метотрексатом 116 больных вульгарной пузырчаткой, представленных в шести публикациях [43]. Как указали H. Gürcan и A. Ahmed (2009), улучшение состояния наблюдалось у 83% пациентов с пузырчаткой, которым был назначен метотрексат, причем у 14 (12%) пациентов в среднем через 2,6 года (3 месяца — 18 лет) после прекращения любой системной терапии пузырчатки высыпания отсутствовали [43]. Тем не менее эффект комбинированной терапии кортикостероидом системного действия и иммунодепрессантом, оценивавшийся в несравнительных исследованиях, может быть обусловлен кортикостероидом, а не иммунодепрессантом, что требует проведения сравнительных исследований.

Лишь в одном сравнительном исследовании оценивалась эффективность комбинированной терапии преднизолоном в начальной дозе 1 мг/кг массы тела и метотрексатом в дозе 0,3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед в течение 9 месяцев в сравнении с монотерапией преднизолоном в начальной дозе 1 мг/кг массы тела [40]. Терапия была эффективной как у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и метотрексатом, так и у пациентов, которых лечили только преднизолоном, однако различия в выраженности терапевтического эффекта в этих группах пациентов не были обнаружены. В группе больных, получавших лечение преднизолоном и метотрексатом, и в группе больных, получавших лечение только преднизолоном, не обнаружено статистически значимых различий в результатах терапии: доля пациентов, у которых был достигнут кон-

троль над заболеванием (соответственно 86,4 и 95,5% пациентов; $p = 0,61$); доля пациентов, достигших ремиссии (соответственно 50,0 и 54,5%; $p = 1,000$); доля пациентов, у которых развилось обострение болезни (соответственно 18,2 и 22,7%; $p = 1,000$). Не было найдено также достоверных различий при сравнении времени, потребовавшегося для достижения контроля над заболеванием, — соответственно 11,42 ± 6,35 и 10,62 ± 5,6 недели ($p = 0,67$), а также времени, потребовавшегося для достижения ремиссии, — соответственно 20,36 ± 11,39 и 18,83 ± 7,8 недели ($p = 0,71$). Значения показателей, различия которых демонстрируют стероидсберегающий эффект, также были сопоставимы в группах больных, получавших преднизолон и метотрексат, и больных, получавших только преднизолон. Так, были сопоставимыми значения кумулятивной дозы преднизолона до достижения контроля над заболеванием — соответственно 4339,74 ± 2763,74 и 4287,14 ± 2600,69 мг ($p = 0,95$); кумулятивной дозы преднизолона, потребовавшейся для достижения ремиссии, — соответственно 6128,18 ± 3650,01 и 6228,17 ± 3892,14 мг ($p = 0,95$); средней кумулятивной дозы преднизолона — соответственно 6308,59 ± 3483,66 и 6725,8 ± 3103,05 мг ($p = 0,68$); а также значение кумулятивной дозы преднизолона на массу тела пациента — соответственно 113,14 ± 44,59 и 106,97 ± 52,93 мг/кг ($p = 0,78$) [40].

О развитии нежелательных явлений во время терапии системно назначаемыми кортикостероидами и метотрексатом сообщалось в шести несравнительных исследованиях, в которых участвовало 139 больных вульгарной пузырчаткой [35–38, 41, 42]. Нежелательные явления были отмечены у 41 (29,5%) пациента. Это были главным образом инфекционные осложнения, чаще всего пневмония и бронхопневмония, зарегистрированные у 9 (6,5%) пациентов [36, 38]. В 1 случае бронхопневмония стала причиной смерти [38]. У 5 (3,6%) пациентов во время лечения развилась пиодермия [36, 42]. У 4 (2,9%) пациентов наблюдались рецидивы герпеса, еще у 4 развился туберкулез легких [36, 38]. У 2 (1,4%) пациентов был выявлен кандидоз [36]. По 1 (0,7%) пациенту страдали туберкулезом гортани, острым некротическим гингивитом Венсана, бронхитом, от септицемии и генерализованной бактериальной инфекции [36, 38]. Все случаи инфекционных осложнений терапии метотрексатом были зарегистрированы в исследованиях, в которых минимальная доза метотрексата составляла 20 мг/нед и могла достигать 50 мг/нед [36, 38, 42].

Регистрировалась патология желудочно-кишечного тракта. У 7 (5,0%) пациентов отмечались тошнота или рвота, у 3 (2,2%) пациентов развилось обострение язвы желудка [35–37, 42]. У 2 (1,4%) пациентов в процессе лечения было выявлено незначительное повышение активности печеночных трансаминаз, еще у 1 (0,7%) — диарея [37, 38]. У 1 пациента через 2,5 года терапии были выявлены изменения печени при ультразвуковом исследовании, хотя активность печеночных трансаминаз не была изменена [41]. У 5 пациентов были выявлены изменения со стороны крови, из них у 3 пациентов развилась лейкопения, у 1 пациента — анемия, еще у 1 — снижение гематокрита [38, 41, 42]. У 1 (0,7%) пациента развилась алопеция. Кроме того, у 1 (0,7%) пациента развился церебральный тромбоз.

Сообщалось о прекращении терапии метотрексатом 6 (4,3%) пациентов с вульгарной пузырчаткой [35, 41]: 3 (2,2%) пациента прекратили лечение метотрексатом из-за тошноты и болей в животе; по 1 (0,7%) пациенту — из-за алопеции, снижения гематокрита и выявленных при ультразвуковом исследовании изменений печени.

Несмотря на то что с действием метотрексата было связано развитие нежелательных явлений у 29,5% пациентов, в единственном сравнительном исследовании число нежелательных явлений у пациентов, получавших преднизолон и метотрексат, и у пациентов, которым проводилось лечение только преднизолоном, было сопоставимым и достоверно не различалось. В группе больных, получавших лечение преднизолоном и метотрексатом, было зарегистрировано 4,24 ± 2,96 случая нежелательных явлений, а у больных, получавших только преднизолон, — 3,68 ± 2,87 случая ($p = 0,54$). При этом все зарегистрированные нежелательные явления рассматривались как вызванные преднизолоном, предполагая, что использовавшаяся доза метотрексата 0,3 мг/кг массы тела в неделю, но не более 25 мг в неделю была низкой [41].

Микофенолата мофетил

В качестве причин назначения микофенолата мофетила больным пузырчаткой указываются невозможность уменьшить дозу кортикостероида ниже определенного уровня из-за развивавшегося обострения, а также развитие нежелательных эффектов терапии кортикостероидами или возникновение побочных эффектов терапии другим иммунодепрессантом, требовавшее его замены [44]. Описания случаев терапии больных вульгарной пузырчаткой микофенолата мофетилом демонстрируют ее эффективность. Так, после назначения микофенолата мофетила в дозе 1000–1250 мг 2 раза/сут у 3 больных вульгарной пузырчаткой через 5–8 месяцев был достигнут полный регресс высыпаний, у 1 пациентки отмечено улучшение (через 6 месяцев лечения сохранялись поверхностные эрозии в полости рта) [44]. При подробном описании пациентки, у которой ранее обострения развивались при снижении дозы преднизона до 35 мг/сут, было указано, что на фоне лечения микофенолата мофетилом дозу кортикостероида удалось снизить до 10 мг/сут [44].

Результаты несравнительных исследований также указывают на эффективность назначения микофенолата мофетила больным вульгарной пузырчаткой, получающим системную кортикостероидную терапию [45–47]. Однако дозы микофенолата мофетила, назначавшиеся больным пузырчаткой, были различны.

A. Enk и J. Knop (1999), назначив микофенолата мофетил в дозе 1 г 2 раза/сут в течение 9–12 месяцев 12 пациентам с вульгарной пузырчаткой, у которых был рецидив после терапии преднизолоном 2 мг/кг массы тела в сутки и азатиоприном 1,5–2 мг/кг массы тела в сутки, отметили, что лечение было эффективным у 11 из 12 пациентов. При этом у всех 11 пациентов через 2 месяца терапии наблюдалась клиническая ремиссия, а в течение 12 месяцев наблюдения ни у одного из 11 пациентов не было рецидива [45].

A. Powell и соавт. (2003) назначали микофенолата мофетил в дозе 750–3500 мг/сут 17 пациентам с неподдающейся лечению кортикостероидами пузырчаткой, из которых у 12 пациентов была диагностирована вульгарная пузырчатка. Средняя доза преднизолона на момент назначения микофенолата мофетила составляла 33,5 мг/сут (0,4 мг/кг/сут). В результате проведенной

в течение 6–28 месяцев терапии у 6 больных вульгарной пузырчаткой отмечено отсутствие высыпаний, у 2 больных достигнут контроль над заболеванием (перестали появляться новые высыпания и заживают имевшиеся ранее), у 1 пациента высыпания сохранялись, а еще 3 пациента выбыли из исследования по причинам, не связанным с лечением [46]. Важным результатом включения микофенолата мофетила в терапию больных вульгарной пузырчаткой стало уменьшение средней дозы преднизолона до 5,5 мг/сут [46].

D. Mimouni и соавт. (2003) наблюдали 31 пациента с вульгарной пузырчаткой, у которых развивались либо рецидив при снижении дозы преднизона менее 0,5 мг/кг массы тела, либо клинически значимые нежелательные явления во время предшествующей терапии [47]. После назначения микофенолата мофетила в дозе 35–45 мг/кг массы тела в сутки терапия продолжалась 6–49 месяцев, в течение которых было отмечено, что ремиссия, под которой понимали отсутствие высыпаний в течение 4 недель на фоне терапии микофенолата мофетилом и преднизоном в дозе не более 0,15 мг/кг/сут (7,5–12,5 мг/сут или 20 мг через день), достигнута у 71% больных вульгарной пузырчаткой. У 3% пациентов с вульгарной пузырчаткой наблюдали частичную ремиссию, которую определяли как наличие от 1 до 5 очагов поражения на протяжении 1 недели или более на фоне терапии микофенолата мофетилом и преднизоном в дозе не более 0,15 мг/кг/сут (7,5–12,5 мг/сут или 20 мг через день). От начала терапии до достижения полной ремиссии проходило от 1 до 13 месяцев (медиана — 9 месяцев) [47]. Тем не менее у 26% пациентов с вульгарной пузырчаткой эффекта от комбинированной терапии преднизоном и микофенолата мофетилом не наблюдалось [47].

В ретроспективном сравнительном исследовании S. Sukanjanapong и соавт. (2020), в которое было включено 15 больных вульгарной пузырчаткой, получавших лечение преднизолоном и микофенолата мофетилом, проводилось только сравнение эффективности микофенолата мофетила и азатиоприна как дополнительно назначаемых иммунодепрессантов. Микофенолата мофетил назначали в средней дозе 910 мг/сут, когда доза преднизолона составляла в среднем 0,48 мг/кг массы тела в сутки. После этого дозу микофенолата мофетила постепенно повышали, и его максимальная доза составляла в среднем 1530 мг/сут. Было обнаружено, что закрепление эффекта терапии, который определяли как момент времени, когда, как минимум, в течение 2 недель не появлялись новые высыпания и при этом примерно 80% очагов поражения зажили, достигло 66,7% пациентов с вульгарной пузырчаткой [24]. Медиана времени, потребовавшегося для этого, составила 4,1 месяца. Клиническая ремиссия была достигнута у 73,3% пациентов с вульгарной пузырчаткой, медиана времени, потребовавшегося для достижения клинической ремиссии, составила 6,5 месяца [24]. Число пациентов, находившихся в состоянии клинической ремиссии после окончания терапии, что определялось как момент времени, до наступления которого у пациента, полностью прекратившего любую системную терапию, в течение, как минимум, 2 месяцев полностью отсутствовали высыпания, составило 20%, а время, потребовавшееся для ее достижения, — 29,5 месяца. Иммунологическая ремиссия, которую определяли как негативацию (уменьшение уровня ниже 20 RU/мл) ранее положительного анализа на антитела к десмоглеинам 1-го и 3-го типов в крови, была достигнута у 35,7% пациентов с вульгарной пузырчаткой [24]. Сравнение этих результатов с эффективностью использования азатиоприна не выявило различий между микофенолата мофетилом и азатиоприном [24]. Поскольку не проводилось сравнение эффективности лечения преднизолоном и микофенолата мофетилом и монотерапией преднизолоном, нельзя сделать заключение о стероидсберегающем эффекте микофенолата мофетила. Тем не менее при сравнении результатов использования микофенолата мофетила и азатиоприна как дополнительно назначаемых иммунодепрессантов в лечении вульгарной пузырчатки было обнаружено, что медиана кумулятивной дозы преднизолона, которая потребовалась для достижения клинической ремиссии пациентам, получавшим микофенолата мофетил, составившая 3252,5 (397,5–12 367,5) мг, была значительно меньше, чем у пациентов, получавших азатиоприн, — 8583,75 (610–42 990) мг (p = 0,012). Различия кумулятивной дозы преднизолона, потребовавшейся для достижения закрепления эффекта терапии и клинической ремиссии после окончания терапии, у пациентов, которым назначили микофенолата мофетил, и у пациентов, которых лечили азатиоприном, не были статистически значимыми [24].

В другом сравнительном исследовании, проспективном по дизайну, сравнивали эффективность дополнительной терапии микофенолата мофетилом и азатиоприном у 40 пациентов с вульгарной и листовидной пузырчаткой, получавших лечение метилпреднизолоном в начальной дозе 2 мг/кг/сут [48]. Микофенолата мофетил в начальной дозе 1000 мг 2 раза/сут был назначен 21 пациенту с пузырчаткой (17 — с вульгарной и 4 — с листовидной). Было отмечено, что у пациентов, получавших лечение метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом, прогрессирование болезни прекращалось к 30 ± 7 дню лечения. Через 91 ± 113 дней полная ремиссия была достигнута у 20 (95%) из 21 пациента, еще 1 (5%) пациент был некомплаентным и завершил лечение досрочно [48]. Продолжительность времени от начала ремиссии до наступления рецидива в среднем составила 123 ± 103 дня. Из-за отсутствия группы пациентов, получавших монотерапию метилпреднизолоном, оценить стероидсберегающий эффект микофенолата мофетила не представлялось возможным. При сравнении результатов терапии микофенолата мофетилом и азатиоприном не было выявлено различий в кумулятивной дозе преднизолона у пациентов, получавших лечение этими препаратами. Не различалось также число пациентов, у которых кумулятивная доза преднизолона составила 10 000 мг и меньше, а также число пациентов с кумулятивной дозой 10 001–20 000 мг [48].

Сравнение эффективности комбинированной терапии 30 пациентов с вульгарной пузырчаткой кортикостероидом системного действия преднизолоном, назначавшимся в начальной дозе 2 мг/кг/сут, и микофенолата мофетилом в дозе 2 г/сут в течение 1 года и монотерапии преднизолоном провели C. Chams-Davatchi и соавт. (2007) [27]. Из 30 пациентов, получавших лечение преднизолоном и микофенолата мофетилом, терапевтический эффект, которым считалось достижение контроля над заболеванием, был отмечен у 70% пациентов. Однако эффективность комбинированной терапии преднизолоном и микофенолата мофетилом не отличалась

от эффективности монотерапии преднизолоном, в результате которой терапевтический эффект был отмечен у 76,6% больных. При этом различия кумулятивной дозы преднизолона у пациентов, получавших микофенолата мофетил и преднизолон, и у пациентов, которых лечили преднизолоном, не определяли [27].

Наконец D. Ioannides и соавт. (2012) провели прямое сравнение эффективности терапии микофенолата мофетилом, назначавшимся в дозе 3 г/сут (1,5 г 2 раза/сут), и метилпреднизолоном, который назначали в дозе, эквивалентной дозе преднизолона 1 мг/кг/сут, и монотерапии метилпреднизолоном, включив в исследование 47 больных вульгарной и листовидной пузырчаткой, из которых 24 пациентам была назначена комбинированная терапия, а 23 — монотерапия метилпреднизолоном [49]. Эффективными были как монотерапия метилпреднизолоном, так и комбинированная терапия метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом. Однако при анализе результатов не выявлено никаких различий в эффективности комбинированной терапии метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом и монотерапии метилпреднизолоном. У пациентов, получавших комбинированную терапию метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом, и у пациентов, которым проводили монотерапию метилпреднизолоном, не различались ни продолжительность лечения до конца фазы консолидации, составившая соответственно 25,13 и 25,30 дня ($p > 0,05$), и до достижения контроля активности заболевания — 11,79 и 12,00 дня ($p > 0,05$); ни продолжительность лечения, потребовавшегося для достижения частичной ремиссии, — 144,50 и 132,86 дня ($p > 0,05$); ни время, потребовавшееся для достижения полной ремиссии, — 141,92 и 144,54 дня ($p > 0,05$) [49]. Не различалось также число пациентов, достигших частичной ремиссии через 6 месяцев терапии, — 25,00 и 30,43% ($p > 0,05$) и через 1 год терапии — 8,33 и 8,70% ($p > 0,05$); число пациентов, достигших полной ремиссии через 6 месяцев терапии — 41,67 и 39,13% ($p > 0,05$) и через 1 год терапии — 54,17 и 52,17% ($p > 0,05$). Через 6 месяцев после прекращения терапии полная ремиссия сохранялась у 12,50 и 8,70% пациентов ($p > 0,05$), через 1 год — у 29,17 и 26,09% пациентов ($p > 0,05$) [49].

Не был также обнаружен стероидсберегающий эффект микофенолата мофетила. У пациентов, получавших комбинированную терапию метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом, и у пациентов, которым проводили монотерапию метилпреднизолоном, не различалась средняя кумулятивная доза кортикостероидов, потребовавшаяся для достижения конца фазы консолидации — соответственно 1900,83 и 1993,48 мг; контроля активности заболевания — 897,08 мг и 926,52 мг и полной ремиссии — 3776,92 и 3678,31 мг [49].

Анализ нежелательных явлений, возникающих у больных пузырчаткой во время лечения микофенолата мофетилом, показал, что наиболее частыми из них были инфекционные поражения: у 22,5% пациентов отмечены бактериальные инфекции, а у 11,7% пациентов — вирусные инфекции или кандидоз полости рта [50].

Циклоспорин

Проведен анализ данных о результатах комбинированной терапии системными кортикостероидами и циклоспорином 49 больных вульгарной пузырчаткой, представленных в шести публикациях [26, 51–55]. В одной публикации эффективность комбинированной терапии кортикостероидом и циклоспорином оценивалась вместе для 29 больных вульгарной пузырчаткой и 4 больных листовидной пузырчаткой [54]. Терапия проводилась разными кортикостероидными препаратами в разных дозах, режимах. Начальная доза циклоспорина обычно составляла 5 мг/кг массы тела, но могла быть меньше (2,5–3,0 мг/кг массы тела) или больше (6–8 мг/кг) [26, 51–55]. Описания случаев и серий случаев демонстрируют значительное улучшение или даже регресс высыпаний на фоне системной терапии кортикостероидом и циклоспорином [52, 53, 55]. По данным H. Barthelemy и соавт. (1988), у 5 пациентов с вульгарной пузырчаткой, которым было начато лечение циклоспорином в дозе 6–8 мг/кг массы тела, регресс высыпания наблюдался через 1–10 недель комбинированной терапии [52]. Добавление циклоспорина к лечению позволило начать снижать дозу кортикостероида [52].

J. Alijotas и соавт. (1990) назначили циклоспорин в дозе 5 мг/кг массы тела пациенту, которому на протяжении 3 лет не удавалось уменьшить дозу метилпреднизолона ниже 0,5 мг/кг массы тела [53]. Через 6 недель после начала терапии циклоспорином было отмечено значительное улучшение состояния пациента, что позволило снизить дозу циклоспорина до 3 мг/кг массы тела и спустя несколько недель полностью отменить метилпреднизолон, хотя терапия циклоспорином продолжалась 30 месяцев. Через 2 года после прекращения терапии циклоспорином сохранялась ремиссия [53]. L. Bondesson и H. Hammar (1990) через 5 дней после назначения циклоспорина в дозе 5 мг/кг массы тела пациенту, получавшему преднизолон в дозе 1,4 мг/кг массы тела в сутки (100 мг/сут), отметили прекращение появления эрозий, значительное улучшение — через 1 неделю, почти полную ремиссию — через 11 недель, а через 1 год — полную ремиссию на фоне приема циклоспорина 150 мг 2 раза/сут в комбинации с преднизолоном 15 мг через день [55]. Вместе с тем, по данным H. Barthelemy и соавт. (1988), у 4 из 5 пациентов, которым был назначен циклоспорин, развился рецидив пузырчатки. Из них у 1 пациента рецидив пузырчатки развился через 3 месяца после полной отмены терапии, у 1 пациента — на фоне монотерапии циклоспорином через 3 месяца после отмены кортикостероида и у 2 пациентов — после отмены терапии циклоспорином [52].

Эти данные были отчасти подтверждены результатами проспективного сравнительного исследования, проведенного M. Lapidoth и соавт. (1994), которые сравнили результаты терапии, начатой в группе больных вульгарной пузырчаткой преднизоном в дозе 60–80 мг/кг/сут и циклоспорином 5 мг/кг/сут, с группой контроля, которую составили пациенты, которым начинали монотерапию преднизоном в дозе 120 мг/сут [51]. Оценку результатов терапии проводили через 1 год после ее начала, было обнаружено, что у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизоном и циклоспорином, по сравнению с пациентами, которых лечили только преднизоном, раньше прекращалось образование новых пузырей — соответственно через 11,1±7,9 и через 20,5±12,0 дня ($p = 0,004$), было меньшим число дней пребывания в стационаре — соответственно 32,6 ± 12,5 и 50,7 ± 17,1 дня ($p = 0,003$), и, хотя начальная доза препарата в этих группах также была различ-

ной, меньшей оказалась кумулятивная доза преднизона — соответственно 8853 ± 1915 и 12,977 ± 2093 мг (p = 0,008). Тем не менее не было отмечено статистически значимых различий между группами при сравнении сроков, когда переставал быть положительным симптом Никольского, — через 13,1 ± 5,8 и 15,2 ± 11,7 дня после начала терапии (p > 0,05), а также при сравнении времени, потребовавшегося для достижения клинической ремиссии. Не достигли уровня статистической значимости различия величины средней суточной дозы преднизона к окончанию исследования: 7 ± 2,1 мг, если лечение сопровождалось приемом циклоспорина, и 13,2 ± 8,8 мг, если проводилась монотерапия преднизоном (p = 0,054) [51]. Уровень аутоантител в этих двух группах также не различался как до, так и после лечения [51].

Данным об эффективности циклоспорина в лечении больных пузырчаткой соответствуют результаты проведенного в Российской Федерации исследования, в котором была показана эффективность комбинированной терапии циклоспорином в дозе 5–8 мг/кг массы тела в сутки и кортикостероидом в суточной дозе 20–25 мг по преднизолоновому эквиваленту, что обосновывает рекомендацию использовать циклоспорин в лечении больных пузырчаткой [56, 57].

M. Lapidoth и соавт. (1994) отметили стероидсберегающий эффект циклоспорина: через 1 год терапии кумулятивная доза преднизона была значительно ниже у пациентов, получавших также циклоспорин, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию преднизоном. Однако при этом у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизоном и циклоспорином, была меньше начальная доза преднизона — 60–80 мг/кг/сут по сравнению со 120 мг/сут у пациентов, получавших только преднизон. При этом, хотя средняя суточная доза преднизона была меньше у пациентов, которым назначали циклоспорин, эти различия не достигли уровня статистической значимости [51].

Несмотря на то что данные, представленные в описаниях случаев, позволили их авторам сделать заключение о возможности использования циклоспорина в лечении больных вульгарной пузырчаткой, особенно резистентной к кортикостероидам, результаты сравнительных исследований не продемонстрировали высокую эффективность циклоспорина [26, 51, 54].

В ретроспективном исследовании не было обнаружено различий в эффективности комбинированной терапии преднизоном, который назначался в начальной дозе 100 мг (1,1–1,5 мг/кг массы тела), и циклоспорином в дозе 2,5–3 мг/кг массы тела в сутки при сравнении с эффективностью монотерапии преднизоном [26]. Не различались также число пациентов, у которых во время лечения развился рецидив, — соответственно 30 и 29% (p > 0,05); среднее время до наступления клинической ремиссии — соответственно 7,2 ± 13,1 и 8,1 ± 11,8 месяца (p > 0,05); среднее время до наступления иммунологической ремиссии — соответственно 33 ± 27 и 30 ± 21 месяц (p > 0,05); число пациентов, у которых в течение 5 лет после прекращения терапии не было клинических проявлений рецидива, — соответственно 55 и 43% (p > 0,05). Кроме того, не различалось время до наступления рецидива, составившее 12,44 ± 6,48 месяца после терапии преднизоном и циклоспорином и 10,50 ± 6,86 месяца после терапии только преднизоном (p > 0,05) [26]. Не указано на существование достоверных различий между группой больных вульгарной пузырчаткой, получавших комбинированную терапию преднизоном и циклоспорином, и больными, получавшими монотерапию преднизоном, величин средней кумулятивной дозы кортикостероида, потребовавшейся для достижения клинической ремиссии, — соответственно 9598 и 12058 мг и общей кумулятивной дозы преднизона — соответственно 13379 и 16395 мг [26].

Еще в одном проспективном сравнительном исследовании сравнивали эффективность терапии метилпреднизолоном, назначавшимся в начальной дозе 1 мг/кг массы тела в сутки по преднизолоновому эквиваленту, и циклоспорином 5 мг/кг/сут с монотерапией метилпреднизолоном [54]. Различия в эффективности лечения не были обнаружены ни по одному из изучавшихся показателей. У пациентов с вульгарной пузырчаткой, начавших лечение метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела по преднизолоновому эквиваленту, и циклоспорином 5 мг/кг/сут, при сравнении с группой пациентов, получавших системное лечение только кортикостероидом, не различались время, прошедшее до заживления 80% поражений кожи, — соответственно 17,1 ± 5,2 и 16,7 ± 5,2 дня и частота развития обострения пузырчатки во время снижения дозы препарата — соответственно у 1 и 2 пациентов [54]. D. Ioannides и соавт. (2000) для оценки эффективности лечения определили как частичную ремиссию отсутствие высыпаний у пациентов, которым необходима терапия кортикостероидом в дозе 15 мг/сут или менее по преднизолоновому эквиваленту независимо от приема циклоспорина, а полную ремиссию — как отсутствие высыпаний у пациентов, которым не требуется проведение терапии [54]. После этого было обнаружено, что в группе больных, которым вместе с кортикостероидом назначили циклоспорин, и в группе больных, которым проводили монотерапию кортикостероидом, статистически значимо не различались время, потребовавшееся для наступления частичной ремиссии, — соответственно 48,2 ± 12,2 и 50,6 ± 12,4 дня и число пациентов, достигших частичной ремиссии через 6 месяцев терапии, — 31 и 35%, через 1 год терапии — 75 и 71%. Кроме того, не различались достоверно время, потребовавшееся для наступления полной ремиссии, — соответственно 122,0 ± 11,9 и 124,0 ± 12,6 дня, а также число пациентов, достигших полной ремиссии, — соответственно 25 и 29% пациентов [54].

Проведен анализ безопасности терапии больных пузырчаткой циклоспорином. Учитывались нежелательные явления, которые авторы публикаций связали с терапией циклоспорином или возникли только у пациентов, получавших лечение циклоспорином. Чаще всего у пациентов, получавших системную терапию кортикостероидом и циклоспорином, отмечалось развитие гипертрихоза — у 14 (28,6%) пациентов [51–55]. Часто отмечались изменения результатов биохимического анализа крови: в процессе лечения у 12 (24,5%) пациентов было отмечено повышение уровня креатинина; у 7 (14,3%) — повышение уровня мочевины в крови; у 2 (4,1%) — повышение уровня общего билирубина на 15% и больше [51, 52, 54, 55]. Гипертрофический гингивит или гиперплазия десен были отмечены у 6 (12,2%) пациентов [51, 53]. По 4 (8,2%) пациента отмечали тремор кистей и боли в мышцах и суставах [51]. Артериальная гипертензия развилась у 2 (4,1%) пациентов [52, 53]. У 1 (2,0%) пациента были выявлены

гематурия и протеинурия [52]. Прекратили лечение из-за нежелательных явлений 2 (4,1%) пациента [51]. Рецидив пузырчатки был отмечен у 1 (2,0%) пациента [51].

Циклофосфамид

Имеющиеся описания случаев и серий случаев демонстрируют значительный положительный эффект от использования циклофосфамида в лечении больных пузырчаткой, получающих системную кортикостероидную терапию с недостаточным эффектом или сопровождающуюся тяжелыми побочными эффектами. Циклофосфамид этим пациентам назначали в дозе 50–200 мг/сут [58–63]. Отмечен полный регресс высыпаний у больных пузырчаткой, которым назначали циклофосфамид [58–63]. При наиболее благоприятном исходе полный регресс высыпаний пузырчатки наблюдался через 1–2 месяца терапии кортикостероидом и циклофосфамидом [62, 63].

Нежелательные явления кортикостероидной терапии регрессировали или становились менее выраженными [59]. У пациентов, получавших лечение циклофосфамидом, удавалось значительно уменьшить дозу системного кортикостероида или полностью отменить этот препарат [59]. Более того, у находившихся под наблюдением пациентов после полной отмены системной терапии на протяжении длительного времени — до 6 лет наблюдения — не отмечалось рецидива пузырчатки [59–61]. Эти данные были подтверждены результатами несравнительного исследования, в котором оценивали эффективность терапии 23 пациентов с вульгарной (n = 20) и листовидной (n = 3) пузырчаткой преднизоном в начальной дозе 1 мг/кг массы тела в сутки и циклофосфамидом в дозе 2–2,5 мг/кг массы тела в сутки, лечение которым проводили в течение 4–39 месяцев (медиана — 17 месяцев) [64]. В результате проводившегося лечения полная ремиссия, под которой понимали полное отсутствие высыпаний на протяжении 4 недель при продолжении терапии преднизоном в дозе не боле 0,15 мг/кг/сут, была достигнута у 17 из 20 больных вульгарной пузырчаткой. От начала терапии до наступления полной ремиссии проходило от 3 до 34 месяцев (медиана — 8,5 месяца) [64]. У 6 пациентов после наступления ремиссии развился рецидив пузырчатки, при этом от прекращения лечения циклофосфамидом до наступления рецидива проходило 5–60 месяцев (медиана — 6 месяцев). У 3 пациентов с вульгарной пузырчаткой терапия была неэффективной [64].

В ретроспективном сравнительном исследовании была подтверждена эффективность использования циклофосфамида для лечения больных пузырчаткой [26]. Оказалось, что комбинированная терапия преднизолоном в начальной дозе 100 мг (1,1–1,5 мг/кг массы тела) и циклофосфамидом в дозе 100 мг (1,1–1,5 мг/кг массы тела) значительно более эффективна, чем монотерапия преднизолоном [26]. От начала терапии до наступления клинической ремиссии проходило 4,9 ± 6,9 месяца у пациентов, получавших лечение преднизолоном и циклофосфамидом, и 7,2 ± 13,1 месяца у пациентов, которым назначали только преднизолон (p < 0,05). До наступления иммунологической ремиссии проходило соответственно 23 ± 17 и 33 ± 27 месяцев (p < 0,05) [26]. У 69% пациентов, получавших лечение преднизолоном и циклофосфамидом, и у 55% пациентов, получавших только преднизолон, не было рецидива пузырчатки в течение 5 лет после прекращения терапии. Если же рецидив развивался, то от момента прекращения терапии до развития рецидива проходило 21,16 ± 20,13 месяца у пациентов, которым назначали преднизолон и циклофосфамид, и 10,50 ± 6,86 месяца у пациентов, получавших только преднизолон. Кумулятивная доза преднизолона, потребовавшаяся для достижения клинической ремиссии, составила в среднем 6857 мг у пациентов, получавших лечение преднизолоном и циклофосфамидом, и 12 058 мг у пациентов, которым был назначен только преднизолон. Соответственно, кумулятивная доза преднизолона, полученная за весь курс терапии, составила соответственно 9012 и 16 395 мг. Полученные данные демонстрируют эффективность использования циклофосфамида как дополнительного иммунодепрессанта для лечения больных пузырчаткой, у которых недостаточна эффективность системно применяемого кортикостероида или развились тяжелые нежелательные явления кортикостероидной терапии. Тем не менее применение циклофосфамида ограничивается возможностью развития его нежелательных явлений. В исследовании нежелательные явления были отмечены у 14 (60,9%) из 23 пациентов, получавших лечение преднизоном и циклофосфамидом [64]. У пациентов с пузырчаткой, получавших циклофосфамид, отмечались инфекционные осложнения, алопеция, желудочно-кишечная симптоматика (тошнота, диарея, дискомфорт в животе), лейкопения, гематурия, положительная проба на скрытую кровь в кале [58, 59, 61, 62, 64]. Кроме того, на фоне терапии циклофосфамидом выявлены 2 случая немеланомного рака кожи, а у 1 пациента через 15 лет после окончания терапии циклофосфамидом был выявлен рак мочевого пузыря [64]. На фоне терапии больных пузырчаткой циклофосфамидом развивались нежелательные явления, потребовавшие его отменить, хотя в некоторых случаях временно. Его отмена была обусловлена развитием лейкопении, герпетиформной экземы Капоши, геморрагического цистита [58, 59, 62]. Тем самым в связи с возможностью развития тяжелых нежелательных явлений использование циклофосфамида при пузырчатке ограничено [65].

Обсуждение

Анализ литературы показывает, что в случаях недостаточной эффективности кортикостероидов системного действия или развития нежелательных эффектов кортикостероидной терапии у больных пузырчаткой использовались лекарственные препараты, оказывающие иммуносупрессивное действие, — иммунодепрессанты азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид, противолепрозный препарат дапсон и антиметаболит метотрексат. Достижение терапевтического эффекта, соответствующего применению высоких доз кортикостероидов, при применении их в низких дозах в комбинации с лекарственным препаратом, обладающим иммуносупрессивным действием, представляет собой стероидсберегающий эффект дополнительной иммуносупрессивной терапии. Использование дополнительных иммуносупрессивных препаратов при необходимости уменьшения дозы кортикостероида позволило снизить показатель смертности больных пузырчаткой до уровня ниже 5% [66].

Первоначально данные об эффективности дополнительных иммуносупрессивных препаратов при пузырчатке ограничивались описаниями случаев и серий случаев пациентов, у которых включение в терапию

иммунодепрессантов позволило улучшить состояние или достичь ремиссии, уменьшить выраженность нежелательных явлений, снизить дозу кортикостероида системного действия. Об эффективности иммуносупрессивных препаратов в описанных случаях свидетельствует достижение терапевтического эффекта после длительного периода недостаточной эффективности кортикостероидной терапии, особенно если не удавалось снизить пациентам дозу кортикостероида. Степень убедительности данных, представленных в описаниях случаев, снижена вследствие единичности наблюдений и использования индивидуальных для каждого описанного пациента режимов терапии.

Оценка эффективности терапии больных пузырчаткой в сравнительных исследованиях также имеет свои особенности, а использовавшиеся критерии эффективности терапии разнообразны. Так, лишь в одном из исследований оценивалась и сравнивалась между группами пациентов динамика значений индексов тяжести пузырчатки [28]. Чаще оценивалась продолжительность времени от начала терапии до достижения определенных точек времени — прекращения прогрессирования болезни [48], конца фазы консолидации (закрепления клинического эффекта) [24, 25, 49, 54], достижения контроля активности заболевания [25, 40, 49], наступления частичной [25, 49] или полной [17, 24–26, 40, 48, 49] клинической ремиссии, причем отдельно рассматривали состояние клинической ремиссии у пациентов, у которых отменили любую системную терапию [24]. Оценивали также продолжительность времени от начала терапии до наступления иммунологической ремиссии [24, 26].

Определялось число пациентов, достигших определенного состояния — конца фазы консолидации [24], контроля заболевания [24, 27, 40], клинической ремиссии [17, 23–25, 28, 40, 48, 49], в том числе после окончания терапии [24], иммунологической ремиссии [24, 54]. Также определяли долю пациентов, достигших частичной и полной ремиссии через определенное время после начала лечения, например через 6 и 12 месяцев [54]. Оценивали долю пациентов, у которых наблюдалось обострение пузырчатки во время курса терапии [26, 40]. Оценивали долю пациентов, у которых не было рецидива за определенный период наблюдения после прекращения терапии (5 лет) [26]. Определяли число пациентов, у которых сохранялась клиническая ремиссия через 6 месяцев и через 1 год после окончания терапии [49]. Также определяли время от наступления клинической ремиссии до развития рецидива [26, 48].

Важным показателем эффективности дополнительного иммуносупрессивного препарата в лечении больных пузырчаткой является его стероидсберегающий эффект, для определения которого рассчитывали и сравнивали кумулятивную дозу кортикостероида, потребовавшуюся для достижения различных точек времени, таких как: прекращение образования новых пузырей [51]; время, когда переставал быть положительным симптом Никольского [51]; конец фазы консолидации (закрепления клинического эффекта) [24, 25, 49]; достижение контроля активности заболевания [40, 49]; наступление клинической ремиссии [24, 24, 40, 49, 51, 54]. В исследованиях также определяли и сравнивали кумулятивную дозу кортикостероида, полученную пациентами за период исследования, рассчитывали среднюю кумулятивную дозу кортикостероида на массу тела пациента, сравнивали кумулятивную дозу, полученную пациентами за последние 3 месяца терапии [26–28, 40, 48, 51]. В некоторых исследованиях сравнивали суточную дозу кортикостероида на день достижения ремиссии, или на 12-й месяц терапии, или к концу исследования [17, 28, 51]. Сравнивали также число пациентов, у которых в результате терапии дополнительным иммуносупрессивным препаратом удалось снизить дозу кортикостероида и достичь ее целевого значения 7,5 мг/сут, при этом также оценивалось время, которое потребовалось для достижения этой дозы [34]. В одном исследовании для оценки стероидсберегающего эффекта изучавшихся иммунодепрессантов сопоставляли число пациентов, у которых кумулятивная доза кортикостероида составила более 10 000 мг, и число пациентов, у которых эта доза составила не более 10 000 мг [48]. Сравнивали также уровень антител после проведенного лечения [51].

Анализ результатов сравнительных исследований не доказал значительного эффекта некоторых дополнительных иммуносупрессивных препаратов, использовавшихся в лечении больных пузырчаткой. Сравнительные исследования демонстрируют эффективность циклофосфамида в лечении больных вульгарной пузырчаткой, однако его применение ограничивается токсичностью [4]. Данных, убедительно демонстрирующих, что назначение азатиоприна, дапсона, метотрексата, микофенолата мофетила, циклоспорина увеличивает эффективность терапии больных пузырчаткой системными кортикостероидами, в сравнительных исследованиях не получено.

Тем не менее описания отдельных случаев и результаты несравнительных исследований эффективности азатиоприна, дапсона, метотрексата, микофенолата мофетила или циклоспорина свидетельствуют, что у отдельных больных, у которых недостаточно эффективны кортикостероиды и уже использовались другие иммуносупрессивные препараты, которые либо оказались недостаточно эффективны, либо их применение сопровождалось развитием тяжелых нежелательных явлений, потребовавших их отмены, они могут быть эффективны. Поэтому в случаях, когда не удается уменьшить дозу системного кортикостероида или проводящаяся терапия больных пузырчаткой недостаточно эффективна, можно использовать дополнительные иммуносупрессивные лекарственные препараты — азатиоприн, дапсон, метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин или циклофосфамид. Следует также отметить, что дополнительные лекарственные препараты, которые используются в лечении больных пузырчаткой, — не единственная возможность преодолеть стероидорезистентность и повысить эффективность лечения. Еще одним лекарственным препаратом, который может назначаться при пузырчатке, является ритуксимаб. Его эффективность высока, но даже в рекомендациях Европейской академии дерматовенерологии (EADV) подчеркнуто, что он может быть недоступен или противопоказан [4]. Кроме того, в случае недостаточной эффективности кортикостероидной терапии больных пузырчаткой или развития ее выраженных нежелательных явлений помимо иммуносупрессивной лекарственной терапии можно рассмотреть возможность использования эфферентных методов лечения — плазмафереза или иммуносорбции [4, 67, 68].

Заключение

Недостаточная эффективность кортикостероидов, невозможность снижения дозы кортикостероида и развитие тяжелых нежелательных явлений кортикостероидной терапии, требующих снижения суточной дозы кортикостероида, могут быть причинами назначения больным пузырчаткой дополнительной иммуносупрессивной лекарственной терапии. Целями иммуносупрессивной терапии больных пузырчаткой становятся достижение ремиссии у пациентов со стероидорезистентной пузырчаткой и уменьшение выраженности нежелательных явлений кортикостероидов, что достигается за счет стероидсберегающего эффекта дополнительного иммуносупрессивного лекарственного препарата, позволяющего уменьшить дозу кортикостероида или даже привести к полной отмене кортикостероидной терапии. Для проведения дополнительной иммуносупрессивной терапии больных вульгарной пузырчаткой могут использоваться азатиоприн, дапсон, метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин и циклофосфамид.

Литература/References

1. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. Arch Dermatol. 1996;132(2):203–212. doi: 10.1001/archderm.1996.03890260105016
2. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris: therapeutic results obtained in 63 patients between 1961 and 1975. Arch Dermatol. 1977;113(9):1236–1241. doi: 10.1001/archderm.1977.01640090084013
3. Feliciani C, Cozzani E, Marzano AV, Caproni M, Di Zenzo G, Calzavara-Pinton P, et al. Italian Guidelines in Pemphigus — adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venerology (EADV). G Ital Dermatol Venereol. 2018;153(5):599–608. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06073-X
4. 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
5. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020;82(3):575–585. e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021
6. Chu CY, Lee CH, Lee HE, Cho YT, Hsu CK, Chan TC, et al. Taiwanese dermatological association (TDA) consensus for the management of pemphigus. J Formos Med Assoc. 2023;122(7):540–548. doi: 10.1016/j.jfma.2022.12.005
7. Harris E, Tiganescu A, Tubeuf S, Mackie SL. The prediction and monitoring of toxicity associated with long-term systemic glucocorticoid therapy. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(6):513. doi: 10.1007/s11926-015-0513-4
8. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. Clin Ther. 2017;39(11):2216–2229. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011
9. Varas-Lorenzo C, Rodriguez LA, Maguire A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Use of oral corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction. Atherosclerosis. 2007;192(2):376–383. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.019
10. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. Am J Epidemiol. 2001;153(11):1089–1093. doi: 10.1093/aje/153.11.1089
11. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1119–1124. doi: 10.1136/ard.2008.092163
12. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis. 1989;11(6):954–963. doi: 10.1093/clinids/11.6.954
13. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Rheum. 2006;55(1):19–26. doi: 10.1002/art.21705
14. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2007;56(1):208–214. doi: 10.1002/art.22294
15. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. Clin Ther. 2011;33(10):1413–1432. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.009
16. Kumar S, De D, Handa S, Ratho RK, Bhandari S, Pal A, et al. Identification of factors associated with treatment refractoriness of oral lesions in pemphigus vulgaris. Br J Dermatol. 2017;177(6):1583–1589. doi: 10.1111/bjd.15658
17. Davarmanesh M, Zahed M, Sookhakian A, Jehbez S. Oral pemphigus vulgaris treatment with corticosteroids and azathioprine: A long-term study in Shiraz, Iran. Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:7583691. doi: 10.1155/2022/7583691
18. Azizi A, Lawaf S. The management of oral pemphigus vulgaris with systemic corticosteroid and dapsone. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2008;2(1):33–37. doi: 10.5681/joddd.2008.007
19. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2015;73(2):264–271. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.038
20. Burton JL, Greaves MW. Azathioprine for pemphigus and pemphigoid — a 4 year follow-up. Br J Dermatol. 1974;91(1):103–109. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06725.x
21. van Dijk TJ, van Velde JL. Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine. Dermatologica. 1973;147(3):179–185. doi: 10.1159/000251868
22. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. J Am Acad Dermatol. 1987;16(3 Pt 1):527–533. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70069-3
23. Rose E, Wever S, Zilliken D, Linse R, Haustein UF, Bröcker EB. Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study. J Dtsch Dermatol Ges. 2005;3(3):200–206. doi: 10.1111/j.1610-0378.2005.04747.x
24. Sukanjanapong S, Thongtan D, Kanokrungsee S, Suchonwanit P, Chanprapaph K. A comparison of azathioprine and mycophenolate mofetil as adjuvant drugs in patients with pemphigus: A retrospective cohort study. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(1):179–189. doi: 10.1007/s13555-019-00346-x
25. Chaidemenos G, Apalla Z, Koussidou T, Papagarifallou I, Ioannides D. High dose oral prednisone vs. prednisone plus azathioprine for the treatment of oral pemphigus: a retrospective, bi-centre, comparative study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(2):206–210. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03753.x

26. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, Labecka H, Cwikla J, Natorska U, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. Am J Clin Dermatol. 2007;8(2):85–92. doi: 10.2165/00128071-200708020-00004

27. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2007;57(4):622–628. doi: 10.1016/j.jaad.2007.05.024

28. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, Davatchi F, Balighi K, Esmaili N, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(10):1285–1292. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04717.x

29. Piamphongsant T. Pemphigus controlled by dapsone. Br J Dermatol. 1976;94(6):681–686. doi: 10.1111/j.1365-2133.1976.tb05168.x

30. Quaresma MV, Bernardes Filho F, Hezel J, Peretti MC, Kac BK, Azulay-Abulafia L. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent. An Bras Dermatol. 2015;90(3 Suppl 1):51–54. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153408

31. Haim S, Friedman-Birnbaum R. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris. Dermatologica. 1978;156(2):120–123. doi: 10.1159/000250907

32. Tan HH, Tay YK. An unusual case of pemphigus vulgaris presenting as bilateral foot ulcers. Clin Exp Dermatol. 2000;25(3):224–226. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00622.x

33. Heaphy MR, Albrecht J, Werth VP. Dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 2005;141(6):699–702. doi: 10.1001/archderm.141.6.699

34. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, Rico MJ, Albrecht J, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 2008;144(1):25–32. doi: 10.1001/archderm.144.1.25

35. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, Solomon M, Lyakhovitsky A, Trau H, et al. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. Eur J Dermatol. 2012;22(1):83–87. doi: 10.1684/ejd.2011.1611

36. Mashkilleyson N, Mashkilleyson AL. Mucous membrane manifestations of pemphigus vulgaris. A 25-year survey of 185 patients treated with corticosteroids or with combination of corticosteroids with methotrexate or heparin. Acta Derm Venereol. 1988;68(5):413–421.

37. Smith TJ, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 1999;135(10):1275–1276. doi: 10.1001/archderm.135.10.1275

38. Jablonska S, Chorzelski T, Blaszczyk M. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. Br J Dermatol. 1970;83(2):315–323. doi: 10.1111/j.1365-2133.1970.tb15707.x

39. Piamphongsant T, Sivayathorn A. Pemphigus: combined treatment with methotrexate and prednisone. J Med Assoc Thai. 1975;58(3):171–176.

40. Jain K, Thakur V, Handa S, Thakur N, Shilpa, Sachdeva N, et al. A randomised clinical trial to assess the adjuvant potential of methotrexate to corticosteroids in mucosal or limited mucocutaneous pemphigus vulgaris. Sci Rep. 2022;12(1):7525. doi: 10.1038/s41598-022-11387-2

41. Tran KD, Wolverton JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. Br J Dermatol. 2013;169(4):916–921. doi: 10.1111/bjd.12474

42. Lever WF. Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris. Therapeutic results obtained in 36 patients between 1961 and 1970. Arch Dermatol. 1972;106(4):491–497. doi: 10.1001/archderm.1972.01620130023006

43. Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. Br J Dermatol. 2009;161(4):723–731. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09246.x

44. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. J Am Acad Dermatol. 1999;40(2 Pt 1):265–268. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70203-3

45. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 1999;135(1):54–56. doi: 10.1001/archderm.135.1.54

46. Powell AM, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. Br J Dermatol. 2003;149(1):138–145. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05269.x

47. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. Arch Dermatol. 2003;139(6):739–742. doi: 10.1001/archderm.139.6.739

48. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. Arch Dermatol. 2006;142(11):1447–1454. doi: 10.1001/archderm.142.11.1447

49. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(7):855–860. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04170.x

50. Doukaki S, Platamone A, Alaimo R, Bongiorno MR. Mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Dermatolog Treat. 2015;26(1):67–72. doi: 10.3109/09546634.2014.880395

51. Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, Katzenelson V, Lustig S, Sandbank M. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. J Am Acad Dermatol. 1994;30(5 Pt 1):752–757. doi: 10.1016/s0190-9622(08)81506-x

52. Barthelemy H, Frappaz A, Cambazard F, Mauduit G, Rouchouse B, Kanitakis J, et al. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. J Am Acad Dermatol. 1988;18(6):1262–1266. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70132-2

53. Alijotas J, Pedragosa R, Bosch J, Vilardell M. Prolonged remission after cyclosporine therapy in pemphigus vulgaris: report of two young siblings. J Am Acad Dermatol. 1990;23(4 Pt 1):701–703. doi: 10.1016/0190-9622(90)70277-o

54. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. Arch Dermatol. 2000;136(7):868–872. doi: 10.1001/archderm.136.7.868

55. Bondesson L, Hammar H. Treatment of pemphigus vulgaris with cyclosporine. Dermatologica. 1990;181(4):308–310. doi: 10.1159/000247834

56. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В., Кубанова А.А., Самсонов В.А., Хапилова В.И. Изучение фенотипа и функций Т-клеток больных вульгарной пузырчаткой при лечении сандимуном и глюкокортикоидами. Вестник дерматологии и венерологии. 1995;5:6–11. [Matushevskaya EV, Svirschchevskaya EV, Kubanova AA, Samsonov VA, Khapilova VI. Investigation of phenotype and T-cells functions in pemphigus vulgaris patients treated with sandimmun and glucocorticoides. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 1995;5:6–11. (In Russ.)]

57. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Хапилова В.И., Матушевская Е.В. Сандиммун в терапии больных истинной пузырчаткой. Вестник дерматологии и венерологии. 1994;6:42. [Kubanova AA, Samsonov VA, Khapilova VI, Matushevskaya EV. Sandimmun v terapii bol'nykh istinnoy puzyrchatkoy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 1994;6:42. (In Russ.)]

58. Ebringer A, Mackay IR. Pemphigus vulgaris successfully treated with cyclophosphamide. Ann Intern Med. 1969;71(1):125–127. doi: 10.7326/0003-4819-71-1-125

59. Krain LS, Landau JW, Newcomer VD. Cyclophosphamide in the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Arch Dermatol. 1972;106(5):657–661. doi: 10.1001/archderm.1972.01620140005001

60. Pasricha JS, Sood VD, Minocha Y. Treatment of pemphigus with cyclophosphamide. Br J Dermatol. 1975;93(5):573–576. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb02251.x

61. Fellner MJ, Katz JM, McCabe JB. Successful use of cyclophosphamide and prednisone for initial treatment of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 1978;114(6):889–894. doi: 10.1001/archderm.1978.016401800230057

62. Piamphongsant T. Treatment of pemphigus with corticosteroids and cyclophosphamide. J Dermatol. 1979;6(6):359–363. doi: 10.1111/j.1346-8138.1979.tb01927.x

63. Ahmed AR, Hombal S. Use of cyclophosphamide in azathioprine failures in pemphigus. J Am Acad Dermatol. 1987;17(3):437–442. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70226-6

64. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):276–280. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00859-4

65. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. Lancet. 2019;394(10201):882–894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7

66. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of pemphigus. JID Innov. 2021;1(1):100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004

67. Khaddour HH, Zaher D, Kassem T, Hasan A. Aggressive refractory pemphigus vulgaris that responded to plasmapheresis: a case report. J Med Case Rep. 2020;14(1):109. doi: 10.1186/s13256-020-02421-w

68. Mazzi G, Raineri A, Zanolli FA, Da Ponte C, De Roia D, Santarossa L, et al. Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Transfus Apher Sci. 2003;28(1):13–18. doi: 10.1016/S1473-0502(02)00095-2

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Сбор и обработка материала, анализ литературы, написание текста статьи — В.В. Чикин; концепция и дизайн статьи, редактирование — А.Э. Карамова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Collection and processing of material, literature analysis, manuscript writing — Vadim V. Chikin; concept and design of the study, editing — Arfenya E. Karamova.

Информация об авторах

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

Information about the authors

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

Статья поступила в редакцию: 10.07.2024
Принята к публикации: 30.09.2024
Опубликована онлайн: 02.10.2024

Submitted: 10.07.2024
Accepted: 30.09.2024
Published online: 02.10.2024

doi: https://doi.org/10.25208/vdv16835

Методы фототерапии в лечении редких дерматозов

© Жилова М.Б.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

В обзоре представлены современные данные о механизмах действия методов фототерапии в дерматологии (УФВ-311 терапии, ПУВА-терапии, УФА-1 терапии). Они реализуются в оказании антипролиферативного, иммуномодулирующего, антифиброзного, противозудного, антимикробного эффектов на патологические процессы кожи. Описаны сходство и различия воздействия на клеточные структуры разных спектральных диапазонов. С учетом многообразия механизмов терапевтического влияния представлены данные литературы об эффективности методов фототерапии при редких нозологических формах заболеваний кожи, включая дерматозы с нарушением кератинизации, заболевания соединительной ткани, сосудистые мальформации, эритематозные состояния.

Ключевые слова: **фототерапия; механизмы действия; ПУВА-терапия; УФВ-311 терапия; УФА-1 терапия; редкие заболевания кожи**

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: статья подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00002-23-00 на 2024 г. по теме: «Разработка изделия медицинского назначения для фототерапии дерматозов и Т-клеточных лимфом кожи».

Для цитирования: Жилова М.Б. Методы фототерапии в лечении редких дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):22–29. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16835

doi: https://doi.org/10.25208/vdv16835

Phototherapy in treatment of rare dermatoses

© Marianna B. Zhilova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

The review presents current data on the mechanisms of action of phototherapy methods in dermatology (UVB-311 therapy, PUVA-therapy, UVA-1 therapy). They are realized in providing antiproliferative, immunomodulatory, antifibrotic, antipruritic, antimicrobial effects on pathological processes in the skin. The similarities and differences of the effects on cellular structures of different spectral ranges are described. The literature data on the effectiveness of phototherapy methods in rare nosological forms of skin diseases, including dermatoses with keratinization disorders, connective tissue diseases, vascular malformations, erythematous conditions based on a variety of therapeutic mechanisms are presented.

Keywords: **phototherapy; mechanisms of action; PUVA-therapy; NB-UVB; UVA-1 therapy; rare skin diseases**

Conflict of interest: the author declares that she is 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, Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 056-00002-23-00 for 2024 on the topic: “Development of a medical device for phototherapy of dermatoses and T-cell lymphomas of the skin”.

For citation: Zhilova MB. Phototherapy in treatment of rare dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):22–29. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16835

Введение

Использование методов ультрафиолетовой терапии для лечения заболеваний кожи остается важной составляющей в практике врача-дерматовенеролога. Высокая эффективность методов фототерапии подтверждена при таких заболеваниях, как псориаз, экзема, атопический дерматит, грибовидный микоз, витилиго, локализованная склеродермия [1]. Доступность и экономичность методов, курсовое применение и отсутствие необходимости в поддерживающей терапии определяют преимущества фототерапевтического воздействия в клинической практике, при этом методы фототерапии по эффективности зачастую не уступают системной лекарственной терапии, ингибиторам интерлейкина, моноклональным антителам [2, 3]. Наиболее широко применяются узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 310–315 нм, фотохимиотерапия (длинноволновое ультрафиолетовое излучение 320–400 нм с применением фотосенсибилизатора), ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового спектра 340–400 нм (УФА-1).

Степень и глубина проникновения спектральных диапазонов различны. УФВ-излучение в первую очередь воздействует на эпидермис и верхние слои дермы, УФА-излучение проникает в средние и глубокие слои, спектр УФА-1 может достигать подкожно-жировой клетчатки. Первоначально фотоны света поглощаются молекулами-мишенями в эпидермисе и дерме. Чем короче длина волны, тем сильнее эффект рассеяния, который усиливает взаимодействие излучения с молекулами и препятствует распространению излучения в более глубокие слои тканей. В результате рассеяния и поглощения УФВ может проникать в кожу на глубину около 0,1 мм, а УФА — около 0,8 мм [4].

В последние годы появляется все большее количество работ, подтверждающих новые возможности использования методов фототерапии, в том числе при редких нозологических формах заболеваний кожи.

Цель данного обзора — оценка терапевтического потенциала фототерапии при редких дерматозах, что в перспективе может явиться основой для изучения еще неизвестных механизмов действия этих методов.

Механизмы действия методов фототерапии

Методы фототерапии используются уже более 100 лет, при этом точный механизм их терапевтических эффектов остается не до конца изученным. Согласно современным представлениям механизмы действия УФА- и УФВ-излучения на кожу различаются. УФВ/УФВ-311 излучение поглощается эндогенными хромофорами, в большей степени ядерной ДНК, что приводит к возникновению ковалентных связей между двумя соседними пиримидиновыми (цитозиновым и тиминовым) основаниями в цепи ДНК и образованию димеров пиримидина. Наиболее важными димерами пиримидина являются циклобутанпиримидиновые димеры (CPD) и фотопродукты пиримидин-(6-4)-пиримидонового ряда. Они непосредственно влияют на структуру ДНК, нарушая физиологическую функцию ферментов, участвующих в репликации и транскрипции. Если повреждение слишком существенное и не может быть устранено механизмами репарации, запускается механизм индукции апоптоза и гибели клетки. Этот эффект является ключевым в реализации ингибирующего действия пролиферации и индуцирует апоптоз в кератиноцитах [4–8]. Также было показано, что УФВ-311 вызывает апоптоз в Т-лимфоцитах [9], подавляет выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-1α, IL-2, IL-5 и IL-6, стимулирует синтез противовоспалительного цитокина IL-10 [10], уменьшает количество эпидермальных клеток Лангерганса [11]. Было показано, что воздействие УФВ-311 на кожу эффективно подавляет колонизацию золотистого стафилококка, снижает выработку суперантигенов, повышает уровень мРНК антимикробных пептидов [12–14].

Механизм действия ПУВА-терапии основан на взаимодействии активированного фотосенсибилизатора с ДНК клетки с последующим формированием моно- и бифункциональных аддуктов, в результате чего ингибируется репликация ДНК с остановкой клеточного цикла. Каскад фотохимических реакций под воздействием активированного фотосенсибилизатора вызывает изменение экспрессии цитокинов и цитокиновых рецепторов. Фотосенсибилизатор взаимодействует с РНК, белками и другими клеточными компонентами и косвенно модифицирует белки и липиды посредством реакций, обусловленных синглетным кислородом, или путем образования свободных радикалов [15]. В результате взаимодействия эндогенного фотосенсибилизатора и УФА-излучения генерируются активные формы кислорода, повреждающие клеточные структуры [16]. Помимо иммуносупрессивного и антипролиферативного действия ПУВА-терапия оказывает противофиброзный эффект за счет индукции матриксных металлопротеиназ (таких как MMP-1) и ингибирования фибробластов [17, 18]. Важными УФА-хромофорами в коже являются меланин, гемоглобин, вода, а также белки, жирные кислоты, ДНК, эндогенные порфирины и витамины [19]. Когда ультрафиолетовое излучение поглощается молекулами кожи, энергия излучения быстро преобразуется в тепло или флуоресценцию. Поглощенные фотоны могут вызывать конформационные, структурные или химические изменения в этих молекулах, что приводит к изменению данных соединений. Это также может обусловить химические изменения в поглощающих молекулах (например, ДНК, белках, липидах). Химически модифицированные молекулы могут иметь измененные спектры поглощения и поглощать не только УФА-, но и УФВ-излучение, а также генерировать синглетный кислород на обеих длинах волн [20]. При длительном ультрафиолетовом облучении механизмы, запускаемые этими молекулами в коже, могут отличаться в начале и конце воздействия [21].

Фотобиологические эффекты дальнего длинноволнового ультрафиолетового излучения (УФА-1) в первую очередь основаны на индукции апоптоза лимфоцитов, тучных клеток и клеток Лангерганса, на ингибировании экспрессии Th2-ассоциированных цитокинов, таких как IL-5, IL-13 и IL-31, подавлении выработки TNF-α и IL-12, а также изомеризации цисурокановой кислоты [22–24]. При этом иммуносупрессивный эффект дальнего длинноволнового спектра УФА-1 принципиально отличается от эффектов УФА и УФВ-311. УФА-1 нарушает митохондриальный гомеостаз, что приводит к образованию супероксид анионов, высвобождению цитохрома С, активации каспазы-3, запуску апоптоза лимфоцитов и незрелых тучных клеток, либо в результате выработки синглет-

ного кислорода активируется фактор, инициирующий апоптоз. УФА-1 оказывает выраженный антифиброзный эффект путем активации интерстициальной коллагенозы и деградации коллагена [22–26]. Все методы фототерапии уменьшают зуд. Это может быть связано со снижением системных уровней определенных растворимых факторов, таких как IL-4, IL-5, IL-17, IL-13 и IL-31, нейроактивных молекул, рецепторов зуда [27].

Установлено влияние фототерапии непосредственно на микробиом кожи за счет воздействия на звено «микроорганизм–хозяин». Эксперименты на здоровых добровольцах показали, что воздействие ультрафиолета приводит не к полному уничтожению микробных сообществ, а к перераспределению некоторых типов, что предполагает различную восприимчивость к ультрафиолетовому излучению или адаптивность к меняющимся условиям микросреды. Изменения в микробиоме кожи нарушают гомеостаз иммунной системы и негативно влияют на течение воспалительных заболеваний [28].

Таким образом, современные взгляды на механизмы действия методов фототерапии, которые могут объяснить эффективность при различных по этиологии заболеваниях, основаны на различных эффектах: проапоптотическом (индукция апоптоза и высвобождение фотопродуктов), иммуномодулирующем (высвобождение иммуномодулирующих молекул, регуляция миграции клеток, индукция иммуносупрессии), антифиброзном (индукция матриксных металлопротеиназ, разрушающих коллаген), противозудном (подавление выработки Th2-цитокинов, подавление дегрануляции тучных клеток, повышение уровня β-эндорфинов), антимикробном (подавление колонизации патогенных микроорганизмов, нарушающих равновесие микробного сообщества, стимуляция выработки антимикробных пептидов) [27]. Учитывая многогранность патогенетического воздействия методов фототерапии на различные патологические процессы в коже, различными авторами изучались терапевтические аспекты применения УФ-излучения при малоизученных и редких заболеваниях кожи. В данном обзоре рассмотрены результаты применения методов фототерапии при редких дерматозах.

Эритема дисхромическая стойкая (erythema dyschromicum perstans, ashy dermatosis, пепельный дерматоз Рамиреса) — это редкое расстройство пигментации, характеризующееся появлением пятен серого или сине-коричневого цвета на коже туловища, конечностей у лиц с III–V типами кожи по Фитцпатрику. Высыпания располагаются симметрично на открытых и закрытых участках кожного покрова. Предполагается, что повреждение меланоцитов и базальноклеточных кератиноцитов обусловлено аномальным иммунным ответом на антигены с преобладанием CD8+ Т-лимфоцитов в дерме и HLA-DR+, молекулы межклеточной адгезии 1+ кератиноцитов в эпидермисе. Гистологически определяются вакуольная дегенерация клеток базального слоя, меланоз дермы, периваскулярный инфильтрат.

N. Leung и соавт. (2018) был описан случай успешного лечения стойкой дисхромической эритемы с комбинированным применением УФВ-311 терапии и мази такролимус 0,1%. Первоначально пациенту назначали триамцинолон перорально, использовались мази клобетазол и такролимус без эффекта. УФВ-311 терапия применялась в начальной дозе 300 МДж/см^2 с увеличением на 10–15% за сеанс в зависимости от переносимости. Режим проведения процедур — 3 раза/нед. После 2 месяцев терапии с применением УФВ-311 терапии и мази 0,1% такролимус у пациента разрешились эритема и зуд, а также значительно уменьшилась гиперпигментация пораженных участков [29].

Хронический лихеноидный кератоз — редкое заболевание неизвестного происхождения, характеризующееся появлением множественных плоских гиперкератотических папул, сливающихся в бляшки сетчатой линейной, кольцевидной форм с локализацией на коже туловища, конечностей, ягодиц. Более старые высыпания могут разрешиться с формированием вторичной пигментации, в то время как новые очаги поражения продолжают появляться. Гистологически определяются паракератоз, фолликулярный гиперкератоз, гипергранулез, незначительная лимфоцитарная инфильтрация в области дермо-эпидермального соединения, слабая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Эффективного лечения не существует.

T. Nomura и соавт. (2012) описан случай успешного лечения данного дерматоза с применением метода УФВ-311 терапии у взрослого пациента. Предшествующая терапия топическими глюкокортикостероидами, производными витамина D_3, мазью такролимус была неэффективной. В результате трехмесячного курса лечения большинство высыпаний разрешилось [30]. Аналогичный случай успешного лечения хронического лихеноидного кератоза с применением УФВ-311 терапии был описан у детей (брата и сестры 1,5 и 10 лет) [31].

Саркоидоз — это идиопатическое, гранулематозное заболевание с преимущественным поражением легких. Поражение кожи отмечается примерно у 10–30% пациентов с саркоидозом и часто возникает в начале заболевания. Несмотря на различные терапевтические возможности, саркоидоз кожи остается исключительно сложным для лечения. Описано несколько случаев успешной терапии кожной формы саркоидоза с применением методов фототерапии. Шесть пациентов прошли лечение методом локальной ПУВА-терапии с наружным применением фотосенсибилизатора. У трех пациентов был полный ответ, у трех — улучшение с регрессом 50% высыпаний. Побочных эффектов в процессе лечения не отмечалось [32]. Также были описаны два случая успешного лечения резистентного саркоидоза кожи методом УФА-1 терапии. У одного пациента наблюдался практически полный регресс высыпаний, у другого — значительное улучшение [33, 34].

Эозинофильная кольцевидная эритема — редкий дерматоз, впервые описанный у взрослых F. Kahofer и соавт. в 2000 г. [35]. Клинически он характеризуется рецидивирующими нешелушащимися уртикарными папулами и бляшками, имеющими дугообразную или кольцевую форму с тенденцией к прогрессированию и локализацией на коже лица, туловища и проксимальных отделов конечностей. Гистологически патологический процесс представлен плотным периваскулярным и интерстициальным инфильтратом с обильным количеством эозинофилов по всей дерме, дегрануляцией эозинофилов. До сих пор остается спорным, является ли эозинофильная кольцевидная эритема подвидом синдрома Уэллса или отдельной нозологической формой. Идентичное

состояние было описано у младенцев как кольцевидная эритема младенцев [36]. Заболевание носит хронический рецидивирующий характер и характеризуется устойчивостью к терапии.

Описан случай успешного лечения методом УФВ-311 терапии 8-летнего ребенка с эозинофильной кольцевидной эритемой. Высыпания локализовались на коже лица в течение 4 месяцев. Ранее проводилась терапия с применением кларитромицина и амоксициллина, крема клобетазол пропионат 0,05% без эффекта. В последующем пациент получал преднизолон перорально 15 мг/день в течение 8 недель с незначительным эффектом, гидроксихлорохин 100 мг/день (3 мг/кг) в течение 1 месяца без эффекта. В связи с прогрессирующим течением были назначены процедуры УФВ-311 терапии в выраженным терапевтическим эффектом в виде полного разрешения высыпаний после 8 сеансов. Рецидивов не отмечалось весь период наблюдения после прекращения фототерапии в течение 9 месяцев [37].

Кольцевидная центробежная эритема Дарье — бессимптомный дерматоз, характеризующийся появлением полициклических эритематозных очагов кольцевидной формы с шелушением по периферии и тенденцией в росту. Гистологически определяется периваскулярный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов, в верхних слоях дермы с легким спонгиозом и очаговым паракератозом.

Авторами описан случай успешного лечения методом УФВ-311 терапии женщины 60 лет с двухлетним анамнезом заболевания и прогрессирующим течением патологического процесса с локализацией на коже конечностей. Терапия топическими глюкокортикостероидами эффекта не оказала. При обследовании патологии не выявлено. Был проведен курс УФВ-311 терапии (30 процедур) с полным регрессом высыпаний [38].

Стойкие приобретенные «винные» пятна — редкая капиллярно-сосудистая аномалия развития. В то время как случаи врожденных «винных» пятен относительно распространены, случаи приобретенных мальформаций крайне редки.

Авторы сообщают о случае успешного лечения стойкого приобретенного «винного» пятна на коже левой ягодицы методом УФВ-311-терапии. Пациентка первично обратилась к дерматологу с целью проведения терапии прогрессирующего макулярного гипомеланоза. При осмотре на коже ягодицы были также диагностированы сосудистые пятна фиолетово-красного цвета. Приобретенные «винные» пятна — это редко описываемое сосудистое поражение, которое развивается после рождения, но морфологически идентично врожденному «винному» пятну. Причинами приобретенного «винного» пятна могут быть травма, аномальное восстановление сосудов и измененная иннервация, лекарственные препараты или токсины, инфекции и опухолевые процессы [39, 40]. Пациентке был назначен курс УФВ-311 терапии с режимом 2–3 раза/нед по поводу прогрессирующего макулярного гипомеланоза. Через 6 месяцев терапии было отмечено как разрешение симптомов гипомеланоза, так и частичный регресс «винных» пятен. Авторы заключают, что механизм действия УФВ-311 при данной сосудистой мальформации неизвестен, вероятно, он включает в себя разрушение хромофоров ультрафиолетовым спектром 311 нм [41].

Склередема Бушке — редкое кожное заболевание неизвестной этиологии, характеризуется утолщением и стягиванием кожи, которое обычно начинается на шее и распространяется на верхнюю часть тела, чаще на лицо, волосистую часть головы, плечи и туловище. Кисти и стопы, как правило, не поражаются. Заболевание имеет три подтипа: 1) классический, возникающий после респираторных инфекций; 2) не связанный с инфекциями и 3) связанный с сахарным диабетом. Гистологически характеризуется нормальным эпидермисом с утолщенной в 4 раза дермой, содержащей мукополисахариды, в подкожно-жировой клетчатке — отложение коллагеновых волокон [42].

Эффективность методов фототерапии описана в ряде клинических случаев, однако механизм ее действия при данном заболевании неизвестен. Описаны три случая успешного лечения склередемы Бушке с применением ПУВА-ванн. Количество процедур на курс составило от 52 до 68, режим — 3 раза/нед [43]. В описании другого случая отмечен хороший терапевтический эффект УФВ-311 терапии [44]. По данным K. Stürmer и соавт. (2010), зафиксировано значительное улучшение после комбинированной терапии с применением пенициллина, преднизолона и 30 сеансов УФА-1 терапии [45]. В исследовании N. Thumpimukvatana и соавт. (2010) описаны два случая диабетической склередемы с существенным клиническим улучшением после курса средними дозами УФА-1 терапии (60 Дж/см^2) [46]. В исследовании C. Kokpol и соавт. в 2012 г. сообщалось о случае успешного лечения диабетической склередемы Бушке сочетанным применением локальной ПУВА-терапии с колхицином [47]. В исследовании J. Yuksek и соавт. также был описан случай успешной терапии склередемы широкополосным УФВ-излучением в сочетании с колхицином [48].

Вариабельная эритрокератодермия — редкое заболевание кожи, характеризующееся мигрирующими эритематозными и гиперкератотическими бляшками, которые обычно появляются при рождении или на первом году жизни. Как правило, это аутосомно-доминантное наследственное заболевание, но имеются сообщения о спорадических и рецессивных случаях [49]. При гистологическом исследовании выявляются гиперкератоз, акантоз, папилломатоз, напоминающий «церковный шпиль», и периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат.

Японские авторы описывают случай лечения 20-летней пациентки с преимущественным поражением нижних конечностей, лица, тыльной стороны кистей. Наружная терапия топическими глюкокортикостероидами и кремом с мочевиной оказалась неэффективной. Был проведен курс УФВ-311 терапии. Начальная доза составила 0,3 Дж/см^2 с увеличением на 20% каждую неделю до максимальной дозы 1,18 Дж/см^2. В результате лечения отмечен регресс 75% высыпаний. Авторами сделан вывод о возможности альтернативного использования УФВ-311 терапии для пациентов репродуктивного возраста [50]. Турецкими авторами был описан случай эффективного лечения вариабельной эритрокератодермии ретиноидами в сочетании с ПУВА-терапией. Ацитретин назначался в дозе 10 мг/сут, процедуры ПУВА-терапии начинали с начальной дозы УФ-излучения 0,5 Дж/см^2 и последующим увеличением на 0,5 Дж/см^2 до максимальной 9 Дж/см^2. Суммарная доза УФА-облучения

составила 129 Дж/см^2. Заметное улучшение состояния было достигнуто на третьем месяце курса ПУВА-терапии [51].

Папулоэритродермия Офуджи — редкое заболевание, впервые описанное S. Ofuji и соавт. в 1984 г., характеризуется зудом и красными плоскими папулами с редкими кожными складками (симптом «шезлонга») [52]. Заболевание встречается в основном у пожилых мужчин и часто сопровождается лимфаденопатией, эозинофилией периферической крови, лимфопенией и повышением уровня иммуноглобулина E [53]. Этиопатогенез папулоэритродермии Офуджи до сих пор неизвестен, но было высказано предположение, что она может быть необычным вариантом многих воспалительных дерматозов, например атопического дерматита, у пациентов пожилого возраста, паранеопластическим дерматозом, признаком лимфомы кожи, встречается при ВИЧ-инфекции, гиперчувствительности к лекарственным препаратам [54–62]. При гистологическом исследовании определяются гиперкератоз, паракератоз, эпидермальная гиперплазия, экзоцитоз, акантоз, спонгиоз, поверхностная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация.

Описан случай эффективного лечения данного редкого дерматоза с применением ре-ПУВА-терапии с ацитретином. Пациент получал ацитретин в дозе 0,6 мг/кг/сут в сочетании с ПУВА-терапией. Режим проведения процедур составил 2 раза/нед. На 4-й неделе лечения отмечена выраженная положительная динамика в виде значительного уменьшения интенсивности зуда и регресса значительной части высыпаний. В течение 4-месячного периода после лечения рецидивов не наблюдалось [63].

Заключение

За последние десятилетия методы фототерапии доказали свою эффективность в лечении целого ряда хронических дерматозов, включая такие заболевания, как псориаз, атопический дерматит, экзема, парапсориаз, Т-клеточная лимфома. Уникальные особенности терапевтического воздействия могут оказаться незаменимыми в лечении редких дерматозов. Это обусловлено многообразием механизмов действия методов фототерапии: влиянием на механизмы адаптивного и врожденного иммунного ответа, клеточный матрикс, микробиом кожи.

Большинство описанных исследований при редких нозологических формах основано на сообщениях о единичных случаях, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований по накоплению опыта использования методов фототерапии при редкой патологии кожи. Сегодня фототерапия остается надежным терапевтическим инструментом в практике врача-дерматовенеролога, одним из самых доступных методов терапии, учитывая ее эффективность, безопасность и относительную простоту применения.

Литература/References

1. Torres AE, Lyons AB, Hamzavi IH, Lim HW. Role of phototherapy in the era of biologics. J Am Acad Dermatol. 2021;84(2):479–485. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.095
2. Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, et al. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. Br J Dermatol. 2011;165(3):640–655. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10396.x
3. Noe MH, Wan MT, Shin DB, Armstrong AW, Duffin KC, Chiesa Fuxench ZC, et al. Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the Vascular Inflammation in Psoriasis Trial: A randomized controlled study. J Am Acad Dermatol. 2019;81(4):923–930. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.080
4. Finlayson L, Barnard IRM, McMillan L, Ibbotson SH, Brown CTA, Eadie E, et al. Depth Penetration of Light into Skin as a Function of Wavelength from 200 to 1000 nm. Photochem Photobiol. 2022;98(4):974–981. doi: 10.1111/php.13550
5. Reich A, Lehmann B, Meurer M, Muller DJ. Structural alterations provoked by narrow-band ultraviolet B in immortalized keratinocytes: assessment by atomic force microscopy. Exp Dermatol. 2007;16(12):1007–1015. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00623.x
6. Luo S, Zheng Y, Peng Z, Jiang J, Gondokaryono S, Wang G, et al. Effects of narrow-band ultraviolet B and tazarotene therapy on keratinocyte proliferation and TIG3 expression. J Dermatol. 2008;35(10):651–657. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00538.x
7. Reich A, Meurer M, Viehweg A, Muller DJ. Narrow-band UVB-induced externalization of selected nuclear antigens in keratinocytes: implications for lupus erythematosus pathogenesis. Photochem Photobiol. 2009;85(1):1–7. doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00480.x
8. Reich A, Schwudke D, Meurer M, Lehmann B, Shevchenko A. Lipidome of narrow-band ultraviolet B irradiated keratinocytes shows apoptotic hallmarks. Exp Dermatol. 2010;19(8):e103–e110. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01000.x
9. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, et al. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. J Exp Med. 1999;189(4):711–718. doi: 10.1084/jem.189.4.711
10. Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson JE, Valdimarsson H. Narrowband-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells. Arch Dermatol Res. 2005;297(1):39–42. doi: 10.1007/s00403-005-0565-9
11. Erkin G, Uğur Y, Gürer CK, Aşan E, Korkusuz P, Sahin S, et al. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque. J Cutan Pathol. 2007;34(3):213–219. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00591.x
12. Faergemann J, Larkö O. The effect of UV-light on human skin microorganisms. Acta Derm Venereol. 1987;67(1):69–72.
13. Gambichler T, Skrygan M, Tomi NS, Altmeyer P, Kreuter A. Changes of antimicrobial peptide mRNA expression in atopic eczema following phototherapy. Br J Dermatol. 2006;155(6):1275–1278. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07481.x
14. Gläser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schröder JM, et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(5):1117–1123. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.043
15. Bulat V, Situm M, Dediol I, Ljubicić I, Bradić L. The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. Coll Antropol. 2011;35(Suppl 2):147–151.
16. Bäumler W, Regensburger J, Knak A, Felgenträger A, Maisch T. UVA and endogenous photosensitizers — the detection of singlet oxygen by its luminescence. Photochem Photobiol Sci. 2012;11(1):107–117. doi: 10.1039/c1pp05142c
17. De Rie MA, Bos JD. Photochemotherapy for systemic and localized scleroderma. J Am Acad Dermatol. 2000;43(4):725–726. doi: 10.1067/mjd.2000.109307

18. Malewska-Woźniak A, Lodyga M, Adamski Z. Concentrations of metalloproteinase-1 in patients with morphea treated with phototherapy: a preliminary study. Postepy Dermatol Alergol. 2022;39(5):972–975. doi: 10.5114/ada.2021.113127

19. Bäumler W. Singlet oxygen in the skin. In: Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences. 2016 ebook collection. Ch. 36. P. 205–226.

20. Knak A, Regensburger J, Maisch T, Bäumler W. Exposure of vitamins to UVB and UVA radiation generates singlet oxygen. Photochem Photobiol Sci. 2014;13(5):820–829. doi: 10.1039/c3pp50413a

21. Regensburger J, Knak A, Maisch T, Landthaler M, Bäumler W. Fatty acids and vitamins generate singlet oxygen under UVB irradiation. Exp Dermatol. 2012;21(2):135–139. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01414.x

22. Yamauchi R, Morita A, Yasuda Y, Grether-Beck S, Klotz LO, Tsuji T, et al. Different susceptibility of malignant versus nonmalignant human T cells toward ultraviolet A-1 radiation-induced apoptosis. J Invest Dermatol. 2004;122(2):477–483. doi: 10.1046/j.0022-202X.2003.22106.x

23. Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. J Invest Dermatol. 1999;112(1):3–12. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00474.x

24. Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. J Investig Dermatol Symp Proc. 1999;4(1):70–72. doi: 10.1038/sj.jidsp.5640185

25. Skov L, Hansen H, Allen M, Villadsen L, Norval M, Barker JN, et al. Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor-alpha in human skin. Br J Dermatol. 1998;138(2):216–220. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02063.x

26. Tognetti L, Marrocco C, Carraro A, Guerrini G, Mariotti G, Cinotti E, et al. Clinical and laboratory characterization of patients with localized scleroderma and response to UVA-1 phototherapy: *In vivo* and *in vitro* skin models. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2022;38(6):531–540. doi: 10.1111/phpp.12786

27. Kurz B, Berneburg M, Bäumler W, Karrer S. Phototherapy: Theory and practice. J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21(8):882–897. doi: 10.1111/ddg.15126

28. Burns EM, Ahmed H, Isedeh PN, Kohli I, Van Der Pol W, Shaheen A, et al. Ultraviolet radiation, both UVA and UVB, influences the composition of the skin microbiome. Exp Dermatol. 2019;28(2):136–141. doi: 10.1111/exd.13854

29. Leung N, Oliveira M, Selim MA, McKinley-Grant L, Lesesky E. Erythema dyschromicum perstans: A case report and systematic review of histologic presentation and treatment. Int J Womens Dermatol. 2018;4(4):216–222. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.08.003

30. Nomura T, Toichi E, Miyachi Y, Kabashima K. A Mild Case of Adult-Onset Keratosis Lichenoides Chronica Successfully Treated with Narrow-Band UVB Monotherapy. Case Rep Dermatol. 2012;4(3):238–241. doi: 10.1159/00034527

31. Tomb R, Soutou B. [Keratosis lichenoides chronica in two siblings with marked response to UVB phototherapy]. Ann Dermatol Venereol. 2008;135(12):835–838. doi: 10.1016/j.annder.2008.04.017

32. Gleeson CM, Morar N, Staveley I, Bunker CB. Treatment of cutaneous sarcoid with topical gel psoralen and ultraviolet A. Br J Dermatol. 2011;164(4):892–894. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10175.x

33. Mahnke N, Medve-Koenigs K, Berneburg M, Ruzicka T, Neumann NJ. Cutaneous sarcoidosis treated with medium-dose UVA1. J Am Acad Dermatol. 2004;50(6):978–979. doi: 10.1016/j.jaad.2003.09.027

34. Graefe T, Konrad H, Barta U, Wollina U, Elsner P. Successful ultraviolet A1 treatment of cutaneous sarcoidosis. Br J Dermatol. 2001;145(2):354–355. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04356.x

35. Kahofer P, Grabmaier E, Aberer E. Treatment of eosinophilic annular erythema with chloroquine. Acta Derm Venereol. 2000;80(1):70–71. doi: 10.1080/000155500750012685

36. Peterson AO Jr, Jarratt M. Annular erythema of infancy. Arch Dermatol. 1981;117(3):145–148.

37. Thomas L, Fatah S, Nagarajan S, Natarajan S. Eosinophilic annular erythema: successful response to ultraviolet B therapy. Clin Exp Dermatol. 2015;40(8):883–886. doi: 10.1111/ced.12668

38. Caesar JG, James S, Merriman K, Peat L, Hayes M, Powell JB. A rare case of erythema annulare centrifugum resolving with narrowband ultraviolet B phototherapy. Clin Exp Dermatol. 2021;46(6):1112–1114. doi: 10.1111/ced.14635

39. Dinehart SM, Parker RK, Herzberg AJ, Pappas AJ. Acquired port-wine stains. Int J Dermatol. 1995;34(1):48–52. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb04380.x

40. Stephens MR, Putterman E, Yan AC, Castelo-Soccio L, Perman MJ. Acquired port-wine stains in six pediatric patients. Pediatr Dermatol. 2020;37(1):93–97. doi: 10.1111/pde.14019

41. Brownstone N, Bhutani T. A common treatment for a rare condition: Narrowband-Ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy for the treatment of a recalcitrant acquired port wine stain. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2021;37(4):293–295. doi: 10.1111/phpp.12651

42. Carrington PR, Sanusi ID, Winder PR, Turk LL, Jones C, Millikan LE. Scleredema adultorum. Int J Dermatol. 1984;23(8):514–522. doi: 10.1111/j.1365-4362.1984.tb04202.x

43. Hager CM, Sobhi HA, Hunzelmann N, Wickenhauser C, Scharenberg R, Krieg T, et al. Bath-PUVA therapy in three patients with scleredema adultorum. J Am Acad Dermatol. 1998;38(2 Pt 1):240–242. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70244-0

44. Yoshimura J, Asano Y, Takahashi T, Uwajima Y, Kagami S, Honda H, et al. A case of scleredema adultorum successfully treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. Mod Rheumatol. 2016;26(2):302–306. doi: 10.3109/14397595.2013.875640

45. Stürmer K, Hunzelmann N, Beutner D. [Indolent swelling of the neck]. HNO. 2010;58(4):374–377. doi: 10.1007/s00106-009-2016-y

46. Thumpimukvatana N, Wongpraparut C, Lim HW. Scleredema diabeticorum successfully treated with ultraviolet A1 phototherapy. J Dermatol. 2010;37(12):1036–1039. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01014.x

47. Kokpol C, Rajatanavin N, Rattanakemakorn P. Successful Treatment of Scleredema Diabeticorum by Combining Local PUVA and Colchicine: A Case Report. Case Rep Dermatol. 2012;4(3):265–268. doi: 10.1159/000345712

48. Yüksek J, Sezer E, Köseoğlu D, Markoç F, Yıldız H. Scleredema treated with broad-band ultraviolet A phototherapy plus colchicine. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2010;26(5):257–260. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00526.x

49. Common JE, O'Toole EA, Leigh IM, Thomas A, Griffiths WA, Venning V, et al. Clinical and genetic heterogeneity of erythrokeratoderma variabilis. J Invest Dermatol. 2005;125(5):920–927. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23919.x

50. Okuda K, Nishida E, Tori K, Matubara A, Sagawa Y, Takeichi T, et al. Case of erythrokeratodermia variabilis successfully treated with narrowband ultraviolet B. J Dermatol. 2020;47(1):e30–e31. doi: 10.1111/1346-8138.15110

51. Yüksek J, Sezer E, Köseoğlu D, Markoç F, Yildiz H. Erythrokeratodermia variabilis: successful treatment with retinoid plus psoralen and ultraviolet A therapy. J Dermatol. 2011;38(7):725–727. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01058.x

52. Ofuji S, Furukawa F, Miyachi Y, Ohno S. Papuloerythroderma. Dermatologica. 1984;169(3):125–130. doi: 10.1159/000249586

53. Aste N, Fumo G, Conti B, Biggio P. Ofuji papuloerythroderma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14(1):55–57. doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00003.x

54. Harris DW, Spencer MJ, Tidman MJ. Papuloerythroderma--clinical and ultrastructural features. Clin Exp Dermatol. 1990;15(2):105–106. doi: 10.1111/j.1365-2230.1990.tb02042.x

55. Camacho FM, García-Hernandez MJ, Muñoz-Pérez MA, Mazuecos J, Sotillo I. Ofuji papuloerythroderma in an elderly woman with atopic erythroderma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(3):264–266.

56. Schepers C, Malvehy J, Azón-Masoliver A, Navarra E, Ferrando J, Mascaró JM. Papuloerythroderma of Ofuji: a report of 2 cases including the first European case associated with visceral carcinoma. Dermatology. 1996;193(2):131–135. doi: 10.1159/000246228

57. Nishijima S. Papuloerythroderma associated with hepatocellular carcinoma. Br J Dermatol. 1998;139(6):1115–1116. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.2576e.x

58. de Vries HJ, Koopmans AK, Starink TM, Mekkes JR. Ofuji papuloerythroderma associated with Hodgkin's lymphoma. Br J Dermatol. 2002;147(1):186–187. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.47806.x

59. García-Patos V, Repiso T, Rodríguez-Cano L, Castells A. Ofuji papuloerythroderma in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Dermatology. 1996;192(2):164–166. doi: 10.1159/000246349

60. Just M, Carrascosa JM, Ribera M, Bielsa I, Ferrándiz C. Dideoxyinosine-associated Ofuji papuloerythroderma in an HIV-infected patient. Dermatology. 1997;195(4):410–411. doi: 10.1159/000246003

61. Dwyer CM, Chapman RS, Smith GD. Papuloerythroderma and cutaneous T cell lymphoma. Dermatology. 1994;188(4):326–328. doi: 10.1159/000247177

62. Tay YK, Tan KC, Ong BH. Papuloerythroderma of Ofuji and cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol. 1997;137(1):160–161. doi: 10.1111/j.1365-2133.1997.tb03730.x

63. Mutluer S, Yerebakan O, Alpsoy E, Ciftcioglu MA, Yilmaz E. Treatment of papuloerythroderma of Ofuji with Re-PUVA: a case report and review of the therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004;18(4):480–483. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00930.x

Информация об авторе

Жилова Марьянна Борисовна — д.м.н.; Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2545-2129; eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: zhilova@cnikvi.ru

Information about the author

Marianna B. Zhilova — MD, Dr. Sci. (Med.); 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2545-2129; eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: zhilova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 09.10.2024
Принята к публикации: 19.11.2024
Опубликована онлайн: 27.11.2024

Submitted: 09.10.2024
Accepted: 19.11.2024
Published online: 27.11.2024

https://doi.org/10.25208/vdv16820

Патогенетические аспекты и современные возможности терапии вульвовагинального кандидоза

© М.Р. Рахматулина[1]*, Е.В. Липова[2], В.А. Няненко[3]

[1] Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия
[2] Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В обзоре литературы представлены современные аспекты этиологии и патогенеза вульвовагинального кандидоза, освещены вопросы иммунологической резистентности и значения полиморфных генных локусов, функционирование которых приводит к недостаточности звеньев активации иммунной системы при заболевании. Рассмотрены механизмы образования грибами рода *Candida* биопленок на слизистых оболочках и роль лактобациллярной микрофлоры в предупреждении их распространения, а также современные представления о предпосылках к развитию кандидозного вульвовагинита. Обсуждены возможности лекарственной терапии вульвовагинального кандидоза, представленные в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях. Рассмотрены преимущества назначения фентиконазола, активного в отношении различных видов грибов рода *Candida*, а также широкого спектра облигатно-анаэробных микроорганизмов и микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, проанализированы результаты исследований эффективности лекарственного препарата.

Ключевые слова: **вульвовагинальный кандидоз; *Candida*; антимикотическая терапия; фентиконазол**

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке фармацевтической компании RUSFIC LLC Recordati S.p.A.

Для цитирования: Рахматулина М.Р., Липова Е.В., Няненко В.А. Патогенетические аспекты и современные возможности терапии урогенитального кандидоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):30–40. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16820

CC BY NC

https://doi.org/10.25208/vdv16820

Pathogenetic aspects and modern possibilities of therapy of vulvovaginal candidiasis

© Margarita R. Rakhmatulina[1]*, Elena V. Lipova[2], Viktoria A. Nyanenko[3]

[1] State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia
[2] A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[3] Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

The literature review presents modern aspects of the etiology and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis, highlights issues of immunological resistance and the significance of polymorphic and pathological gene loci, the functioning of which leads to insufficient activation of the immune system in the disease. The mechanisms of formation of biofilms by fungi of the genus *Candida* on mucous membranes and the role of lactobacillary microflora in preventing their spread, as well as ideas about the prerequisites for the development of vulvovaginal candidiasis are considered. The modern possibilities of drug therapy for vulvovaginal candidiasis, presented in domestic and foreign clinical recommendations, are discussed. The advantages of prescribing fenticonazole, which is active against various types of fungi of the genus *Candida*, as well as a wide range of anaerobes and microorganisms associated with bacterial vaginosis, are considered, and the results of studies on the effectiveness of the drug are analyzed.

Keywords: **urogenital candidiasis; *Candida*; antimycotic therapy; fenticonazole**

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 was published with the support of RUSFIC LLC Recordati S.p.A.

For citation: Rakhmatulina MR, Lipova EV, Nyanenko VA. Pathogenetic aspects and modern possibilities of therapy of vulvovaginal candidiasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):30–40. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16820

Введение

Кандидоз представляет собой антропонозный микоз, вызванный условно-патогенными грибами рода *Candida* и характеризующийся поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. В состав рода *Candida* входит около 150 видов грибов, 20 из которых могут вызывать заболевания у человека. Преобладающее значение в патологии генитальной системы человека имеют следующие виды этого рода: *C. albicans*, *C. tropicalis* (второй по частоте выявляемости возбудитель при всех формах кандидоза), *C. glabrata* (второй по частоте выявляемости возбудитель вагинального кандидоза (20–25%)), *C. parapsilosis* (самый частый возбудитель кандидоза с экзогенным инфицированием), *C. guillermondii*, *C. krusei* и др. [1].

На сегодняшний день во всем мире кандидозный вульвовагинит является одной из наиболее распространенных причин патологических выделений из половых путей: у 75% женщин эпизод заболевания диагностировался хотя бы 1 раз в жизни [2]. Помимо широкой распространенности кандидоза, вызванного *C. albicans*, следует отметить и растущую частоту выявления форм, вызванных *C. non-albicans*. В проекте клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2020) отмечено, что на долю *C. albicans* приходится от 80 до 93% случаев кандидозного вульвовагинита [3]. Однако, согласно десятилетнему российскому исследованию, к 2020 г. доля *C. albicans* в общей структуре грибов рода *Candida* уменьшилась до 66,7% [4]. Также отмечается и снижение чувствительности грибов к антимикотическим препаратам, что дополнительно способствует развитию рецидивирующих форм заболевания и распространению инфекции.

Этиопатогенетическая характеристика вульвовагинального кандидоза

Грибы рода *Candida* являются компонентами нормальной микрофлоры слизистых оболочек, за исключением конъюнктивы, при этом механизм противогрибковой резистентности, не позволяющий развиться заболеванию, сводится к поэтапному подключению различных звеньев, обеспечивающих как неспецифическую, так и специфическую защиту тканей. При отсутствии факторов, повреждающих барьер кожи или слизистой оболочки, обеспечивается сдерживание роста грибов, этому же в немалой степени способствует нормальная микрофлора [2, 5, 6].

Тем не менее механическое нарушение целостности барьера еще не означает предпосылку к инвазии гриба, а появление микротрещин и мацераций скорее способствует бактериальной инвазии. Появление у гриба-комменсала патогенных свойств возможно только при наличии одновременно нескольких факторов: изменение pH за пределы нормы (чаще в кислую сторону), обусловленное повышением содержания гликогенов слизистых оболочек, наличие эндокринопатий с повышением содержания в слизистой оболочке гликогена (метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) и ряд других [7, 8].

По-видимому, следует признать ошибочным мнение о том, что грибы рода *Candida* могут быть комменсалами кожи человека. Эти микроорганизмы проявляют свойства комменсалов только на слизистых оболочках. На коже они могут встречаться в норме только в качестве транзиторной микрофлоры, в отличие от грибов рода *Malassezia*, для которых кожа является типичной средой обитания, а местом длительного (или даже постоянного) пребывания грибов рода *Candida* кожа становится только при развитии патологических процессов с участием этих грибов.

В целом можно вывести определенное правило обеспечения противогрибковой резистентности при контакте с условно-патогенными грибами: специфичность сдерживающих механизмов возрастает по мере увеличения глубины инвазии и, следовательно, возрастания патогенных свойств гриба и его перехода от комменсализма к паразитированию. Однако насколько продукция специфических антител является протективной при инфекции грибами вообще и *Candida* в частности, может быть понятно из анализа приведенных ниже результатов иммунологических исследований.

Факторы неспецифической неиммунологической резистентности перестают играть значимую роль при возникновении инвазии. Снижение или полное отсутствие сдерживающего фактора приводит к появлению у гриба-комменсала таких «структур агрессии», как выработка протеолитических ферментов, появление на талломе перфоративных органов, инвазивных гиф и др. Механизм их возникновения, по-видимому, связан с передачей сигнала от клеточной стенки и мембраны на генетический аппарат и активацией генного локуса, ответственного за формирование патогенных структур. По мере углубления инвазии первыми с возбудителем микоза встречаются клетки Лангерганса, или антиген-презентирующие клетки. В месте инвазии количество этих клеток увеличивается втрое. Клетки Лангерганса выполняют двоякую функцию: они, с одной стороны, способны самостоятельно элиминировать гриб или, по крайней мере, приостановить дальнейшую инвазию при помощи цитокинов, с другой — подготавливают последующий возможный (если инвазия будет продолжаться) специфический иммунный ответ с помощью процесса антиген-презентации. В распознавании гриба участвуют Toll-подобные рецепторы 1, 2, 3, 4 (Toll like receptor, TLR): TLR2 распознает фосфолипоманнаны гриба, TLR4 — O-связанные маннаны; молекулы, которые выявляют TLR1 и TLR3, до настоящего времени не определены. Бета-гликан гриба имеет сродство к рецептору dectin-1 с последующей передачей сигнала на домен рекрутирования каспазы 9. N-связанный маннан гриба выявляется макрофагальным рецептором маннозы (также представлен на антиген-презентирующей клетке). В целом манноза в составе клеточной стенки активирует рецепторы dectin 2, MINCLE, DC-sign, а также маннозо-связывающий лектин (Mannosa binding lektin, MBL) [9–11].

После распознавания *Candida* Toll-подобными и C-лектиновыми рецепторами антиген-презентирующей клетки Лангерганса инициируется продукция цитокинов через активацию факторов транскрипции — NF-κB. Общим результатом активации всех этих рецепторов на мембранах клетки Лангерганса является активация доменов NACHT, LRR, PYD и синтез на основе активации соответствующих генных локусов интерлейкинов IL-2, IL-1β, IL-6, IL-18, IL-23. Все эти интерлейкины направлены на активацию и привлечение в очаг инвазии Т-регуляторных клеток (Т-лимфоцитов), Т-хелперов типов 1, 2 и 17 (Th1, Th2, Th17). Известно, что IL-2 вовлечен во все эффекты Т-клеток, его рецептор экспрессируется на регуляторных Т-клетках;

IL-12 и IL-18 способствуют дифференцировке Т-клеток в Th1. Главным продуктом Th1 в дальнейшем является интерферон-гамма (IFN-γ). IL-4 и IL-10 вызывают дифференцировку клеток в Th2. Взаимоотношения этих двух субпопуляций Т-лимфоцитов характеризуются реципрокностью: активация Th2 приводит к супрессии Th1, и наоборот. IL-1β, IL-6 и IL-23 способствуют дифференцировке Т-клеток в Th17. Именно клетки Th17, экспрессирующие IL-17E, IL-17F, выступают в роли хемоаттрактантов, привлекающих в зону инвазии полиморфно-ядерные нейтрофилы.

Следует подчеркнуть, что именно нейтрофильная реакция с активацией фагоцитоза является ведущей при обеспечении неспецифического (врожденного) иммунного ответа. В подавляющем большинстве случаев иммунокомпетентному организму бывает достаточно этой неспецифической фагоцитарной защиты, чтобы локализовать инвазию и не допустить еще более глубокое проникновение гриба. Кроме фагоцитоза нейтрофилы сами продуцируют β-дефензины — защитные белковые субстанции, действие которых во многом напоминает эффекты лизоцима [10–12]. Интересным представляется тот факт, что уровень этих субстанций в коже и слизистых оболочках повышен у больных псориазом, что находит свое клиническое отражение: несмотря на то что при псориазе в 60% случаев наблюдается ониходистрофия, микоз ногтей развивается только в 2% случаев [13].

Дальнейшее продвижение гриба вглубь слизистой оболочки (а иногда даже и кожи), по-видимому, дозозависимо: при сохранении благоприятных условий гриб-комменсал приобретает патогенные свойства. В этом случае первой функции клетки Лангерганса оказывается недостаточно. С момента активации Th2- и Th17-клеток дальнейшая иммунная реакция может пойти, как уже указывалось выше, с преобладанием неспецифического механизма иммунной защиты — фагоцитоза — и остановить дальнейшую инвазию. Если же и этого механизма будет недостаточно и инвазия будет продолжаться, то Th2 и Th17 будут способствовать созреванию, активации и иммунологической индукции В-клеток при участии адаптивных молекул STAT1, STAT3 и др. Эта активация В-клеток знаменует собой начало следующего этапа защиты — специфического, с выработкой специфических антител. К сожалению, в отличие от бактериальной и вирусной инфекций, специфические антитела при глубокой грибковой инвазии и фунгемии не обеспечивают должную защиту. В большинстве случаев они являются не защищающими антителами (и тем более не элиминирующими), а просто «свидетелями» инфекционного процесса. В этом главное отличие и особенность иммунного ответа при грибковой инфекции. При большинстве других инфекций — бактериальных и вирусных — приобретенный (специфический, адаптивный) иммунитет всегда более эффективен, чем неспецифический врожденный. Итак, активация В-клеток является непротективной, продуцируемые этими клетками антитела приводят лишь к дополнительной сенсибилизации организма, а наблюдаемая активация иммунитета по типу Th2 не приводит к элиминации гриба [14, 15].

Поскольку гриб-комменсал является условным патогеном и одновременно частью порочного круга «повреждающие факторы — патология барьера — активация гриба — переход гриба в паразитизм — еще большее повреждение тканей», обеспечить разрыв этого круга можно на любом этапе, а лучше сразу на нескольких этапах, включая гриб как звено данной патогенетической цепи. Клинически это означает одновременное применение репаративных, противогрибковых и иммунных (стимуляторов фагоцитоза) препаратов.

Молекулярно-генетические исследования начала XXI в., проведенные с 2003 по 2012 г., выявили целый ряд полиморфных генных локусов, функционирование которых приводит к недостаточности каждого описанного выше звена активации иммунной системы. Комплекс этих генетических нарушений в целом соответствует термину «предрасположенность к грибковым инфекциям» [16]. Каждому патологическому или полиморфному гену соответствует определенный иммунологический фенотип (причем в отдельных случаях это соответствие пока не установлено). Например, полиморфизму гена dectin-1 соответствует фенотип со сниженным содержанием IL-1β и Th17 — это состояние способствует кандидозной колонизации слизистых оболочек; патологии гена IL-4 соответствует фенотип со снижением уровня этого интерлейкина, активности NO-синтазы и маннозо-связывающего лектина — это состояние, как и вообще патология лектинов, может способствовать рецидивирующему течению вагинального кандидоза. Генетический полиморфизм IL-10, IL-12B и Toll-подобных рецепторов ведет к повышению уровня IL-10. Последний, являясь активатором Th2-клеток, способствует дальнейшему ходу иммунологических событий по непротективному пути (как уже было отчасти показано выше на примере В-клеток) и развитию кандидемии [17–20].

С каждым годом появляется все больше информации о молекулярных механизмах взаимодействия грибов рода *Candida* с организмом человека. Например, известно, что *Candida* spp. может успешно избегать поглощения макрофагами. Эта способность опосредуется клеточной стенкой гриба, которая под действием неблагоприятной среды (в том числе противомикробных препаратов) маскирует свои патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. Причем процесс ремоделирования происходит за счет источников углерода, которые высвобождаются в процессе метаболизма клеток хозяина в ответ на инфекцию. Метаболическая пластичность грибов рода *Candida* также помогает им выдерживать конкуренцию с макрофагами в условиях воспаления в связи с тем, что *Candida* spp. вызывают активацию макрофагов, которая приводит к метаболическому перепрограммированию клеток с переходом на аэробный гликолиз. Таким образом, истощая запасы глюкозы в условиях конкуренции, грибы стимулируют гибель макрофагов, а затем переключаются на альтернативный источник углерода. Кроме того, переход *Candida* spp. на другие метаболические пути прямо влияет на повышение их вирулентности [21]. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что устойчивый метаболизм грибов рода *Candida* наделяет их способностью полностью регулировать свой морфогенез, адаптируя его под различную внешнюю среду, что, в свою очередь, определяет их патогенность и создает трудности в лечении заболеваний.

Еще одним важным фактором вирулентности грибов рода *Candida* является их способность образовы-

вать биопленки на абиотических или биотических поверхностях. Когда конгломерат дрожжей достигает своей критической толщины, бластоспоры, отличающиеся повышенной патогенностью, мигрируют с поверхности сформированной биопленки и начинают процесс колонизации других ниш в организме [22]. В некоторых случаях данный процесс может осложняться переходом в гетеротипическую ассоциацию из грибных и бактериальных клеток. Было установлено, что полимикробная биопленка, содержащая *Staphylococcus aureus* и *C. albicans*, имеет сложную структуру, в которой *S. aureus* предпочтительно крепится к гифальной форме гриба, что может влиять на восприимчивость бактерии к антибактериальным препаратам [23]. Известно также, что микроорганизмы в составе полимикробных биопленок взаиморегулируют факторы патогенности друг друга, тем самым дополнительно снижая потенциал антибактериальной и антимикотической терапии [24].

Наиболее распространенными субстратами для образования биопленок являются катетеры, зубные протезы (абиотические) и поверхности клеток слизистой оболочки (биотические). Биопленки образуются в результате последовательного процесса, включающего прилипание дрожжевых клеток к субстрату, пролиферацию этих дрожжевых клеток, образование гифальных клеток в верхней части биопленки, накопление материала внеклеточного матрикса и наконец дисперсию дрожжевых клеток из комплекса биопленок [22, 25]. Также учеными был идентифицирован основной белок теплового шока Hsp90 как ключевой регулятор дисперсии в биопленках *C. albicans*. Кроме того, Hsp90 также способствовал устойчивости биопленок к противогрибковым препаратам [26].

Образование биопленки контролируют несколько факторов транскрипции — Bcr1, Tec1 и Efg1. Зарубежные ученые исследовали транскрипционную сеть, регулирующую образование биопленки, и выявили дополнительные, ранее неизвестные регуляторы образования биопленки — Ndt80, Rob1 и Brg1. Удаление любого из этих регуляторов приводило к дефектному образованию биопленки в моделях заражения крыс *in vivo* [27].

Выработка внеклеточного матрикса также контролируется дополнительными факторами. Цинкчувствительный фактор транскрипции Zap1 ингибирует синтез β-1,3-глюкана — основного компонента матрицы биопленки. Глюкоамилазы (Gca1 и Gca2), глюкантрансферазы (Bgl2 и Phr1) и экзоглюканаза Xog1 являются стимуляторами выработки β-1,3-глюкана [28, 29].

На формирование и структуру биопленки *C. albicans* влияют многочисленные факторы, включая природу контактной поверхности, факторы окружающей среды и морфологию гриба. Известно, что *C. albicans* в течение нескольких часов образует биопленки на абиотических субстратах и на поверхностях слизистой оболочки, при этом созревание биопленки на дисках катетеров из поливинилхлорида происходит в течение 24–48 ч, а на полосках из полиметилметакрилата требует более длительных сроков — 38–72 ч. В связи с этим учеными было сделано предположение, что ткань / анатомическое расположение и окружающая микробиота влияют на развитие биопленки. Эти наблюдения привели к некоторым разногласиям относительно определения клинических особенностей заболеваний, которые связаны с биопленками [30–32].

Современные представления о предпосылках к развитию кандидозного вульвовагинита

Грибы рода *Candida* — комменсальные организмы, и, соответственно, при нормальных условиях они не являются патогенными для здорового человека. Однако в современных условиях все чаще наблюдается иммунодефицит населения, например, вызванный иммуносупрессивной терапией или такими заболеваниями, как сахарный диабет и ВИЧ, что напрямую влияет на вирулентность грибов *Candida*.

В предрасполагающих условиях происходит активация экспрессии факторов патогенности грибов, главными из которых являются гены, кодирующие белки адгезии и инвазии, а также гены секреции гидролаз. Таким образом, при нарушении сдерживающих факторов организма грибы рода *Candida* после необратимого прикрепления к эпителиальным клеткам человека начинают переход из дрожжевой формы в гифальную, которая, в свою очередь, усиливает проникновение гриба в клетки человека и вырабатывает ферменты, разрушающие эти клетки [33].

Поскольку кандидозный вульвовагинит редко наблюдается у женщин в постменопаузе [34, 35], за исключением женщин, получающих заместительную гормональную терапию [36] или болеющих сахарным диабетом [37], учеными были выдвинуты предположения о связи развития заболевания с уровнем эстрогена. Данное утверждение соотносится с тем фактом, что в условиях эксперимента обработка *C. albicans* эстрогеном увеличивала филаментацию грибов [38]. Было также доказано влияние избыточного эстрогена на адаптационные реакции у *C. albicans*: с помощью Gpd2-зависимого ингибирования фагоцитоза они демонстрировали способность уклоняться от действия врожденного иммунитета [39]. Помимо этого повышенный уровень эстрогена изменял экспрессию CD44 и CD47 в эпителии женской репродуктивной системы, что приводило к накоплению нейтрофилов в суб- и супраэпителиальных пространствах экзоцервикса и влагалищного свода, а не в просвете влагалища [40].

С клинической точки зрения эти факты свидетельствуют о том, что избыток эстрогена снижает противогрибковую активность местной иммунной системы влагалища, способствуя развитию инфекции, в то время как со стороны гриба при избытке эстрогена происходит усиление роста и патогенности. С другой стороны, у здоровых женщин эстроген участвует в поддержании в клетках влагалища оптимального уровня гликогена, который, как известно, представляет собой основной источник питательных веществ для микроорганизмов. По данным метаанализа, под действием эстрогена в вагинальном микробиоме начиная с периода полового созревания и вплоть до перименопаузального периода доминируют сообщества *Lactobacillus* spp. Однако ранние сроки беременности, менструация и менопауза, сопровождающиеся соответствующими гормональными изменениями, влекут за собой истощение этих сообществ [41]. Интересно также, что 17β-эстрадиол способен оказывать прямое влияние на морфологию *Lactobacillus crispatus*, индуцируя выработку биосурфактанта. Этот процесс способствует адгезии данного вида лактобацилл к слизистой оболочке, что оказывает важное влияние на микроэкологию вагинальной среды [42]. Таким образом, хочется подчеркнуть плейотропность эстроге-

на, способного в зависимости от концентрации изменять физиологию как макро-, так и микроорганизмов.

Представители нормальной вагинальной микробиоты занимают отдельную нишу в патогенезе кандидозного вульвовагинита. На данный момент учеными описано множество активных против *C. albicans* метаболических соединений, продуцируемых *Lactobacillus* spp. Наиболее изученными метаболитами являются перекись водорода, бактериоцины и бактериоциноподобные пептиды, биосурфактанты, органические и жирные кислоты [43]. Доказано, что молочная кислота, продуцируемая *Lactobacillus* spp., ингибирует образование мицелия *C. albicans* [44]. Для некоторых штаммов *Lactobacillus* spp., выделенных из влагалища здоровых женщин, была определена фунгистатическая и фунгицидная активность против *C. albicans* и *C. non-albicans*, а также способность снижать адгезию грибов к эпителиальным клеткам [45]. Из этого следует, что в ответ на образование грибами на слизистой оболочке влагалища биопленки нормальная микрофлора продуцирует метаболиты, которые снижают адгезию *Candida* spp. к эпителию, а также тормозят их рост [46].

В своем исследовании J.D. Sobel (2024) отмечает, что исход как доброкачественной бессимптомной колонизации, так и кандидозного вагинита зависит от взаимодействия трех факторов: гриба, микробиоты влагалища и иммунных факторов слизистой оболочки хозяина [47]. Поэтому ученые стали отмечать факт положительного влияния сопроводительной терапии пробиотиками. Метаанализ исследований показал, что применение антимикотической терапии в сочетании с пробиотиками снижает частоту рецидивов кандидозного вульвовагинита и улучшает показатели излечения/ремиссии у взрослых небеременных женщин после 1 месяца лечения [48]. Эти результаты, хотя на данный момент и не могут достоверно определять тактику лечения, дают нам новые основания для размышлений о роли нормальной вагинальной микрофлоры в патогенезе заболевания.

Современные возможности лекарственной терапии вульвагинального кандидоза

Устойчивость грибов рода *Candida* к большому спектру антимикотических лекарственных препаратов — общемировая проблема. Изучение уровня резистентности грибов в большинстве исследований базируется на результатах ее определения культуральным методом, однако в последние годы получены данные, демонстрирующие возможность получения некорректных результатов. Так, Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) разработал методику определения чувствительности грибов к антимикотическим препаратам, согласно которой анализ проводится при pH 7,0. Однако многие ученые, основываясь на фактическом уровне pH влагалища от 4,0 до 4,5, высказываются о влиянии показателя pH на результативность исследования [49, 50]. J.D. Sobel сравнил результаты минимальных подавляющих концентраций (МПК) для флуконазола, определенных за период с 2018 по 2021 г. при pH 7,0 и 4,5. При pH 4,5 был обнаружен более высокий показатель резистентности *C. albicans* к флуконазолу, причем больше всего изменился статус изолятов, для которых ранее МПК была определена при pH 7,0 и находилась на уровне 4 мкг/мл (табл. 1) [51].

Данные результаты наглядно демонстрируют важность учета ограничений в методике проведения исследования, так как полученные показатели МПК важны для оценки клинически значимой лекарственной устойчивости и выбора лекарственной терапии.

На сегодняшний день помимо молекулярных механизмов адаптации и вирулентности *Candida* spp. известны также и механизмы развития устойчивости грибов к определенным антимикотическим препаратам азолового ряда. Ключевым фактором развития резистентности выступают мутации в генах *Candida* spp., которые кодируют ферменты-мишени. При увеличении экспрессии этих генов происходит повышение продукции ферментов-мишеней, что приводит к потребности в увеличении дозировки лекарственного препарата. Поэтому ученые активно работают над оптимизацией терапии и поиском препаратов, к которым грибы рода *Candida* еще не приобрели устойчивость.

В проекте клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Урогенитальный кандидоз» рекомендуется применение в терапии пациентов интравагинальных (клотримазол, миконазол, бутоконазол, итраконазол, натамицин) и системных (флуконазол, итраконазол, натамицин) форм антимикотических лекарственных препаратов с длительностью их назначения от однократного приема (флуконазол, бутоконазол) до семидневного курса (клотримазол, миконазол) [3]. В Европейских клинических рекомендациях (European International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2018) для терапии острых форм заболевания также рекомендуются как местнодействующие (клотримазол, миконазол, эконазол), так и системные (флуконазол, итраконазол) антимикотические препараты, однако режимы терапии для большинства препаратов отличаются. По мнению авторов, клинико-лабораторная эффективность терапии препаратами азолового ряда

Таблица 1. Сравнение результатов чувствительности *C. albicans* к антимикотическим препаратам, проанализированным по медиане pH с 2018 по 2021 г. (J.D. Sobel, 2023 [51])
Table 1. Comparison of *C. albicans* susceptibility results to antifungal agents analyzed by median pH from 2018 to 2021 (J.D. Sobel, 2023 [51])

Категория чувствительности	% вагинальных изолятов *C. albicans* в категории при тестировании	
	pH 7,0	pH 4,5
Чувствительный (МПК ≤ 2 мкг/мл)	52	38
Промежуточная резистентность (МПК = 4 мкг/мл)	23	10
Резистентный (МПК ≥ 8 мкг/мл)	25	52

составляет 80–90% вне зависимости от пути введения препарата (интравагинальный или пероральный) и длительности применения (однократный прием флуконазола так же эффективен, как и более длительные схемы назначения интравагинальных азолов). В случае рецидивирующих форм урогенитального кандидоза эксперты European guideline, как и отечественные ученые, рекомендуют назначение поддерживающей терапии, при этом отмечая, что лечение для предотвращения рецидивов заболевания должно проводиться достаточно длительно. В целом европейская экспертная группа рекомендует для терапии хронических и рецидивирующих форм кандидоза трехдневный курс препаратов азолового ряда с последующим длительным поддержанием супрессивного режима, как минимум, на 6 месяцев [52–58]. Рекомендации экспертов Centers for Disease Control and Prevention, США (CDC, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015) [59] и Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections (2016) [60] в отношении терапии урогенитального кандидоза во многом идентичны вышеупомянутым, и при острых формах авторы также рекомендуют однократные или непродолжительные (2–3 дня) схемы терапии препаратами азолового ряда, считая их более эффективными, чем полиеновые макролиды (нистатин). Отдельно в данных рекомендациях представлены режимы лечения *non-albicans* урогенитального кандидоза, в большинстве случаев обусловленного *C. glabrata*, борной кислотой, флуцитозином или амфотерицином В интравагинально (эффективность — 80%) [61, 62].

Международным обществом по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD [63]), а также национальными руководствами Англии (BASHH [64], NICE [65]) и Германии (AWMF [66]) для лечения острых форм кандидозного вульвовагинита в числе прочих лекарственных средств рекомендуется применение фентиконазола. На территории Российской Федерации единственным препаратом с действующим веществом фентиконазол является Ломексин [67]. Топическая форма лекарственного средства (вагинальные капсулы/крем) характеризуется отсутствием побочных эффектов, присущих оральным формам противогрибковых препаратов. Также лекарственная форма в виде крема может быть удобна для одновременного лечения полового партнера в случае установления у него диагноза.

Фентиконазол является производным имидазола и проявляет противогрибковую активность по трем различным механизмам: 1) ингибирование высвобождения грибами аспартатных протеаз, которые участвуют в адгезии *Candida* spp. к эпителиальным клеткам; 2) изменение строения цитоплазматической мембраны путем ингибирования грибкового цитохрома p450, который необходим для преобразования ланостерола в эргостерол; 3) блокада цитохромоксидазы и пероксидазы [68].

Современными исследованиями было показано, что фентиконазол проявляет свою активность против *C. albicans* и *C. glabrata* при более низких значениях МПК, чем флуконазол, особенно в отношении флуконазол-резистентных видов грибов рода *Candida* [69]. Основываясь на этих показателях, можно обосновать высокую эффективность препарата как при лечении устойчивых, рецидивирующих форм заболевания, так и в предупреждении рецидивирования урогенитального кандидоза. Еще одно преимущество фентиконазола — широкий спектр действия: он активен не только в отношении *C. albicans*, но и *C. non-albicans*, в том числе в составе микробных биопленок. В исследовании было установлено, что значения МПК90 и МПК50 для *C. albicans* (51 изолят) составляли 0,06 и 0,03 мкг/мл соответственно; для *C. glabrata* (44 изолята) — 0,25 и 0,125 мкг/мл; для *C. tropicalis* (39 изолятов) — 0,125 и 0,06 мкг/мл; для *C. parapsilosis* (52 изолята) — 0,03 и 0,016 мкг/мл. Значения МПК90 и МПК50 для *S. aureus* (20 изолятов) и *Streptococcus* spp. (24 изолята) составили 2 и 1 мкг/мл, 0,125 и ≤ 0,03 мкг/мл соответственно, а МПК для 6 изолятов стрептококков группы В, включая *S. agalactiae*, — 0,125 мкг/мл. Авторы отмечают, что антибактериальная активность фентиконазола связана с селективным образованием цитотоксического окислительного метаболита [70]. Благодаря этим свойствам фентиконазол имеет преимущество перед рядом препаратов азолового ряда, поскольку при его применении отсутствует необходимость в повышении дозировок для достижения результата, а риск развития устойчивых штаммов сводится к минимуму. Дополнительным преимуществом фентиконазола является широкий спектр действия препарата, позволяющий использовать его в эмпирической терапии, не дожидаясь результатов лабораторных исследований, а также отказаться от многокомпонентного лечения микст-инфекций.

В исследовании B. Živaljević и соавт. была продемонстрирована эффективность применения фентиконазола в дозе 600 мг в терапии острого вульвовагинального кандидоза у женщин в возрасте 16–67 лет: через 28 дней после проведенного лечения полное выздоровление наблюдалось у 392 (94%) из 417 пациенток, а клиническое улучшение — у 8 (1,9%) пациенток; микроскопическое исследование вагинального отделяемого на дрожжевые грибы дало отрицательный результат у 385 (92,3%) женщин. Побочные эффекты при применении фентиконазола возникали очень редко, в основном в виде незначительного покраснения вульвы и влагалища, а также легкого зуда в течение нескольких дней [71].

Терапевтическая активность и переносимость фентиконазола в дозе 600 мг по сравнению с клотримазолом в дозе 500 мг оценивались в слепом рандомизированном исследовании у 80 пациенток с культурально подтвержденным диагнозом вагинального кандидоза. Терапевтическую эффективность оценивали по микробиологическим и клиническим критериям через 7 дней после начала лечения. Пациенток, излечившихся к концу исследования, повторно обследовали через 4–5 недель с целью выявления и оценки возможного рецидива. Авторами была отмечена одинаково высокая эффективность и безопасность обоих препаратов в устранении симптомов и объективных признаков вагинального кандидоза: проведенное лечение привело к статистически значимому уменьшению вагинальных симптомов (эритемы, зуда, выделений и отеков) и элиминации *C. albicans* у 90% пациенток. Переносимость обоих препаратов была превосходной, поскольку не сообщалось о местных или системных признаках или симптомах токсичности. Через 4–5 недель после исходного излечения рецидив вульвовагинального кандидоза наблюдался у 14% пациенток, получавших клотримазол, и только у 6% пациенток, получавших фентиконазол [72].

В 2023 г. в России было проведено исследование эффективности Ломексина (фентиконазола)

у 125 женщин с неосложненным вульвовагинальным кандидозом, в результате которого установлено, что через 14 дней после применения интравагинальных капсул у 93,6% (117/125) женщин не выявлялись грибы рода *Candida*; через 3 месяца этот показатель составил 93,4% (113/121), что свидетельствует о высокой эффективности препарата, в том числе в отношении предотвращения рецидивов заболевания [73]. В исследовании Ю.Э. Доброхотовой и соавт. (2024) было установлено преимущество Ломексина перед флуконазолом в пролонгированной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Проспективное обсервационное исследование включало две группы из 206 пациенток: основной группе (n = 96) проводилось местное лечение фентиконазолом 600 мг дважды с интервалом 72 ч, далее — 600 мг 1 раз в 10 дней 3 месяца (подгруппа 1, n = 36), или 600 мг 2 раза с интервалом 72 ч 1 раз/мес 3 месяца (подгруппа 2, n = 30), или 600 мг 1 раз в 10 дней и два курса PRP-терапии (терапия плазмой, обогащенной тромбоцитами) (подгруппа 3, n = 30). В группе сравнения (n = 110) терапия проводилась флуконазолом 150 мг перорально в 1–4–7-й дни, далее — по 150 мг 1 раз/нед 3 месяца. Авторами не было выявлено значимых различий в частоте купирования обострений кандидозного вульвовагинита на фоне системной и топической терапии (p = 0,66), но в течение 3 месяцев дальнейшего наблюдения частота рецидивов была значимо выше в группе флуконазола (p = 0,043) [74]. Об эффективности фентиконазола в терапии вульвовагинального кандидоза также свидетельствует опыт Н.В. Зароченцевой и соавт. (2023), применявших Ломексин в форме вагинальных суппозиториев 1000 мг и крема у женщин в менопаузальном периоде: терапевтическая эффективность через 1 и 3 месяца после лечения составила 88,9% [75].

Несмотря на очевидную разницу между аэробной грибковой и полимикробной, преимущественно анаэробной, инфекцией, урогенитальный кандидоз и бактериальный вагиноз могут сочетаться, создавая дополнительные сложности в диагностике и лечении. Сочетание этих заболеваний требует одновременного лечения обеих инфекций. Но даже в отсутствие клинических и лабораторных признаков инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, лечение бактериального вагиноза антибактериальными препаратами может привести к развитию симптомов кандидоза в случаях предшествующей колонизации влагалища грибами [76, 77].

В связи с этим интересным представляется исследование J. Yu и соавт. (2023), продемонстрировавшее, что фентиконазол оказывает эффективное терапевтическое действие при смешанном вагините. Исследование было проведено для изучения потенциальной роли фентиконазола на моделях мышей, инфицированных *Gardnerella vaginalis*. Мышам-самкам C57/BL6 внутрибрюшинно вводили β-эстрадиол за 3 дня до и в день инфицирования для поддержания состояния псевдоэструса. В день заражения мышам интравагинально вводили 20 мкл суспензии *G. vaginalis* (6×10^6 КОЕ/мл). Фентиконазол применяли в дозе 0,2 мг в виде 2% крема интравагинально 1 раз/день в течение 3 дней, начиная со дня заражения. В дальнейшем ученые определяли колонизацию *G. vaginalis*, содержание лактобацилл, активность миелопероксидазы и уровни провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6, iNOS, COX2 и NF-κB) в тканях влагалища. Авторами было установлено, что инфицирование *G. vaginalis* увеличивало количество нейтрофилов на фоне снижения содержания лактобактерий, а также повышало активность миелопероксидазы, уровни провоспалительных цитокинов и отслаивание вагинальных эпителиальных клеток, однако применение фентиконазола значительно уменьшало вышеуказанные явления [78].

Заключение

Вульвовагинальный кандидоз является многофакторным заболеванием, патогенез которого зависит не только от способности гриба интегрироваться в сообщество вагинальной микрофлоры и прикрепляться к эпителиальным клеткам влагалища. Иммунитет женщины и состояние вагинальной микрофлоры определяют развитие заболевания, а его прогрессирование в большей степени определяется возможностью *Candida* spp. модифицировать свой метаболизм в ответ на воздействие неблагоприятной среды, а также выживать в экстремальных условиях.

Изучение истинной распространенности вульвовагинального кандидоза и устойчивости *Candida* spp. к лекарственной терапии в общемировом масштабе является сложновыполнимой задачей. Однако тот факт, что множество ученых в своих работах сообщают о росте выявляемости заболевания и показателей резистентности его возбудителей, заставляет медицинские сообщества задумываться над оптимизацией существующей терапии. Учитывая сложности диагностики причин развития и прогноза течения вульвовагинального кандидоза, а также частую выявляемость бактериально-грибковой патологии, в подобных ситуациях оптимальным препаратом для терапии может быть фентиконазол, активный в отношении различных видов грибов рода *Candida*, а также широкого спектра анаэробов и микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом.

Литература/References

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х; 2001. [Sergeev AYu, Sergeev YuV. Candidiasis. Nature of infection, mechanisms of aggression and defense, laboratory diagnostics, clinical picture and treatment. Moscow: Triada-X; 2001. (In Russ.)].

2. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet. 2007;369(9577):1961–1971. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9

3. Проект клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Урогенитальный кандидоз», 2020. [Project of Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists “Urogenital candidiasis”, 2020.

(In Russ.)] URL: http://cnikvi.ru/docs/klinicheskie-rekomendacii/КР%20кандидоз%202020.docx

4. Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н. Частота выявления грибов рода Candida у пациентов с урогенитальным кандидозом и анализ показателей их антимикотической резистентности за десятилетний период (2010–2020 гг.). Акушерство и гинекология. 2020;7:159–165. [Rakhmatulina MR, Tarasenko EN. Frequency of detection of fungi of the genus Candida in patients with urogenital candidiasis and analysis of their antimycotic resistance rates over a ten-year period (2010–2020). Obstetrics and gynecology. 2020;7:159–165. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2020.7.159-165

5. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ; 2008. [European guidelines for the treatment of dermatological diseases. Ed. by AD Katsambas, TM Lotti. Moscow: MEDpress-inform; 2008. (In Russ.)]

6. Рахматулина М.Р., Просовецкая А.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе кандидозного вульвовагинита. Вестник дерматологии и венерологии. 2007;5:29–32. [Rakhmatulina MR, Prosovetskaya AL. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2007;5:29–32. (In Russ.)]

7. Sobel JD. Genital candidiasis. Medicine. 2014;42(7):364–368. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.04.006

8. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2018;18(11):e339–e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8

9. Nedovic B, Posteraro B, Leoncini E, Ruggeri A, Amore R, Sanguinetti M, et al. Mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism and vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2014:738298. doi: 10.1155/2014/738298

10. Smeekens SP, van de Veerdonk FL, Kullberk BJ, Netea MG. Genetic susceptibility to Candida infections. EMBO Mol Med. 2013;5(6):805–813. doi: 10.1002/emmm.201201678

11. Plantinga TS, van der Velden WJ, Ferwerda B, van Spriel AB, Adema G, Feuth T, et al. Early stop polymorphism in human DECTIN-1 is associated with increased Candida — colonization in hematopoietic stern cells transplant recipients. Clin Infect Dis. 2009;49(5):724–732. doi: 10.1086/604714

12. Резайкина А.В., Рахматулина М.Р., Просовецкая А.Л. Показатели местного неспецифического иммунитета у больных кандидозным вульвовагинитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2008;1:51–53. [Rezaikina AV, Rakhmatulina MR, Prosovetskaya AL. Indicators of local nonspecific immunity in patients with vulvovaginal candidiasis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2008;1:51–53. (In Russ.)]

13. Шакирова А.Н., Филимонкова Н.Н. Патогенетические аспекты системного воспаления при псориазе с проявлениями ониходистрофии. Обзор литературы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014;11(4):693–697. [Shakirova AN, Filimonkova NN. Pathogenetic aspects of systemic inflammation in psoriasis with manifestations of onychodystrophy. Literature review. International Journal of Applied and Basic Research. 2014;11(4):693–697. (In Russ.)]

14. Шабашова Н.В. Грибы и иммунитет (проблемы взаимоотношения грибов и макроорганизма-хозяина: от персистенции до инвазии). СПб.: Изд. СПбМАПО; 2008. [Shabashova NV. Fungi and immunity (problems of the relationship between fungi and the host macroorganism: from persistence to invasion). Sain Peterburg: Publishing house SPbMAPO; 2008. (In Russ.)]

15. Свирщевская Е.В., Карпенкова С.В., Матушевская Е.В., Лещенко В.М., Скрипкина П.А., Григорьев В.С. Иммунный статус у больных рубромикозом ногтей. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008;2:43–48. [Svirshchevskaya EV, Karpenkova SV, Matushevskaya EV, Leshchenko VM, Skripkina PA, Grigoriev VS. Immune status in patients with rubromycosis of nails. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskih boleznej. 2008;2:43–48. (In Russ.)]

16. Babula O, Lazdāne G, Kroica J, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Frequency of interleukin-4 (IL-4)-589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Infect Dis. 2005;40(9):1258–1262. doi: 10.1086/429246

17. Johnson MD, Plantinga TS, van de Veles Edwards DR, Smith PB, Alexander BD, Yang JC, et al. Cytokine gene polymorphisms and the outcome of invasive candidiasis: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2012;54(4):502–510. doi: 10.1093/cid/cir827

18. Plantinga TS, Johnson MD, Scott WK, van de Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, et al. Toll-like receptor 1 polymorphism increase susceptibility to candidemia. J Infect Dis. 2012;205(6):934–943. doi: 10.1093/infdis/jir867

19. Nahum A, Dadi H, Roifman CM. The L412F variant of Toll-like receptor 3 (TLR3) is associated with cutaneous candidiasis, increased susceptibility to autoimmunity. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(2):528–531. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.031

20. Nahum A, Dadi H, Bates A, Roifman CM. The biological significance of TLR3 variant, LA12F, in conferring susceptibility to cutaneous candidiasis, CMV and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2012;11(5):341–347. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.007

21. Pellon A, Begum N, Sadeghi Nasab SD, Harzandi A, Shoaie S, Moyes DL Role of Cellular Metabolism during Candida-Host Interactions. Pathogens. 2022;11(2):184. doi: 10.3390/pathogens11020184

22. Еноктаева О.В., Николенко М.В., Трушников Д.Ю., Барышникова Н.В., Соловьева С.В. Механизм формирования биопленок грибов рода Candida при кандидозной инфекции (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2021;23(4):3–8. [Enoktaeva OV, Nikolenko MV, Trushnikov DYu, Baryshnikova NV, Solovyova SV. The mechanism of biofilm formation by fungi of the genus Candida during candidiasis infection (literature review). Problems of medical mycology. 2021;23(4):3–8. (In Russ.)] doi: 10.24412/1999-6780-2021-4-3-8

23. Hernandez-Cuellar E, Guerrero-Barrera AL, Avelar-Gonzalez FJ, Díaz JM, Santiago AS, Chávez-Reyes J, et al. Characterization of Candida albicans and Staphylococcus aureus polymicrobial biofilm on different surfaces. Rev Iberoam Micol. 2022;39(2):36–43. doi: 10.1016/j.riam.2022.04.001

24. Eichelberger KR, Cassat JE. Metabolic adaptations during Staphylococcus aureus and Candida albicans co-infection. Front Immunol. 2021;12:797550. doi: 10.3389/fimmu.2021.797550

25. Chaieb K, Eddouzi J, Souiden Y, Bakhrouf A, Mahdouani K. Biofilm formation and virulence properties of Candida spp. isolated from hospitalised patients in Tunisia. Ann Microbiol. 2010;60:481–488. doi: 10.1007/s13213-010-0066-8

26. Robbins N, Uppuluri P, Nett J, Rajendran R, Ramage G, Lopez-Ribot JL, et al. Hsp90 governs dispersion and drug resistance of fungal biofilms. PLoS Pathog. 2011;7(9):e1002257. doi: 10.1371/journal. ppat.1002257

27. Nobile CJ, Fox EP, Nett JE, Sorrells TR, Mitrovich QM, Hernday AD, et al. A recently evolved transcriptional network controls biofilm development in Candida albicans. Cell. 2012;148(1–2):126–138. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.048

28. Xie Z, Thompson A, Sobue T, Kashleva H, Xu H, Vasilakos J, et al. Candida albicans biofilms do not trigger reactive oxygen species and evade neutrophil killing. J Infect Dis. 2012;206(12):1936–1945. doi: 10.1093/infdis/jis607

29. Хайтович А.Б., Гаффарова А.С. Факторы патогенности Candida albicans и определение их генных детерминант. Таврический медико-биологический вестник. 2016;19(3):121–126. [Khaitovich AB, Gaffarova AS. Pathogenicity factors of Candida albicans and determination of their gene determinants. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2016;19(3):121–126. (In Russ.)]

30. Harriott MM, Lilly EA, Rodriguez TE, Fidel PL, Noverr MC. Candida albicans forms biofilms on the vaginal mucosa. Microbiology (Reading). 2010;156(Pt12):3635–3644. doi: 10.1099/mic.0.039354-0

31. Ponde NO, Lortal L, Ramage G, Naglik JR, Richardson JP. Candida albicans biofilms and polymicrobial interactions. Crit Rev Microbiol. 2021;47(1):91–111. doi: 10.1080/1040841X.2020.1843400

32. Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA. Pathogenesis of Candida albicans biofilm. Pathog Dis. 2016;74(4):ftw018. doi: 10.1093/femspd/ftw018

33. Farhan MS, Abdullah BA, Mamdwooh AT, Numan RS. Review of virulence factors in Candida. Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology. 2024;3(2):75–82. doi: 10.55544/jrasb.3.2.15

34. Hillier SJL, Lau R. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. Clinl Infect Dis. 1997;25Suppl2:S123–126. doi: 10.1086/516221

35. Hoffmann JN, You HM, Hedberg EC, Jordan JA, McClintock MK. Prevalence of bacterial vaginosis and Candida among postmenopausal women in the United States. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2014;69(2):S205–214. doi: 10.1093/geronb/gbu105

36. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. J Low Genit Tract Dis. 2011;15(4):263–267. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182241f1a

37. Al Halteet S, Abdel-Hadi A, Hassan M, Awad M. Prevalence and antifungal susceptibility profile of clinically relevant Candida species in postmenopausal women with diabetes. Biomed Res Int. 2020:2020(1):7042490. doi: 10.1155/2020/7042490

38. Bataineh MTA, Cacciatore S, Semreen MH, Dash NR, Soares NC, Zhu X, et al. Exploring the effect of estrogen on Candida albicans hyphal cell wall glycans and ergosterol synthesis. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:977157. doi: 10.3389/fcimb.2022.977157

39. Kumwenda P, Cottier F, Hendry AC, Kneafsey D, Keevan B, Gallagher H, et al. Estrogen promotes innate immune evasion of Candida albicans through inactivation of the alternative complement system. Cell Rep. 2022;38(1):110183. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110183

40. Salinas-Muñoz L, Campos-Fernández R, Mercader E, Olivera-Valle I, Fernández-Pacheco C, Matilla L, et al. Estrogen Receptor-Alpha (ESR1) governs the lower female reproductive tract vulnerability to Candida albicans. Front Immunol. 2018;9:1033. doi: 10.3389/fimmu.2018.01033

41. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological lifecycle. Front Microbiol. 2020;11:551. doi: 10.3389/fmicb.2020.00551

42. Clabaut M, Suet A, Racine PJ, Tahrioui A, Verdon J, Barreau M, et al. Effect of 17β-estradiol on a human vaginal Lactobacillus crispatus strain. Sci Rep. 2021;11(1):7133. doi: 10.1038/s41598-021-86628-x

43. Vazquez-Munoz R, Dongari-Bagtzoglou A. Anticandidal activities by Lactobacillus species: an update on mechanisms of action. Front Oral Health. 2021;2:689382. doi: 10.3389/froh.2021.689382

44. Jang S, Lee K, Kwon B, You HJ, Ko G. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of Candida albicans. Sci Rep. 2019;9(1):8121. doi: 10.1038/s41598-019-44579-4

45. Parolin C, Marangoni A, Laghi L, Foschi C, Ñahui Palomino RA, Calonghi N, et al. Isolation of vaginal Lactobacilli and characterization of anti-Candida activity. PLoS One. 2015;10(6):e0131220. doi: 10.1371/journal.pone.0131220

46. Balakrishnan SN, Yamang H, Lorenz MC, Chew SY, Than LTL. Role of vaginal mucosa, host immunity and microbiota in vulvovaginal candidiasis. Pathogens. 2022;11(6):618. doi: 10.3390/pathogens11060618

47. Sobel JD, Vempati YS. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis pathophysiologic interrelationship. Microorganisms. 2024;12(1):108. doi: 10.3390/microorganisms12010108

48. Jeng H, Yan T, Chen J. Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med. 2020;20(4):3749–3765. doi: 10.3892/etm.2020.9090

49. Danby CS, Boikov D, Rautemaa-Richardson R, Sobel JD. Effect of pH on in vitro susceptibility of Candida glabrata and Candida albicans to 11 antifungal agents and implications for clinical use. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(3):1403–1406. doi: 10.1128/AAC.05025-11

50. Spitzer M, Wiederhold NP. Reduced antifungal susceptibility of vulvovaginal Candida species at normal vaginal pH levels: clinical implications. J Low Genit Tract Dis. 2018;22(2):152–158. doi: 10.1097/LGT.0000000000000383

51. Sobel JD. Resistance to fluconazole of Candida albicans in vaginal isolates: a 10-year study in a clinical referral center. Antimicrob Agents Chemother. 2023;67(5):e00181-23 doi: 10.1128/aac.00181-23

52. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451

53. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond C, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD002845. doi: 10.1002/14651858.CD002845.pub2

54. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, et al. Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(2):363–369. doi: 10.1067/mob.2001.115116

55. Mendling W, Schlegelmilch R. Three-day combination treatment for vulvovaginal candidosis with 200 mg clotrimazole vaginal suppositories and clotrimazole cream for the vulva is significantly better than treatment with vaginal suppositories alone — an earlier, multicentre, Placebo-Controlled Double Blind Study. Geburtsh Frauenheilk. 2014;74(4):355–360. doi: 10.1055/s-0034-1368243

56. Sobel J, Wiesenfeld H, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med. 2004;351(9):876–883. doi: 10.1056/NEJMoa033114

57. Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirotta M, Smith J, van Driel ML. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst Rev. 2022;1(1):CD009151. doi: 10.1002/14651858.CD009151.pub2

58. Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen. International Journal of STD & AIDS 29(13) recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6):613.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.029

59. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1–137.

60. MacDonald N, Wong T. Canadian guidelines on sexually transmitted infections, 2006. CMAJ. 2007;176(2):175–176. doi: 10.1503/cmaj.061616

61. Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans Candida species: new insights. Curr Infect Dis Rep. 2010;12(6):465–4670. doi: 10.1007/s11908-010-0137-9

62. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by Candida glabrata: use of topical boric acid and flucytosine. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(5):1297–1300. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00726-9

63. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J. International society for the study of vulvovaginal disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic; 2023.

64. Edwards A, Rautemaa-Richardson R, Owen C, Nathan B, Palmer B, Wood C, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019). Int J STD AIDS. 2020;31(12):1124–1144. doi: 10.1177/0956462420943034

65. Summary of antimicrobial prescribing guidance – managing common infections. NICE. Version 1.2. January 2024. URL: https://elearning.rcgp.org.uk/pluginfile.php/199275/mod_book/chapter/823/NICE_UKHSA%20APG%20summary%20table%20content%20only_30%20Jan%202024.pdf

66. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). Mycoses. 2021;64(6):583–602. doi: 10.1111/myc.13248

67. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); РУ ЛСР-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения) [Instructions for the medical use of the drug Lomexin RU LSR-008990/10 dated 08/31/2010 (vaginal capsules); RU LSR-002508 dated 12/29/2011 (cream for vaginal and external use). (In Russ.)]

68. Tumietto F, Posteraro B, Sanguinetti M. Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis: the role of fenticonazole as an empiric treatment. Future Microbiol. 2019;14:1349–1355. doi: 10.2217/fmb-2019-0189

69. Cacaci M, Menchinelli G, Torelli R, Sanglard D, Sanguinetti M, Posteraro B. New data on the in vitro activity of fenticonazole against fluconazole-resistant Candida species. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(12):e01459–20. doi: 10.1128/aac.01459-20

70. Sanguinetti M, Cantón E, Torelli R, Tumietto F, Espinel-Ingroff A, Posteraro B. In vitro activity of fenticonazole against Candida and bacterial vaginitis isolates determined by mono- or dual-species testing assays. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(7):e02693-18. doi: 10.1128/AAC.02693-18

71. Živaljević B, Golubović I, Seratlić J, Nikolić P, Simić D, Magdić I, et al. Efficiency of fenticonazole for the treatment of vaginal candidiasis. Srp Arh Celok Lek. 2012;140(7–8):469–474. doi: 10.2298/sarh1208469z

72. Wiest W, Azzollini E, Ruffmann R. Comparison of single administration with an ovule of 600 mg fenticonazole versus a 500 mg clotrimazole vaginal pessary in the treatment of vaginal candidiasis. J Int Med Res. 1989;17(4):369–372. doi: 10.1177/030006058901700410

73. Байрамова Г.Р., Савичева А.М., Тапильская Н.И., Иванец Т.Ю., Донников А.Е., Андреев А.О. Эффективность и безопасность применения препарата фентиконазола в терапии неосложненного вульвовагинального кандидоза. Акушерство и гинекология. 2023;5:124–131. [Bayramova GR, Savicheva AM, Tapilskaya NI, Ivanets TYu, Donnikov AE, Andreev AO. Efficacy and safety of fenticonazole in the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis. Obstetrics and gynecology. 2023;5:124–131. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2023.134

74. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В. Оценка эффективности пролонгированного применения фентиконазола у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Акушерство и гинекология. 2024;1:130–139. [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Burdenko MV. Evaluation of the effectiveness of prolonged use of fenticonazole in patients with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis. Obstetrics and gynecology. 2024;1:130–139. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2023.303

75. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз у женщин в перименопаузе. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2023;1:38–45. [Zarochentseva NV, Dzhidzhikhiya LK. Recurrent vulvovaginal candidiasis in perimenopausal women. Questions of practical colposcopy. Genital infections. 2023;1:38–45. (In Russ.)] doi: 10.46393/27826392_2023_1_38

76. Кузнецова И.В. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз: оптимальные схемы лечения больных с сочетанной инфекцией. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(3):42–46. [Kuznetsova IV. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: optimal treatment regimens for patients with mixed infection. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2013;13(3):42–46. (In Russ.)]

77. Pirotta MV, Garland SM. Genital Candida species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. J Clin Microbiol. 2006;44(9):3213–3217. doi: 10.1128/JCM.00218-06

78. Yu J, Peng P, Zhu J, Yao C, Dai H, Mei R. Therapeutic effects of fenticonazole on bacterial vaginosis in mice. FEMS Microbiol Lett. 2023;370:fnad119. doi: 10.1093/femsle/fnad119

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Разработка концепции статьи — М.Р. Рахматулина, Е.В. Липова; сбор и анализ материала — М.Р. Рахматулина, В.А. Няненко; написание текста — М.Р. Рахматулина, В.А. Няненко.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Article concept development — Margarita R. Rakhmatulina, Elena V. Lipova; collection and analysis of material — Margarita R. Rakhmatulina, Viktoria A. Nyanenko; text writing — Margarita R. Rakhmatulina, Viktoria A. Nyanenko.

Информация об авторах

***Рахматулина Маргарита Рафиковна** — д.м.н., профессор; адрес: 107076, Россия, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3039-7769; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru
Липова Елена Валерьевна — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6490-9529; eLibrary SPIN: 3297-0304; e-mail: elipova97@gmail.com
Няненко Виктория Алексеевна — студент; e-mail: nyanenko_va@mail.ru

Information about the authors

***Margarita R. Rakhmatulina** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3039-7769; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru
Elena V. Lipova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6490-9529; eLibrary SPIN: 3297-0304; e-mail: elipova97@gmail.com
Viktoria A. Nyanenko — Student; e-mail: nyanenko_va@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 15.08.2024
Принята к публикации: 19.11.2024
Опубликована онлайн: 25.11.2024

Submitted: 15.08.2024
Accepted: 19.11.2024
Published online: 25.11.2024

https://doi.org/10.25208/vdv16822

Современное состояние оснащенности медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для дерматоскопии

© Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., Новоселова Е.Ю., Артамонова О.Г.*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. Применение метода дерматоскопии для диагностики заболеваний кожи, в том числе новообразований, определяется Порядком оказания помощи по профилям «дерматовенерология» и «онкологические заболевания», а также клиническими рекомендациями. Дерматоскопы зарубежного производства составляют 99% оснащенности медицинских организаций в России. Однако в условиях экономических санкций поставка и сервисное обслуживание медицинских изделий зарубежными компаниями на территории России значительно снижены или полностью прекращены, что может негативно сказаться на качестве оказания медицинской помощи.
Цель исследования. Оценить современное состояние технического обеспечения медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для проведения дерматоскопии.
Методы. Сведения о наличии дерматоскопов и обеспеченность врачами-дерматовенерологами, в том числе ведущими специализированный прием, направленный на выявление новообразований кожи, получены из 72 медицинских организаций дерматовенерологического профиля 69 субъектов Российской Федерации с помощью метода анкетирования. Полученные данные структурированы, унифицированы и приведены к общему виду. Дальнейшая обработка информации проводилась с использованием методов описательной статистики.
Результаты. Опрошенные медицинские организации оснащены 1716 приборами для дерматоскопии, из которых 1700 (99,1%) единиц — зарубежного производства, 16 (0,9%) единиц — российского производства. Из общего числа дерматоскопов 1580 (92,1%) устройств представлены портативными моделями, 86 (5,0%) — цифровыми аппаратами с программным обеспечением и 50 (2,9%) — видеодерматоскопами. Большая часть зарубежного медицинского оборудования — 1546 единиц (90,1%) — произведена в Германии. В 31 (48,4%) медицинской организации число дерматоскопов меньше, чем число дерматовенерологических кабинетов. Оснащенность дерматоскопами круглосуточных стационаров составляет 5,2%, дневных стационаров — 17,1%.
Заключение. Существует потребность в оснащении медицинских организаций, осуществляющих неинвазивную диагностику кожных высыпаний, надежными и качественными дерматоскопами. В условиях экономических санкций разработка и регистрация изделия медицинского назначения для дерматоскопии и его дальнейшее производство на территории России являются актуальной задачей.

Ключевые слова: **эпилюминесцентная микроскопия; дерматоскопия; дерматоскоп; диагностика**

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. «Разработка медицинского изделия — цифрового дерматоскопа для диагностики заболеваний кожи, в том числе новообразований».

Для цитирования: Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., Новоселова Е.Ю., Артамонова О.Г. Современное состояние оснащенности медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для дерматоскопии. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):41–52. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16822

https://doi.org/10.25208/vdv16822

Current state of dermatovenereological medical organizations' equipment for dermascopy

© Alexey A. Kubanov, Margarita R. Rakhmatulina, Arfenya E. Karamova, Elena Yu. Novoselova, Olga G. Artamonova*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. The use of the dermascopy for diagnosing skin diseases is determined by the clinical guidelines. Foreign made dermatoscopes make up 99% of the equipment of medical organizations in Russia. However, under the conditions of economic sanctions, the supply and maintenance of medical products by foreign companies in Russia has been significantly reduced or completely stopped, which may negatively affect the quality of medical care.
Aims. To assess the current state of technical support of medical organizations of the dermatovenereology profile with equipment for dermascopy.
Methods. Information on the availability of dermatoscopes was obtained from 72 medical organizations of the dermatovenereological profile. The data obtained were structured, standardized and brought to a general form. Further processing of the information was carried out using descriptive statistics methods.
Results. The surveyed medical organizations are equipped with 1,716 devices for dermascopy, of which 1,700 (99.1%) units are foreign-made, 16 (0.9%) units are Russian-made. Of the total number of dermatoscopes, 1,580 (92.1%) devices are portable models, 86 (5.0%) are digital devices with software and 50 (2.9%) are video dermatoscopes. Most of the foreign medical equipment — 1,546 units (90.1%) — is made in Germany. In 31 (48.4%) medical organizations, the number of dermatoscopes is less than the number of dermatovenereology offices. The equipment of 24-hour hospitals with dermatoscopes is 5.2%, day hospitals — 17.1%.
Conclusions. There is a need to equip medical organizations with high-quality dermatoscopes. In the context of economic sanctions, the development and registration of the national dermatoscope is an urgent task.

Keywords: **epiluminescent microscopy; dermascopy; dermatoscope; diagnostics**

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 State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation № 056-00003-24-02 for 2024 "Development of a medical product — a digital dermoscope for diagnosing skin diseases, including neoplasms".

For citation: Kubanov AA, Rakhmatulina MR, Karamova AE, Novoselova EYu, Artamonova OG. Current state of dermatovenereological medical organizations' equipment for dermascopy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):41–52. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16822

Обоснование

Дерматоскопия (эпилюминесцентная микроскопия) — это неинвазивная техника исследования кожи при помощи специального прибора (дерматоскопа), состоящего из лупы (×10), неполяризованного источника света, прозрачной пластины и жидкой среды между инструментом и кожей [1].

Согласно приказу Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 142н «Об утверждении профессионального стандарта “Врач-дерматовенеролог”», в перечень трудовых действий и необходимых умений врача-дерматовенеролога входит проведение осмотра пораженных кожных покровов пациента с помощью дерматоскопа и интерпретация полученных результатов [2].

В практике врача-дерматолога дерматоскопия — рутинный метод для диагностики новообразований кожи [3]. В литературе описана ценность дерматоскопии как дополнительного метода дифференциальной диагностики воспалительных дерматозов, например грибовидного микоза и псориаза [4, 5]. Кроме того, дерматоскопию широко применяют в диагностике заболеваний кожи головы и волос (трихоскопия) [6], аномалии ногтей и ногтевых валиков (онихоскопия) [7], кожных инфекций и инвазий (энтомодерматоскопия) [8].

Согласно клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим советом Минздрава России и размещенным в рубрикаторе, физикальное обследование пациента с использованием дерматоскопии кожного покрова, ногтевых пластин и доступных для исследования участков слизистых оболочек рекомендовано для ряда нозологий, таких как меланома кожи и слизистых оболочек, базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, гнездная алопеция, чесотка [1, 9–12].

Проведение осмотра кожи под увеличением (дерматоскопии) при необходимости дифференциальной диагностики указано в проектах клинических рекомендаций для таких нозологий, как вирусные бородавки, красный плоский лишай, красная волчанка, лишай склероатрофический, локализованная склеродермия [13–17].

Порядком оказания медицинской помощи населению по профилям «дерматовенерология» и «онкологические заболевания» предусмотрено оснащение медицинских учреждений медицинскими изделиями для проведения дерматоскопии [18, 19].

В государственном реестре медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, имеется информация о медицинских изделиях портативных дерматоскопах [20]. Дерматоскопы зарубежного производства составляют 99%. Большая часть оборудования произведена в Германии (90,1%) и США (4,2%). Единственный зарегистрированный отечественный дерматоскоп РДС-2 (рег. уд. № РЗН 2017/6363; ООО «НПО «Биофотоника») обладает рядом технических особенностей (стационарное использование, высокая стоимость), которые ограничивают его применение в медицинских организациях [20]. В условиях экономических санкций поставка и сервисное обслуживание медицинских изделий зарубежными компаниями на территории России значительно снижены или полностью прекращены, что может негативно сказаться на качестве оказания медицинской помощи.

Цель исследования — оценить современное состояние технического обеспечения медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для проведения дерматоскопии.

Методы

С помощью метода анкетирования проведен сбор данных о наличии дерматоскопов, в том числе видеодерматоскопов, и обеспеченности врачами-дерматовенерологами, в том числе ведущими специализированный прием, направленный на выявление новообразований кожи, в медицинских организациях дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации (РФ) по состоянию на начало 2024 г. Проведен анализ полученной информации. Исходные данные структурированы, унифицированы и приведены к общему виду с использованием функционала программы Microsoft Excel. Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом, согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины.

Результаты

Проведен анализ сведений, полученных из 72 медицинских организаций дерматовенерологического профиля государственной системы здравоохранения из 69 (77,5%) субъектов РФ (табл. 1). Согласно полученным результатам, опрошенные медицинские организации оснащены 1716 приборами для проведения дерматоскопии. При этом число единиц дерматоскопов в субъектах РФ значительно варьировало — от 1 до 126 в медицинской организации. Из общего числа дерматоскопов 1580 (92,1%) устройств представлены портативными моделями, 86 (5,0%) — цифровыми аппаратами с программным обеспечением, 50 (2,9%) — видеодерматоскопами (см. табл. 1).

Из общего числа оборудования для дерматоскопии 1700 (99,1%) единиц зарубежного производства и 16 (0,9%) единиц — российского (рис. 1). Большая часть зарубежного медицинского оборудования (1546 единиц; 90,9%) произведена в Германии. Также медицинские организации оснащены оборудованием для дерматоскопии производства компаний США (72 единицы; 4,2%), Кореи (64 единицы; 3,4%), Австрии (12 единиц; 0,7%), Китая (5 единиц; 0,3%) и Канады (1 единица; < 0,1%).

Из 86 цифровых дерматоскопов с программным обеспечением 12 (13,9%) представлены дерматоскопами производства компании «Дерма Медикал Системс Ханделс-унд Энтвиклюнгс ГмбХ», Австрия (модель MoleMax HD); 57 (66,3%) — аппаратами для дерматоскопии/трихоскопии компании «Арам Хьювис Ко., Лтд», Корея (модель Aramo SG — 25 единиц, модель Aramo Smart Lite (ASL) — 8 единиц, модель Aramo Smart Wizard (ASW) — 24 единицы); 1 (1,2%) — дерматоскопом SIAscope производства компании «Мед Икс Электроникс, Инк», Канада; 16 (18,6%) — медицинским оборудованием для дерматоскопии российского производства компании ООО «НПО «Биофотоника» (модель РДС-2).

Видеодерматоскопы представлены моделями «Фотофайндер дерматоскоуп» (17 единиц; 34,0%) и «Фотофайндер бодистудио Эй-Ти-Би-Эм» (21 единица; 42,0%)

Таблица 1. Оснащенность медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для дерматоскопии
Table 1. Equipment of dermatovenereological medical organizations for dermoscopy

№ п/п	Наименование медицинской организации	Общее число оборудования для дерматоскопии	Из них		
			портативные	цифровые	видеодерма-тоскопы
1	РГБЛПУ «Карачаево-Черкесский республиканский кожно-венерологический диспансер»	1		1	
2	БУ Республики Калмыкия «Республиканский центр специализированных видов медицинской помощи»	2	2		
3	ГБУЗ «Магаданская областная больница»	3	2	1	
4	ГУЗ «Балаковский кожно-венерологический диспансер» Минздрава Саратовской области	3	3		
5	БУЗ Орловской области «Орловский областной кожно-венерологический диспансер»	4	4		
6	ОГБУЗ «Костромской центр специализированных видов медицинской помощи»	4	4		
7	ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер»	5	5		
8	ОГБУЗ «Смоленский кожно-венерологический диспансер»	5	4		1
9	ГБУ «Курганский областной кожно-венерологический диспансер»	6	6		
10	БУЗ Республики Алтай «Кожно-венерологический диспансер»	7	7		
11	ГБУ Республики Дагестан «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	8	6	2	
12	ГБУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Республики Ингушетия	9	7		2
13	ГБУЗ Амурской области «Амурский областной кожно-венерологический диспансер»	9	9		
14	ОГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» (Еврейская автономная область)	9	8	1	
15	ГБУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер»	9	8	1	
16	ГБУЗ Республики Тыва «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	10	7	3	
17	ГБУ «Камчатский краевой кожно-венерологический диспансер»	10	9	1	
18	ОАУЗ «Новгородский областной кожно-венерологический диспансер»	10	8	1	1
19	ОБУЗ «Ивановский областной кожно-венерологический диспансер»	11	10		1
20	ГБУЗ Республики Коми «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	11	10	1	
21	ГАУЗ Архангельской области «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер»	12	10	1	1
22	БУЗ Вологодской области «Вологодский областной кожно-венерологический диспансер»	12	10	2	
23	КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	13	13		
24	ГБУЗ «Ленинградский областной центр специализированных видов медицинской помощи»	13	13		
25	ГБУЗ Республики Марий Эл «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	13	12	1	

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№ п/п	Наименование медицинской организации*	Общее число оборудования для дерматоскопии	Из них		
			портативные	цифровые	видеодерма-тоскопы
26	БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	14	14		
27	ГБУЗ Республики Адыгея «Адыгейский республиканский клинический кожно-венерологический диспансер»	14	14		
28	ГУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» (Ульяновская область)	14	14		
29	ОГБУЗ «Томский областной кожно-венерологический диспансер»	15	15		
30	ОГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» (г. Белгород)	15	15		
31	ГАУЗ Республики Бурятия «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	15	13	2	
32	ГОАУЗ «Мурманский областной центр специализированных видов медицинской помощи»	15	3	11	1
33	ОГБУЗ «Братский областной кожно-венерологический диспансер» (г. Братск)	15	15		
34	БУ Чувашской Республики «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	16	15	1	
35	ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области»	16	14		2
36	ГБУЗ «Сахалинский областной кожно-венерологический диспансер»	17	17		
37	ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи»	17	15	1	1
38	ГБУЗ Севастополя «Кожно-венерологический диспансер»	17	16	1	
39	ГБУЗ Ярославской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	18	18		
40	ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	18	14	1	3
41	ГБУЗ Калужской области «Калужский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	19	17	2	
42	ГБУЗ Астраханской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	20	19		1
43	ГБУЗ Владимирской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	20	20		
44	БУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер»	21	20	1	
45	БУ ХМАО-Югры «Нижневартовский кожно-венерологический диспансер»	21	20	1	
46	ГАУЗ Тюменской области «Областной кожно-венерологический диспансер»	23	20	2	1
47	ГБУ Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»	23	21	2	
48	ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский кожно-венерологический диспансер»	24	23	1	
49	КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Минздрава Хабаровского края	25	23	1	1

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

№ п/п	Наименование медицинской организации*	Общее число оборудования для дерматоскопии	Из них		
			портативные	цифровые	видеодерма-тоскопы
50	ГАУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Владивосток)	25	22	2	1
51	ГБУЗ «Тамбовский областной кожно-венерологический диспансер»	25	24	1	
52	Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер»	27	25	1	1
53	ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» (г. Липецк)	27	23	3	1
54	ГАУЗ «Оренбургский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	29	24	4	1
55	ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»	30	28	1	1
56	ГУЗ «Саратовский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	31	30	1	
57	ГБУЗ Пермского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»	32	32		
58	ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	35	34		1
59	ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский кожно-венерологический диспансер»	36	36		
60	ГАУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер»	36	27	8	1
61	ГБУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер»	37	36	1	
62	ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной кожно-венерологический диспансер»	40	40		
63	ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	41	40		1
64	КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1»	43	43		
65	ГБУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер»	46	45	1	
66	ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» (г. Иркутск)	48	46	2	
67	ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовский республиканский кожно-венерологический диспансер»	56	54	1	1
68	БУЗ Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер»	65	56	7	2
69	ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер имени профессора А.Г. Ге» Минздрава Республики Татарстан	65	56	4	5
70	ГАУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер № 1» (Республика Башкортостан)	68	65	2	1
71	ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер»	117	97	3	17
72	ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края	126	123	3	
	Общий итог	**1716**	**1580**	**86**	**50**

Примечание. Медицинские организации располагаются в порядке возрастания оснащенности дерматоскопами.

Note. Medical organizations are listed in ascending order of the number of dermascopes.

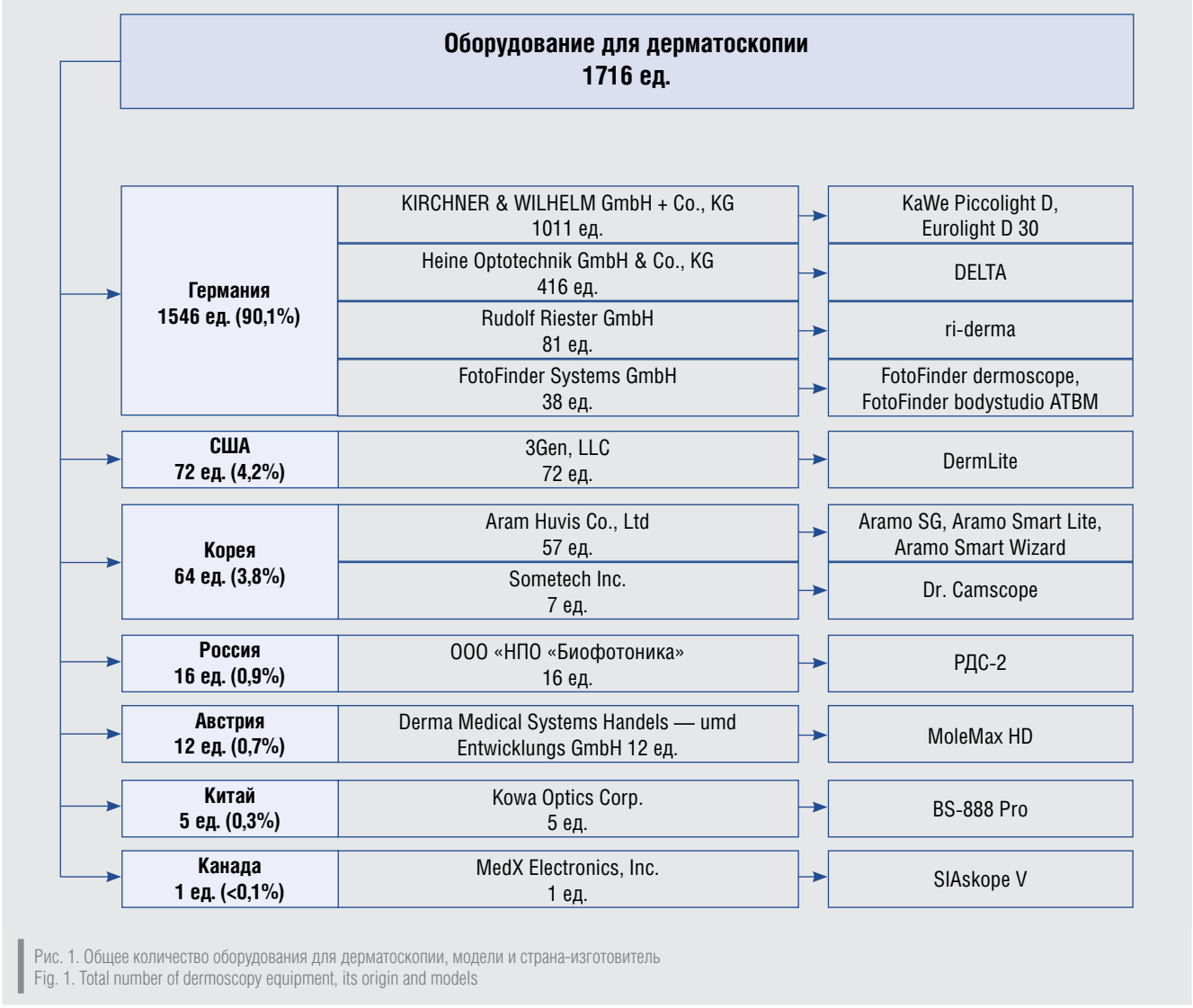

Рис. 1. Общее количество оборудования для дерматоскопии, модели и страна-изготовитель
Fig. 1. Total number of dermoscopy equipment, its origin and models

производства компании «Фотофайндер Системс ГмбХ», Германия; медицинской диагностической оптической видеосистемой Dr. Camscope (7 единиц; 14,0%) производства компании «Соумтех, Инк», Корея, и видеомикроскопом/видеодерматоскопом BS-888 Pro (5 единиц; 10,0%) производства компании «Кова Оптикс Корп», Китай (табл. 2).

Из 14 моделей медицинского оборудования для дерматоскопии, которыми оснащены медицинские организации дерматовенерологического профиля, 13 (92,8%) моделей зарегистрированы в Государственном реестре медицинских изделий и в настоящее время имеют действующее регистрационное удостоверение (рис. 2). Аппарат для проведения видеодерматоскопии модели BS-888 Pro производства компании «Кова Оптикс Корп» на территории РФ не зарегистрирован, и информация о нем в реестре медицинских изделий отсутствует.

Информацию о ресурсах *консультативно-диагностических отделений*, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, предоставили 64 (88,9%) медицинские профильные организации, в которых организована работа 1161 дерматовенерологического кабинета со штатной численностью 2029 врачей-дерматовенерологов. В 38 (59,4%) медицинских организациях функционирует 98 (8,5%) кабинетов для специализированного приема пациентов с новообразованиями кожи.

Согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», консультативно-диагностическое отделение должно быть оснащено не менее чем одним дерматоскопом. Консультативно-диагностические отделения медицинских организаций, предоставивших информацию, оборудованы 1106 дерматоскопами, но оснащенность ими значительно варьирует — от 1 до 117 единиц на отделение. Согласно анализу полученных данных, в 31 (48,4%) медицинской организации (Амурской, Брянской, Владимирской, Волгоградской, Воронежской, Иркутской (г. Иркутск и г. Братск), Калужской, Костромской, Курганской, Липецкой, Магаданской, Новосибирской, Орловской, Пензенской, Самарской, Саратовской (г. Саратов и г. Балаково) и Ульяновской областях; республиках Адыгея, Бурятия, Дагестан, Ингушетия, Калмыкия, Карачаево-Черкесия, Саха (Якутия), Тыва, Хакасия и Чувашия; Камчатском крае и г. Санкт-Петербурге) число дерматоскопов меньше, чем число дерматовенерологических кабинетов.

Информацию о ресурсах *дневного стационара* предоставили 64 (88,9%) медицинские организации дерма-

Таблица 2. Информация о медицинском оборудовании для дерматоскопии, которым оснащены медицинские организации дерматовенерологического профиля
Table 2. Information about equipment of dermatovenereological medical organizations for dermoscopy

Страна и наименование организации-производителя	Наименование медицинского изделия	Число, ед.	Регистрационный номер
Портативные модели дерматоскопов (1580 единиц; 92,1%)			
Heine Optotechnik GmbH & Co., KG (Германия)	Дерматоскоп медицинский DELTA в вариантах исполнения: DELTA 20, DELTA 20 Plus, mini 3000, mini 3000 LED	416	РЗН 2014/2033 от 04.03.2021
KIRCHNER & WILHELM GmbH & Co., KG (Германия)	Дерматоскопы и наборы диагностические KaWe Piccolight D, Eurolight D 30	1011	РЗН 2015/2924 от 11.08.2015
Rudolf Riester GmbH (Германия)	Дерматоскоп ri-derma	81	ФСЗ 2009/03906 от 10.02.2017
3Gen, LLC (США)	Дерматоскопы DermLite (эпилюминесцентное устройство) в вариантах исполнения: DermLite 3, DermLite Alumina, DermLite Carbon, DermLite DL100, DermLite FOTO, DermLite II Fluid, DermLite II Hydrid M, DermLite II Multi-Spectral, DermLite II Pro, DermLite II Pro HR, DermLite Lumio	72	ФСЗ 2011/10128 от 05.08.2011
Цифровые модели дерматоскопов (86 единиц; 5,0%)			
Derma Medical Systems Handels — und Entwicklungs GmbH (Австрия)	Дерматоскоп MoleMax HD	12	РЗН 2016/4849 от 04.10.2016
Aram Huvis Co., Ltd (Корея)	Аппарат для диагностики кожи (дерматоскопия) и волос под увеличением Aramo SG	25	РЗН 2013/1253 от 12.02.2015
	Аппарат для диагностики кожи (дерматоскопия) и волос (трихоскопия) под увеличением Aramo Smart Lite (ASL) в вариантах исполнения: ASL-100, ASL-102, ASL-103, ASL-202, ASL-203, ASL-300	8	РЗН 2018/6802 от 13.01.2020
	Аппарат для диагностики кожи (дерматоскопия) и волос (трихоскопия) под увеличением Aramo Smart Wizard (ASW) в вариантах исполнения: ASW-100, ASW-200, ASW-300, ASW-101, ASW-102, ASW-103, ASW-201	24	РЗН 2018/6812 от 10.01.2020
MedX Electronics, Inc. (Канада)	Оборудование медицинское дерматоскопическое диагностическое SIAskope V (Сиаскоп V)	1	ФСЗ 2008/01206 от 11.08.2015
ООО «НПО «Биофотоника» (Россия)	Дерматоскоп РДС-2	16	РЗН 2017/6363 от 18.10.2017
Видеодерматоскопы (50 единиц; 2,9%)			
FotoFinder Systems GmbH (Германия)	Видеодерматоскоп «Фотофайндер дермоскоуп» (Videodermatoscope FotoFinder dermoscope)	17	РЗН 2015/2985 от 21.08.2015
	Видеодерматоскоп «Фотофайндер бодистудио Эй-Ти-Би-Эм» (Videodermatoscope FotoFinder bodystudio ATBM)	21	РЗН 2016/4949 от 26.10.2016
Sometech Inc. (Корея)	Медицинская диагностическая оптическая видеосистема Dr. Camscope	7	ФСЗ 2010/06588 от 09.04.2010
Kowa Optics Corp. (Китай)	Видеомикроскоп/видеодерматоскоп BS-888Pro	5	Отсутствует

товенерологического профиля, в которых функционирует 3359 дерматовенерологических коек и работают 168 врачей-дерматовенерологов. Согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», оснащенность дневного стационара идет из расчета 2 дерматоскопа на каждые 10 коек. Согласно полученным данным, 64 медицинские организации оснащены 115 дерматоскопами, что составляет 17,1% нормы, установленной Порядком: на 3359 дерматовенерологических коек дневного стационара необходимо 672 дерматоскопа. Из общего числа медицинских профильных организаций, предоставивших информацию о ресурсах дневного стационара, ГБУЗ Севастополя «Кожно-венерологический диспансер» соответствовал необходимым требованиям (дневной стационар на 4 койки оснащен 1 дерматоскопом). В дневных стационарах 9 медицинских организациях оборудование для дерматоскопии отсутствовало: КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (40 коек); ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (176 коек); ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (22 койки); БУЗ Орловской области «Орловский областной кожно-венерологический диспансер» (14 коек); ГУЗ «Балаковский кожно-венерологический диспансер» Минздрава Саратовской области (64 койки); БУ ХМАО-Югры «Сургутский клини-

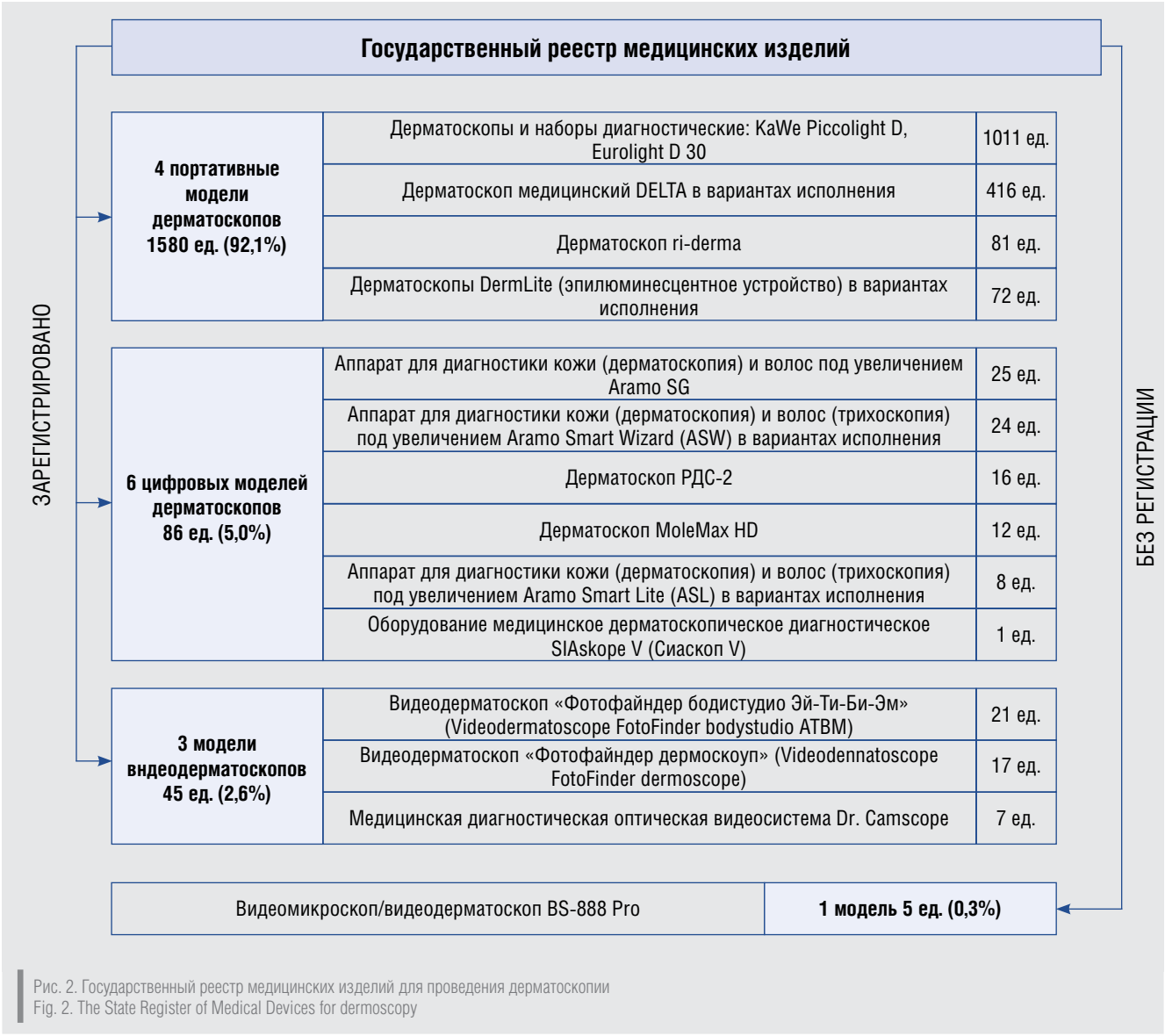

Рис. 2. Государственный реестр медицинских изделий для проведения дерматоскопии
Fig. 2. The State Register of Medical Devices for dermoscopy

ческий кожно-венерологический диспансер» (27 коек); БУЗ Республики Алтай «Кожно-венерологический диспансер» (22 койки); БУ Республики Калмыкия «Республиканский центр специализированных видов медицинской помощи» (5 коек) и ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (30 коек).

Информацию об оснащенности дерматоскопами *круглосуточного стационара* предоставили 65 (90,3%) медицинских организаций дерматовенерологического профиля, в которых функционируют 4852 дерматовенерологические койки и работают 393 врача-дерматовенеролога. Оснащенность круглосуточного отделения кожно-венерологического диспансера оборудованием для дерматоскопии также регламентируется Порядком оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» из расчета 5 дерматоскопов на 30 коек. Согласно анализу полученных данных, 65 медицинских профильных организаций оснащены 210 дерматоскопами, что значительно меньше нормы и составляет 5,2%. По требованиям, указанным в Порядке оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», на 4852 круглосуточные дерматовенерологические койки необходимо 4043 дерматоскопа. Из общего числа медицинских профильных организаций, предоставивших информацию о ресурсах круглосуточного стационара, только ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» (г. Иркутск) соответствовал необходимым требованиям (круглосуточный стационар на 87 коек оснащен 20 дерматоскопами). В ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (386 коек), ГУЗ «Балаковский кожно-венерологический диспансер» Минздрава Саратовской области (15 коек), РГБЛПУ «Карачаево-Черкесский республиканский кожно-венерологический диспансер» (15 коек) и ГБУЗ Республики Марий Эл «Республиканский кожно-венерологический диспансер» (40 коек) оборудование для дерматоскопии в круглосуточном стационаре отсутствовало.

Информацию о штатном составе учреждений предоставили 70 (97,2%) медицинских организаций дерматовенерологического профиля, в которых работают 2974 врача-дерматовенеролога, из них 1504 (50,6%) специалиста имеют удостоверение о повышении ква-

Рис. 3. Несоответствие оснащенности Порядку оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология»
Fig. 3. Equipment mismatch according to the Procedure for providing medical care to the population in the field of "Dermatovenereology"

лификации по программе дополнительного профессионального образования «Дерматовенерология: курс дерматоскопии» или аналогичное. В 4 (5,7%) медицинских профильных организациях такие удостоверения у врачей-дерматовенерологов отсутствовали: ОБУЗ «Ивановский областной кожно-венерологический диспансер» (12 дерматовенерологов); БУ ХМАО-Югры «Нижневартовский кожно-венерологический диспансер» (14 дерматовенерологов); РГБЛПУ «Карачаево-Черкесский республиканский кожно-венерологический диспансер» (7 дерматовенерологов) и ГБУЗ Республики Марий Эл «Республиканский кожно-венерологический диспансер» (11 дерматовенерологов). В 24 (34,3%) медицинских организациях (Амурской, Архангельской, Воронежской, Иркутской (г. Братск), Калининградской, Ленинградской, Мурманской, Нижегородской, Новгородской, Новосибирской, Оренбургской, Орловской, Самарской, Саратовской (г. Саратов), Смоленской, Тамбовской, Тульской, Тюменской и Ульяновской областях; республиках Алтай, Мордовия, Хакасия и Чувашия; Еврейской автономной области) все врачи-дерматовенерологи имели удостоверения о повышении квалификации по программе дополнительного профессионального образования «Дерматоскопия».

Заключение

Анализ полученных данных свидетельствует о недостаточной оснащенности медицинских организаций дерматовенерологического профиля субъектов РФ медицинскими изделиями для проведения эпилюминесцентной микроскопии (дерматоскопами) (рис. 3). Из 72 медицинских организаций дерматовенерологического профиля 69 (77,5%) субъектов РФ в 15 учреждениях число дерматоскопов составляло менее 10 единиц. Видеодерматоскопами оснащено только 25 медицинских организаций. Из общего числа оборудования для дерматоскопии 1700 (99,1%) единиц являются медицинскими изделиями зарубежного производства и только 16 (0,9%) единиц — российского.

Из 14 моделей медицинского оборудования для дерматоскопии, которыми оснащены медицинские организации дерматовенерологического профиля, 13 (92,8%) моделей зарегистрированы в Государственном реестре медицинских изделий и в настоящее время имеют действующее регистрационное удостоверение. В 31 (48,4%) медицинской организации число дерматоскопов меньше, чем число дерматовенерологических кабинетов. Оснащение дерматоскопами круглосуточных и дневных стационаров составляет соответственно 210 (5,2%) и 115 (17,1%) единиц дерматоскопов.

Создание современного отечественного образца медицинского изделия — медицинского дерматоскопа для неинвазивной диагностики заболеваний кожи, в том числе новообразований, позволит существенно снизить стоимость изделия и продолжить оснащение медицинских организаций дерматовенерологического профиля современным высокотехнологичным оборудованием в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», а также повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с новообразованиями кожи и дерматозами.

Литература/References

1. Меланома кожи и слизистых оболочек: клинические рекомендации / Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России, 2023. [Melanoma of the skin and mucous membranes: Klinicheskiye rekomendatsii / Approved by the Scientific and Practical Council of the

Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/546_3 (accessed: 01.08.2024).

2. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 142н «Об утверждении профессионального стандарта “Врач-дерматовенеролог”» [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated March 14, 2018 No. 142n «On approval of the professional standard “Dermatovenerologist”». (In Russ.)] URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71816222/ (accessed: 01.08.2024).

3. Campos-do-Carmo G, Ramos-de-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. Int J Dermatol. 2008;47(7):712–719. doi: 10.1016/j.1365-4632.2008.03556.x

4. Смольянникова В.А., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Знаменская Л.Ф., Нефедова 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

5. 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

6. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. J Am Acad Dermatol. 2012;67(5):1040–1048. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.013

7. Lencastre A, Lamas A, Sá D, Tosti A. Onychoscopy. Clin Dermatol. 2013;31(5):587–593. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.06.016

8. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice. J Am Acad Dermatol. 2011;64(6):1135–1146. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.010

9. Базальноклеточный рак кожи: клинические рекомендации / Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России, 2020. [Basal cell skin cancer: Klinicheskiye rekomendatsii / Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/467_1 (accessed: 01.08.2024).

10. Плоскоклеточный рак кожи: клинические рекомендации / Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России, 2020. [Squamous cell skin cancer: Klinicheskiye rekomendatsii / Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/476_2 (accessed: 01.08.2024).

11. Гнездная алопеция: клинические рекомендации / Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России, 2024. [Alopecia areata: Klinicheskiye rekomendatsii / Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/196_2 (accessed: 01.08.2024).

12. Чесотка: клинические рекомендации / Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России, 2016. [Scabies: Klinicheskiye rekomendatsii / Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/245_1 (accessed: 01.08.2024).

13. Dong H, Shu D, Campbell TM, Frühauf J, Soyer HP, Hofmann-Wellenhof R. Dermatoscopy of genital warts. J Am Acad Dermatol. 2011;64(5):859–864. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.028

14. Buajeeb W, Okuma N, Thanakun S, Laothumthut T. Direct Immunofluorescence in Oral Lichen Planus. J Clin Diagn Res. 2015;9(8):ZC34–ZC37. doi: 10.7860/JCDR/2015/13510.6312

15. Jha AK, Sonthalia S, Sarkar R. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus. Indian Dermatol Online J. 2016;7(5):458. doi: 10.4103/2229-5178.190493

16. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2011(12):CD008240. doi: 10.1002/14651858.CD008240.pub2.

17. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts. Clin Dermatol. 2018;36(4):475–486. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.005

18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Дерматовенерология”». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 15, 2012 No. 924n «On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the field of “Dermatovenereology”». (In Russ.)] URL: https://cnikvi.ru/upload/medialibrary/faa/40uyysam8qs2ipx81zhof4jq0luonu8j.pdf (accessed: 01.08.2024).

19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 19, 2021 No. 116n “On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the field of Oncology”. (In Russ.)] URL: https://base.garant.ru/400533605/ (accessed: 01.08.2024).

20. Государственный Реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. [Gosudarstvennyj Reestr medicinskih izdelij i organizacij (individual'nyh predprinimatelej), osushhestvljajushhih proizvodstvo i izgotovlenie medicinskih izdelij. (In Russ.)] URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch (accessed: 01.08.2024).

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

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. Collection and processing of material, text writing — Olga G. Artamonova; collection and processing of material, text writing — Elena Yu. Novoselova; the concept and design of the article, editing of the text of the article, approval of the final version of the article — Alexey A. Kubanov; the concept and design of the article, editing of the text of the article, approval of the final version of the article — Margarita R. Rakhmatulina; the concept and design of the article, editing of 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
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
Рахматулина Маргарита Рафиковна — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3039-7769; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.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
Новоселова Елена Юрьевна — руководитель группы сотрудничества с медицинскими организациями дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1907-2592; eLibrary SPIN: 6955-5842; e-mail: novoselova@cnikvi.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
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
Margarita R. Rakhmatulina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3039-7769; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru
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
Elena Yu. Novoselova — Head of the group for cooperation with medical organizations of the dermatovenerological profile of the subjects of the Russian Federation; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1907-2592; eLibrary SPIN: 6955-5842; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 23.08.2024
Принята к публикации: 19.11.2024
Опубликована онлайн: 04.12.2024

Submitted: 23.08.2024
Accepted: 19.11.2024
Published online: 04.12.2024

https://doi.org/10.25208/vdv16813

Оценка рекомбинантных белков *T. pallidum* Tp0163 и Tp0971 как антигенов для диагностики сифилиса методом иммуноферментного анализа

© Арбузова Н.В.*, Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Кузнецов О.Е., Носов Н.Ю., Соломка В.С.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Обоснование. С расшифровкой генома *T. pallidum* и применением биоинформатики и иммунопротеомики появилось множество рекомбинантных белков *T. pallidum*, которые были проанализированы с точки зрения их диагностической ценности, и некоторые из них используются в качестве диагностических антигенов в коммерческих тестах. Однако на практике нередко возникают существенные затруднения при диагностике асимптомных форм сифилиса, особенно поздних, когда чувствительность серологических методов может значительно различаться. Поэтому поиск более чувствительных и специфических антигенов для серологической диагностики сифилиса продолжается.

Цель исследования. Оценка потенциала рекомбинантных белков *T. pallidum* Tp0163 и Tp0971 в качестве кандидатных антигенов для определения IgG в сыворотке больных сифилисом методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Методы. Рекомбинантные белки *T. pallidum* Tp0163 и Tp0971 произведены фирмой Cusabio (Китай). Для исследования методом непрямого ИФА использовали образцы сыворотки крови пациентов с подтвержденным диагнозом первичного, вторичного, раннего скрытого и позднего скрытого сифилиса, а также образцы сыворотки крови от здоровых лиц как группы контроля. Для характеристики концентрации антител определяли коэффициент позитивности, равный отношению оптической плотности, полученной для каждого образца, к критической оптической плотности. Коэффициент позитивности использовали для определения различия между группами больных сифилисом и здоровых лиц по критерию Манна–Уитни для непарных выборок, а также для оценки клинической информативности лабораторного теста. Оценку диагностической эффективности ИФА проводили путем расчета показателей в группах больных с установленным диагнозом сифилиса и в группе здоровых лиц в соответствии со стандартом оценки диагностической информативности лабораторных тестов.

Результаты. Общая диагностическая эффективность исследованных рекомбинантных белков для определения антител класса IgG методом ИФА составляет 65,4 и 66,7% соответственно для Tp0163 и Tp0971, демонстрируя при этом высокую специфичность и положительную предсказательную ценность исследования. Чувствительность ИФА в отношении изученных форм сифилиса не превышает 68,8%.

Заключение. С целью совершенствования трепонема-специфической диагностики сифилиса мы считаем важным продолжить работу с данными антигенами по определению эффективности ИФА для выявления IgG, IgM или соотношения антител IgM/IgG с большим количеством клинических образцов сывороток от пациентов с сифилисом, пациентов без клинико-лабораторных признаков сифилиса и здоровых лиц.

Ключевые слова: ***Treponema pallidum*; рекомбинантные белки; Tp0163; Tp0971; иммуноферментный анализ**

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.

Для цитирования: Арбузова Н.В., Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Кузнецов О.Е., Носов Н.Ю., Соломка В.С. Оценка рекомбинантных белков *T. pallidum* Tp0163 и Tp0971 как антигенов для диагностики сифилиса методом иммуноферментного анализа. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):53–60. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16813

https://doi.org/10.25208/vdv16813

Assessment of *T. pallidum* recombinant proteins Tp0163 and Tp0971 as antigens for the diagnosis of syphilis by enzyme-linked immunosorbent assay

© Natalia V. Arbuzova*, Marina V. Shpilevaya, Georgii L. Katunin, Oleg E. Kuznetsov, Nikita Yu. Nosov, Victoria S. Solomka

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Background. With the deciphering of the *T. pallidum* genome and the application of bioinformatics and immunoproteomics, many recombinant *T. pallidum* proteins have emerged that have been evaluated for their diagnostic value, some of which are used as diagnostic antigens in commercial tests. In practice, however, there are often significant difficulties in diagnosing asymptomatic forms of syphilis, especially late forms, when the sensitivity of serologic methods may vary considerably. Therefore, the search for more sensitive and specific antigens for the serological diagnosis of syphilis continues.
Aims. To evaluate the potential of recombinant proteins *T. pallidum* Tp0163 and Tp0971 as candidate antigens for the determination of IgG in the sera of syphilis patients using enzyme immunoassay.
Methods. Recombinant *T. pallidum* proteins Tp0163 and Tp0971 were produced by Cusabio (China). Serum samples from patients with a confirmed diagnosis of primary, secondary, early latent and late latent syphilis, as well as serum samples from healthy individuals as controls, were used for the indirect enzyme-linked immunosorbent assay. To characterize the antibody concentration, a positivity coefficient was determined as the ratio of the optical density obtained for each sample to the critical optical density. The positivity coefficient was used to determine the difference between groups of syphilis patients and healthy individuals using the Mann-Whitney test for unpaired samples, as well as to assess the clinical informativeness of the laboratory test. The diagnostic efficiency of the enzyme immunoassay was assessed by calculating the indices in the groups of patients with established syphilis diagnosis and in the group of healthy individuals, in accordance with the standard for assessing the diagnostic informativeness of laboratory tests.
Results. The overall diagnostic efficiency of the study of recombinant proteins for the determination of IgG class antibodies by enzyme immunoassay is 65.4 and 66.7% for Tp0163 and Tp0971 respectively, demonstrating the specificity and positive predictive value of the study. The sensitivity of ELISA in relation to the study of forms of syphilis was not 68.8%.
Conclusions. In order to improve the treponema-specific diagnosis of syphilis, we believe it is important to continue working with these antigens to determine the effectiveness of ELISA to detect IgG, IgM or IgM/IgG antibodies with a large number of clinical serum samples from syphilis patients, patients with non-syphilitic pathology and healthy individuals.

Keywords: ***Treponema pallidum*; recombinant proteins; Tp0163; Tp0971; enzyme-linked immunosorbent assay**
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 study was carried out within the framework of the state task of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia No. 056-00003-24-02 for 2024.
For citation: Arbuzova NV, Shpilevaya MV, Katunin GL, Kuznetsov OE, Nosov NYu, Solomka VS. Assessment of *T. pallidum* recombinant proteins Tp0163 and Tp0971 as antigens for the diagnosis of syphilis by enzyme-linked immunosorbent assay. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):53–60. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16813

Обоснование

Серологические методы занимают ведущее положение в лабораторной диагностике сифилитической инфекции. В последние годы платформой выбора при выполнении ферментных иммуноанализов в лабораториях стали трепонемные тесты с использованием рекомбинантных иммунодоминантных антигенов *T. pallidum*, таких как Tp15 (Tp0171), Tp17 (Tp0435) и Tp47 (Tp0574) и TmpA (Tp44,5, Tp0768). Метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием рекомбинантных антигенов широко применяется в диагностике всех форм сифилиса в силу высокой чувствительности и специфичности, а также возможности выявления заболевания при отсутствии клинических проявлений, что актуально для скрытой формы сифилиса. Преимуществами метода являются также автоматизированное выполнение и объективная интерпретация результатов, а его ограничениями — невозможность дифференцировать различные формы заболевания и низкая информативность при оценке эффективности проводимого лечения [1]. Поиск дополнительных чувствительных и специфических антигенов может расширить возможности серологической диагностики сифилиса.

Возможность для широкомасштабного обнаружения таких антигенов открыла разработка методов функциональной геномики и протеомики и на их основе — технологии получения рекомбинантных белков. Детальное рассмотрение групп белков, проявляющих иммуногенные свойства в течение сифилитической инфекции, выполнено M.A. McGill и соавт. [2] и M.B. Brinkman и соавт. [3]. Опираясь на работы этих исследователей и собственные результаты биоинформатического анализа, в 2012 г. в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (ГНЦДК) была изучена перспектива диагностического использования ряда белков *T. pallidum*, иммуногенность которых в отношении человеческой сыворотки была подтверждена обеими протеомными платформами [4]. Было выбрано шесть протеинов, для которых в ГНЦДК *de novo* создали генетические экспрессионные системы. После очистки с помощью аффинной хроматографии полученные рекомбинантные белки были использованы в качестве антигенов для определения специфических IgG в сыворотке крови больных разными формами сифилиса методами ИФА и иммунофлуоресцентного анализа [5–9]. Полученные данные характеризовали новые антигены как перспективные для диагностики сифилитической инфекции.

Поиск антигенов *T. pallidum*, которые могли бы служить маркерами стадии сифилиса, или подходить для мониторинга ответа на лечение, или использоваться в качестве рекомбинантных вакцин, идет до сих пор [10–12].

В настоящей работе мы продолжили исследование кандидатных антигенов для диагностики сифилиса, отобранных в результате биоинформатического анализа двух протеомных платформ [4], и оценили перспективы применения рекомбинантных белков *T. pallidum* Tp0163 и Tp0971 как антигенов при исследовании сыворотки больных сифилисом методом ИФА.

Tp0163 (TroA) — периплазматический белок в составе АТФ-связывающего транспортного комплекса. В работе M.B. Brinkman и соавт. показано двукратное превышение фоновых значений при исследовании антител к данному антигену в сыворотке крови больных ранним скрытым сифилисом, тогда как при манифестных формах значительного превышения не описано [3]. При этом в скрининге M.A. McGill и соавт. были получены значения сероактивности 3+ для образцов сыворотки больных первичным, вторичным, ранним и поздним скрытым сифилисом [2].

Tp0971 — периплазматический липопротеин, который, как полагают, прикреплен к внутренней мембране *T. pallidum* [13, 14]. В работе M.B. Brinkman и соавт. показано 4-кратное превышение фоновых значений уровня антител к данному антигену в группе больных первичным сифилисом и 8-кратное в группе раннего скрытого сифилиса по сравнению с контрольными образцами здоровых индивидов [3]. В скрининге M.A. McGill и соавт. получены значения сероактивности 1+ для образцов сыворотки больных с поздним скрытым сифилисом и 2+ — с первичным, вторичным, ранним скрытым сифилисом [2].

В более поздних работах были показаны индукция выработки высоких уровней специфических антител IgG у кроликов в ответ на введение рекомбинантного Tp0971 [11], а также реактивность сыворотки пациентов с первичным сифилисом к рекомбинантному Tp0163 [12].

Цель исследования — оценка потенциала рекомбинантных белков *T. pallidum* Tp0163 и Tp0971 в качестве кандидатных антигенов для определения IgG в сыворотке больных первичным, ранним скрытым, поздним скрытым и вторичным сифилисом методом ИФА.

Методы

Дизайн исследования

Проведено пилотное, неконтролируемое, основанное на наблюдении исследование с контрольной группой образцов сыворотки крови здоровых доноров (n = 20) и 58 образцами сыворотки крови пациентов с подтвержденным диагнозом сифилиса следующих форм: первичный (n = 15), вторичный (n = 8), ранний скрытый (n = 16) и поздний скрытый (n = 19).

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты обоего пола от 18 лет с диагнозом первичного, вторичного, раннего скрытого и позднего скрытого сифилиса. Группа контроля состояла из практически здоровых лиц обоего пола от 18 лет.

Критерии исключения: беременность, сифилис других форм.

Условия проведения

Диагноз определялся врачом-дерматовенерологом ГНЦДК в соответствии с клиническими рекомендациями «Сифилис» (2020 г.) на основании данных анамнеза, клинических признаков и результатов серологических тестов. Взятие крови проводилось в клинической лаборатории ГНЦДК, серологические исследования (ИФА) — в этом же учреждении в отделе лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов.

Исследовали сыворотки крови, полученные от пациентов центрального региона Российской Федерации, обратившихся в ГНЦДК в период с сентября 2023 по май 2024 г.

Описание исследования

Использовался непрямой ИФА IgG. Рекомбинантные белки *T. pallidum* Tp0163 и Tp0971 произведены фирмой Cusabio (Китай).

Рекомбинантные антигены Tp0163 и Tp0971 по отдельности разводили в 0,05 М карбонат-бикарбонатном буфере (pH 9,6) до концентрации 1 мкг/мл и добавляли в 96-луночные микропланшеты (ServiceBio) по 100 мкл на лунку, после чего инкубировали в течение ночи при комнатной температуре. Микропланшеты 1 раз промывали фосфатно-солевым буферным раствором, содержащим 0,05% твина 20 (ФСРт), и блокировали раствором 3% сухого обезжиренного молока (с 5% сахарозы) в ФСРт по 150 мкл в лунку 1,5 ч при комнатной температуре.

После удаления блокирующего буфера и высушивания в планшеты вносили по 100 мкл исследуемых образцов сыворотки в разведении 1:100 (в ФСРт с 1% сухого обезжиренного молока) и инкубировали 30 мин при 37 °С. Планшеты трижды промывали ФСРт для удаления несвязавшихся антител. По 100 мкл HRP-конъюгированные козьи антитела против IgG человека (Merck Millipore) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 35 мин при 37 °С. Для обнаружения иммунокомплексов планшеты проявляли добавлением в каждую лунку 100 мкл субстрата тетраметилбензидин-H_2O_2 на 15–20 мин с инкубацией при 37 °С в темноте. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл 0,2 М серной кислоты.

Методы регистрации исходов

Оптическую плотность (ОП) продуктов иммуноферментной реакции в лунках планшета измеряли при 450 нм с использованием ИФА-анализатора Multiskan FC (Thermo Scientific, США). Для интерпретации результатов определяли пороговый уровень ОП ($ОП_{пор}$) как среднее значение ОП образцов сыворотки крови здоровых индивидов.

$ОП_{пор}$ использовали для определения коэффициента позитивности (КП):

$$КП = ОП_{образца} / ОП_{пор},$$

где $ОП_{образца}$ — ОП любого исследуемого образца сыворотки.

В дальнейшем «положительными» считали значения КП, превышающие 4, рекомендованное для нашей тест-системы.

Статистический анализ

Количественные характеристики КП проверяли на нормальность распределения по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Различия между группами оценивали по критерию Фишера для однофакторного дисперсионного анализа. При попарном сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента для независимых групп. Критерий уровня значимости соответствовал $p < 0,05$.

Образцы сыворотки крови пациентов с подтвержденным диагнозом «сифилис», классифицированные в ИФА как положительные, обозначали как истинно положительные (ИП); классифицированные в ИФА как отрицательные — как ложно отрицательные (ЛО); классифицированные в ИФА как положительные — как ложно положительные (ЛП); образцы сыворотки крови здоровых доноров, классифицированные в ИФА как отрицательные, классифицировали как истинно отрицательные (ИО).

Анализ диагностической ценности рекомбинантных антигенов Tp0163 и Tp0971 *T. pallidum* проводили в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» [15] с использованием КП исследованных сывороток.

Диагностические показатели вычисляли по следующим формулам:

$$Чувствительность = ИП / (ИП + ЛО) \times 100\%, \quad (1)$$

$$Специфичность = ИО / (ИО + ЛП) \times 100\%, \quad (2)$$

$$Положительная\ предсказательная\ ценность = ИП / (ИП + ЛП) \times 100\%, \quad (3)$$

$$Отрицательная\ предсказательная\ ценность = ИО / (ИО + ЛО) \times 100\%, \quad (4)$$

$$Диагностическая\ эффективность = (ИП + ИО) / (ИП + ЛО + ИО + ЛП) \times 100\%, \quad (5)$$

где ИП, ИО — соответственно истинно положительные и истинно отрицательные результаты; ЛО, ЛП — соответственно ложноотрицательные и ложноположительные результаты.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено независимым локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (протокол № 2 от 28 февраля 2023 г.). Биологический материал для исследования получен от пациентов в соответствии с письменным информированным добровольным согласием.

Результаты

Предварительный анализ возможности диагностического использования рекомбинантных белков Tp0163 и Tp0971 *T. pallidum* для определения антител класса IgG методом ИФА проводили с 58 образцами сывороток крови четырех групп больных следующими формами сифилиса: первичный сифилис ($n = 15$), вторичный сифилис ($n = 8$), ранний скрытый сифилис ($n = 16$) и поздний скрытый сифилис ($n = 19$). Контрольная группа состояла из 20 образцов сыворотки здоровых индивидов. Результаты ИФА с применением обоих антигенов представлены в табл. 1, а диагностические характеристики рекомбинантных антигенов Tp0163 и Tp0971 — в табл. 2.

Исследования показали, что результаты ИФА по определению антител класса IgG на основе Tp0163 и Tp0971 в целом соответствуют клиническому диагнозу. Для обоих антигенов характерна значительная вариабельность иммунного ответа во всех исследованных группах больных сифилисом (см. табл. 1). В каждой группе больных было получено некоторое количество ложноотрицательных результатов, в то время как в группе здоровых не отмечено ни одного ложноположительного результата.

Отличия значений КП между группами здоровых индивидов и больных вторичным сифилисом по отношению к обоим антигенам оказались статистически незначимы. При этом средние значения КП в группе больных вторичным сифилисом были достаточно высокими и превышали КП в группе здоровых индивидов в 19,90 и 11,41 раза по отношению к Tp0163 и Tp0971 соответственно. Кроме того, в этих группах фиксировалось минимальное во всей выборке количество ложно-

Таблица 1. Значения коэффициентов позитивности у здоровых лиц и в группах больных и уровень статистической значимости различий между группами по критерию Манна–Уитни
Table 1. Values of positivity coefficients in healthy individuals and in groups of patients and the level of statistical significance of differences between groups by the Mann–Whitney test

Группа индивидов	Диапазон значений	Среднее значение	*p*
	Tp0163		
Здоровые (*n* = 20)	0,5–1,7	0,90	
Первичный сифилис (*n* = 15)	0,6–19,2	5,15	$p_{1,2} < 0,05$
Вторичный сифилис (*n* = 8)	2,7–27,7	19,96	$p_{1,3} > 0,05$*
Ранний скрытый сифилис (*n* = 16)	0,8–32,0	10,17	$p_{1,4} < 0,05$
Поздний скрытый сифилис (*n* = 19)	1,2–12,5	4,34	$p_{1,5} < 0,05$
	Tp0971		
Здоровые (*n* = 20)	0,3–1,8	1,18	
Первичный сифилис (*n* = 15)	1,7–19,9	6,54	$p_{7,8} < 0,05$
Вторичный сифилис (*n* = 8)	4,5–15,9	11,41	$p_{7,9} > 0,05$*
Ранний скрытый сифилис (*n* = 16)	0,9–19,3	7,62	$p_{7,10} < 0,05$
Поздний скрытый сифилис (*n* = 19)	0,7–8,4	2,38	$p_{7,11} < 0,05$

Примечание. * — различия статистически незначимы.
Note. * — differences are statistically insignificant.

Таблица 2. Диагностические параметры рекомбинантных белков Tp0163 и Tp0971 как антигенов для определения антител класса IgG при сифилисе методом иммуноферментного анализа
Table 2. Diagnostic parameters of recombinant proteins Tr0163 and Tr0971 as antigens for syphilis diagnosis by the method of enzyme immunoassay

Диагностические характеристики	Tp0163	Tp0971
Общие (*n* = 58), %:		
Чувствительность	53,4	66,7
Специфичность	100,0	100,0
Положительная предсказательная ценность	100,0	100,0
Отрицательная предсказательная ценность	42,6	43,5
Диагностическая эффективность	65,4	66,7
Чувствительность (%) при определении:		
первичного сифилиса (*n* = 15)	40,0	66,7
вторичного сифилиса (*n* = 8)	87,5	100,0
раннего скрытого сифилиса (*n* = 16)	62,5	68,8
позднего скрытого сифилиса (*n* = 19)	31,6	15,8

Примечание. Параметры определялись в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008.
Note. Parameters were determined in accordance with GOST R 53022.3-2008.

отрицательных результатов — всего один с Tp0163. Тем не менее большой разброс значений при малой выборке нивелировал перечисленные отличия.

Для пациентов с диагнозами первичного, раннего скрытого и позднего скрытого сифилиса значения КП статистически значимо превышают таковые для контрольной группы. Диагностическая чувствительность определения IgG при этом для первичного, раннего скрытого и позднего скрытого сифилиса составляет соответственно 40; 62,5; 31,6% с Tp0163 и 66,7; 68,8; 15,8% с Tp0971.

Общая диагностическая эффективность исследованных рекомбинантных белков для определения антител класса IgG отличается невысокими значениями — 65,4 и 66,7% соответственно для Tp0163 и Tp0971, демонстрируя при этом высокую специфичность и по-

ложительную предсказательную ценность исследования (по 100%). Максимальную чувствительность оба антигена в нашем исследовании проявили в отношении вторичного сифилиса, но из-за малого размера выборки и значительного разброса значений КП результаты оказались статистически незначимыми. Чувствительность ИФА в отношении других форм сифилиса не превышает 68,8%.

Обсуждение

С выяснением генома *T. pallidum* и применением биоинформатического анализа многие рекомбинантные белки *T. pallidum*, такие как Tp15, Tp17, TmpA, Tp47, Tp0453, Tp0319, Tp1038, Tp0277, Tp0684, Tp0965, были оценены на предмет их диагностической ценности [5, 6, 8, 9, 12, 14]. Некоторые из них — Tp15, Tp17, TmpA, Tp47 — используются в качестве диагностических антигенов в коммерческих тестах. Однако до сих пор диагностика сифилиса основывается на комбинации нескольких анализов, и единого общепринятого серологического теста не существует. Поэтому поиск чувствительных и специфичных антигенов для серологической диагностики сифилиса остается актуальной задачей.

Белки Tp0163 и Tp0971 локализованы на цитоплазматической мембране *T. pallidum* со стороны периплазматического пространства и, как показано в работах по изучению протеома *T. pallidum* [2, 3], обладают высокой иммуногенностью. Они же были отобраны в качестве кандидатных антигенов для диагностики сифилиса в результате биоинформатического анализа двух протеомных платформ [4]. Перспективность исследования их диагностических свойств была подтверждена работами M.B. Brinkman и соавт. [3] и M.A. McGill и соавт. [2], а позже — исследованиями X. Zhang и соавт. [11] и A.M. Haynes и соавт. [12].

Наше исследование подтверждает иммуногенность рекомбинантных белков Tp0163 и Tp0971. Оба антигена индуцируют достоверно значимое повышение специфических антител IgG в сыворотке крови больных ранним скрытым сифилисом. Специфичность и положительная предсказательная ценность исследования с обоими антигенами составили 100%. Показано, что диагностическая эффективность ИФА при сифилисе варьируется в зависимости как от антигенов, используемых для обнаружения антител к *T. pallidum* [16], так и от стадии инфекции [17, 18]. Кроме того, ИФА на основе изолированных рекомбинантных антигенов менее чувствителен, чем при использовании антигенных наборов [19, 20]. Умеренная диагностическая эффективность, наблюдаемая в нашем эксперименте для Tp0163 и Tp0971 при определении антител класса IgG (65,4 и 66,7% соответственно для Tp0163 и Tp0971), предполагает, что каждый белок сам по себе может не быть эффективным кандидатом для диагностики, но мы считаем, что установленная в нашем эксперименте результативность тестирования может быть повышена за счет дополнительного определения антител класса IgM, или соотношения антител IgM/IgG , или включения исследуемых белков в состав наборов из нескольких антигенов *T. pallidum*.

Исследование предусматривает дальнейшее изучение диагностической ценности рекомбинантных белков Tp0163 и Tp0971 отдельно или в составе наборов с другими антигенами *T. pallidum* с большим количеством образцов сыворотки крови больных различными формами сифилиса, а также вероятностной дифференциации скрытых форм сифилиса с ложноположительными реакциями на сифилис. Кроме того, планируется изучение динамики профиля антител класса IgG или соотношения IgM/IgG в сыворотке крови больных сифилисом, в частности поздним скрытым, до и после специфической терапии с целью оценки возможности использования данных антигенов для разработки серологических критериев эффективности терапии.

Поиск антител *T. pallidum*, специфичных для определенных стадий сифилиса или характеризующихся альтернативным характером экспрессии при различных формах заболевания, в последние десятилетия активно развивается, что связано с расширением протеомных платформ [10–12] и возможностями получения рекомбинантных аналогов труднодоступных белков трепонемы. Полученные к настоящему времени результаты немногочисленны и противоречивы [16, 19, 21–25], в том числе в отношении, казалось бы, хорошо изученных антигенов Tp15 (Tp0171), Tp17 (Tp0435) и Tp47 (Tp0574) и TmpA (Tp44,5, Tp0768) [19, 22]. Результаты таких исследований носят предварительный характер и помогают увидеть перспективность дальнейшей работы с теми или иными антигенами, а также улучшить понимание развития иммунного ответа при сифилисе.

Заключение

Рекомбинантные белки *T. pallidum* Tp0163 и Tp0971 сохраняют перспективность в качестве новых антигенов для серологической диагностики сифилиса. Дальнейшие исследования должны охватить более широкий круг случаев сифилиса и определение потенциала Tp0163 и Tp0971 в сочетании с другими трепонемными антигенами как для диагностики сифилиса, так и для мониторинга эффективности специфического лечения.

Литература/References

1. Wong EH, Klausner JD, Caguin-Grygiel G, Madayag C, Barber KO, Qiu JS, et al. Evaluation of an IgM/IgG sensitive enzyme immunoassay and the utility of index values for the screening of syphilis infection in a high-risk population. Sex Transm Dis. 2011;38(6):528–532. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318205491a

2. McGill MA, Edmondson DG, Carroll JA, Cook RG, Orkiszewski RS, Norris SJ. Characterization and serologic analysis of the *Treponema pallidum* proteome. Infect Immun. 2010;78(6):2631–2643. doi: 10.1128/IAI.00173-10

3. Brinkman MB, McKevitt M, McLoughlin M, Perez C, Howell J, Weinstock GM, et al. Reactivity of antibodies from syphilis patients to a protein array representing the *Treponema pallidum* proteome. J Clin Microbiol. 2006;44(3):888–891. doi: 10.1128/JCM.44.3.888-891.2006

4. Хайруллин Р.Ф., Ротанов С.В., Фриго Н.В., Белоусова А.В. Биоинформатический анализ специфических антигенов *T. pallidum*. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;5:56–64. [Khairullin RF, Rotanov SV, Frigo NV, Belousova AV. Bioinformatic analysis of the specific antigens of *T. pallidum*. Journal of Dermatology and Venereology. 2012;5:56–64. (In Russ.)]

5. Рунина А.В., Хайруллин Р.Ф., Рог К.В., Семина В.И., Ротанов С.В. Новые рекомбинантные антигены *T. pallidum* Tp0453 и Tp0319 в диагностике сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;3:72–78. [Runina AV, Khairullin RF, Rog KV, Semina VI, Rotanov SV. New recombinant *T. pallidum* antigens Tp0453 and Tp0319 in the diagnostics of syphilis. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014;3:72–78. (In Russ.)]

6. Рунина А.В., Затевалов А.М., Катунин Г.Л., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Варьирование иммунного ответа на антигены Tp0277, Tp 0684, Tp 0965 и Tp 1038 *Treponema pallidum* при различных формах сифилиса. Российский иммунологический журнал. 2017;11(1):70–78. [Runina AV, Zatevalov AM, Katunin GL, Deryabin DG, Kubanov AA. Variation of immune response to Tp0277, Tp 0684, Tp 0965 and Tp 1038 *Treponema pallidum* antigens in different syphilis stages. Russian Journal of Immunology. 2017;1(1):70–78. (In Russ.)]

7. Runina AV, Katunin GL, Filippova MA, Zatevalov AM, Kubanov AA, Deryabin DG. 2018. Immunochip for syphilis serodiagnostics with the use of extended array of *Treponema pallidum* recombinant antigens. Bull Exp Biol Med. 2018;165(6):767–771. doi: 10.1007/s10517-018-4261-0

8. Рунина А.В., Рог К.В., Васильев М.М. TpF1 — новый потенциальный антиген для серодиагностики скрытых форм сифилитической инфекции. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;6:86–92. [Runina AV, Rog KV, Vasiliev MM. TpF1 — new potential antigen for serodiagnosis of latent forms of syphilis infection. Journal of Dermatology and Venereology. 2014;6:86–92. (In Russ.)]

9. Рунина А.В., Старовойтова А.С., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Рекомбинантный белок Tp0965 *Treponema pallidum* как перспективный антиген для совершенствования серологической диагностики сифилиса. Вестник РАМН. 2016;71(2):109–113. [Runina AV, Starovoitova AS, Deryabin DG, Kubanov AA. Evaluation of the recombinant protein Tp0965 of *Treponema pallidum* as candidate antigen for serological diagnosis of syphilis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(2):109–113. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn653

10. Campo JJ, Romeis ER, Oberai A, Pablo JV, Hung C, Teng AA, et al. A novel pan-proteome array for high-throughput profiling of the humoral response to *Treponema pallidum* subsp. iScience. 2024;27(9):110618. doi: 10.1016/j.isci.2024.110618

11. Zhang X, Duan J, Wang Y, Xie B, Zhou J, Zhao S, et al. Insight into the invasion process and immune-protective evaluation of Tp0971, a membrane lipoprotein from *Treponema pallidum*. Microbiol Spectr. 2023;11(6):e0004723. doi: 10.1128/spectrum.00047-23

12. Haynes AM, Konda KA, Romeis E, Siebert J, Vargas SK, Diaz MR, et al. Evaluation of a minimal array of *Treponema pallidum* antigens as biomarkers for syphilis diagnosis, infection staging, and response to treatment. Microbiol Spectr. 2024;12(1):e0346623. doi: 10.1128/spectrum.03466-23

13. Deka RK, Brautigam CA, Tomson FL, Lumpkins SB, Tomchick DR, Machius M, et al. Crystal structure of the Tp34 (Tp0971) lipoprotein of *Treponema pallidum*: implications of its metal-bound state and affinityfor human lactoferrin. J Biol Chem. 2007;282(8):5944–5958. doi: 10.1074/jbc.M610215200

14. Brautigam CA, Deka RK, Ouyang Z, Machius M, Knutsen G, Tomchick DR, et al. Biophysical and bioinformatic analyses implicate the *Treponema pallidum* Tp34 lipoprotein (Tp0971) in transition metal homeostasis. J Bacteriol. 2012;194(24):6771–6781. doi: 10.1128/JB.01494-12

15. ГОСТ Р 53022.3-2008. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. URL: https://docs.cntd.ru/document/1200072565

16. Liu W, Deng M, Zhang X, Yin W, Zhao T, Zeng T, et al. Performance of novel infection phase-dependent antigens in syphilis serodiagnosis and treatment efficacy determination. Clin Chim Acta. 2019;488:13–19. doi: 10.1016/j.cca.2018.10.017

17. Ijsselmuiden OE, Beelaert G, Schouls LM, Tank B, Stolz E, van der Groen G. Line immunoassay and enzyme-linked line immunofiltration assay for simultaneous detection of antibody to two treponemal antigens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8(8):716–721. doi: 10.1007/BF01963758

18. Xu M, Xie Y, Jiang C, Xiao Y, Kuang X, Zhao F, et al. A novel ELISA using a recombinant outer membrane protein, rTp0663, as the antigen for serological diagnosis of syphilis. Int J Infect Dis. 2016;43:51–57. doi: 10.1016/j.ijid.2015.12.013

19. Sun AH, Mao YF, Hu Y, Sun Q, Yan J. Sensitive and specific ELISA coated by TpN15–TpN17–TpN47 fusion protein for detection of antibodies to *Treponema pallidum*. Clin Chem Lab Med. 2009;47(3):321–326. doi: 10.1515/CCLM.2009.071

20. Smith BC, Simpson Y, Morshed MG, Cowen LLE, Hof R, Wetherell C, et al. New proteins for a new perspective on syphilis diagnosis. J Clin Microbiol. 2013;51(1):105–111. doi: 10.1128/JCM.01390-12

21. Silva AO, de Oliveira UD, Vasconcelos LCM, Foti L, Leony LM, Daltro RT, et al. Performance of *Treponema pallidum* recombinant proteins in the serological diagnosis of syphilis. PLoS One. 2020;15(6):e0234043. doi: 10.1371/journal.pone.0234043

22. Silva AO, Lima AA, Vasconcelos LCM, Almeida RA, Freitas NEM, Oliva TA, et al. Evaluating the diagnostic accuracy of TpN17 and TmpA recombinant proteins in syphilis detection: a phase II study. Front Microbiol. 2024;15:1348437. doi: 10.3389/fmicb.2024.1348437

23. Chen D, He SWY, Fu Y, Zhao F, Zhou X, Yin H, et al. Assessment of recombinant antigens Tp0100 and Tp1016 of *Treponema pallidum* for serological diagnosis of syphilis. J Clin Lab Anal. 2022;36(9):e24635. doi: 10.1002/jcla.24635

24. de Sá Queiroz JHF, Barbosa DSM, Miranda LGO, de Oliveira NR, Dellagostin OA, Marchioro SB, et al. Tp0684, Tp0750, and Tp0792 Recombinant proteins as antigens for the serodiagnosis of syphilis. Indian J Microbiol. 2022;62(3):419–427. doi: 10.1007/s12088-022-01017-w

25. Pastuszczak M, Kotnis-Gaska A, Jakubowicz B, Wojas-Pelc A. *Treponema pallidum*-specific immune responses and autoimmunity in patients who remain serofast after treatment of syphilis. Postepy Dermatol. Alergol. 2019;36(5):620–625. doi: 10.5114/ada.2018.77497

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Н.В. Арбузова, М.В. Шпилевая; сбор и обработка материала — Г.Л. Катунин, О.Е. Кузнецов; написание текста — М.В. Шпилевая; редактирование — Н.Ю. Носов, В.С. Соломка.

Authors' participation: all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Natalia V. Arbuzova, Marina V. Shpilevaya; collection and processing of material — Georgii L. Katunin, Oleg E. Kuznetsov; text writing — Marina V. Shpilevaya; editing — Nikita Yu. Nosov, Victoria S. Solomka.

Информация об авторах

***Арбузова Наталья Владимировна** — химик; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: https://orcid.org/0009-0009-9343-7191; e-mail: arbuzova@cnikvi.ru
Шпилевая Марина Валентиновна — к.б.н., старший научный сотрудник; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9957-4009; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru
Катунин Георгий Леонидович — к.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0599-6305; eLibrary SPIN: 1598-8595; e-mail: g.katunin@rambler.ru
Кузнецов Олег Евгеньевич — к.м.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7571-7108; eLibrary SPIN: 8600-3098; e-mail: k-o-e@mail.ru
Носов Никита Юрьевич — к.б.н., ведущий научный сотрудник; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3967-8359; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nnosov@cnikvi.ru
Соломка Виктория Сергеевна — д.б.н.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6841-8599; eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cnikvi.ru

Information about the authors

***Natalia V. Arbuzova** — Chemist; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0009-0009-9343-7191; e-mail: arbuzova@cnikvi.ru
Marina V. Shpilevaya — Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9957-4009; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru
Georgii L. Katunin — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0599-6305; eLibrary SPIN: 1598-8595; e-mail: g.katunin@rambler.ru
Oleg E. Kuznetsov — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7571-7108; eLibrary SPIN: 8600-3098; e-mail: k-o-e@mail.ru
Nikita Yu. Nosov — Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3967-8359; eLibrary SPIN: 8806-8539; e-mail: nnosov@cnikvi.ru
Victoria S. Solomka — Dr. Sci. (Biology); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6841-8599; eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 01.08.2024
Принята к публикации: 20.11.2024
Опубликована онлайн: 25.11.2024

Submitted: 01.08.2024
Accepted: 20.11.2024
Published online: 25.11.2024

https://doi.org/10.25208/vdv16761

Оценка состава микробиоты кожи лица у пациентов с себорейным дерматитом и метаболическим синдромом

© Молодых К.Ю.*, Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Краева Л.А.

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

Обоснование. В настоящее время внимание дерматологов нередко направлено на изучение изменений бактериальной колонизации кожи как одного из важных звеньев патогенеза кожных заболеваний, в том числе псориаза, атопического дерматита, акне, а также себорейного дерматита. За последние годы появились данные, указывающие на непосредственную связь изменений в составе микробиоты кожи и ожирения, а также сопутствующих ему заболеваний, в первую очередь сахарного диабета 2 типа.
Цель исследования. Дать клинико-микробиологическую характеристику себорейного дерматита лица у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа и у лиц без сопутствующей патологии.
Методы. В исследование включено 90 пациентов с себорейным дерматитом, распределенных на три группы (1 — с себорейным дерматитом; 2 — с себорейным дерматитом и метаболическим синдромом; 3 — с себорейным дерматитом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом). Степень тяжести себорейного дерматита определялась площадью поражения и индексом тяжести себорейного дерматита (SEDASI). Метаболический синдром диагностировали на основе критериев NCEP ATP III. Диагноз «сахарный диабет» устанавливали согласно диагностическим критериям сахарного диабета и других нарушений гликемии (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 1999–2013). Для изучения микробиома кожи использовали классические бактериологические методы и масс-спектрометрический метод (MALDI-TOF MS).
Результаты. В исследовании выявлена связь между наличием некоторых микроорганизмов в кожном микробиоме и себорейным дерматитом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.
У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением себорейного дерматита наблюдалось увеличение выделенных с поверхности кожи видов бактерий и их количества в единице объема исследуемого материала. Установлено, что колонизация микроорганизмов на коже лица значительно выше у пациентов групп 2 и 3 по сравнению с пациентами группы 1. Среди выделенных представителей рода *Staphylococcus* у пациентов групп 2 и 3 преобладал наиболее патогенный вид *S. aureus*.
Заключение. Тяжесть течения и распространенные высыпания на коже лица у пациентов с себорейным дерматитом, метаболическим синдромом и с себорейным дерматитом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа взаимосвязаны с нарушениями микробиоты кожи лица. Рост микроорганизмов у пациентов с себорейным дерматитом и нарушением углеводного обмена ассоциирован с тяжелым течением себорейного дерматита лица и играет значимую роль в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: **себорейный дерматит; метаболический синдром; микробиота кожи**

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

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

Для цитирования: Молодых К.Ю., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Краева Л.А. Оценка состава микробиоты кожи лица у пациентов с себорейным дерматитом и метаболическим синдромом. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):61–69. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16761

https://doi.org/10.25208/vdv16761

The assessment of the facial skin microbiota in patients with seborrheic dermatitis and metabolic syndrome

© Kristina Yu. Molodykh*, Elena R. Araviiskaia, Evgeny V. Sokolovskiy, Lyudmila A. Kraeva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Background. Currently, the attention of dermatologists is often directed to the study of changes in bacterial colonization of the skin, as one of the important links in the pathogenesis of skin diseases, including psoriasis, atopic dermatitis, acne, and seborrheic dermatitis. In recent years, data have emerged indicating a direct link between changes in the composition of the skin microbiota and obesity, as well as related diseases, primarily type 2 diabetes mellitus.
The aims. To give a clinical and microbiological characteristic of seborrheic dermatitis of the face in persons with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus and in persons without concomitant pathology.
Methods. The study included 90 patients with seborrheic dermatitis, divided into 3 groups (1 — patients with seborrheic dermatitis; 2 — patients with seborrheic dermatitis and metabolic syndrome; 3 — patients with seborrheic dermatitis, metabolic syndrome and diabetes mellitus). The severity of the disease was determined by SEDASI score (Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index). Metabolic syndrome was diagnosed based on the criteria of NCEP ATP III. The diagnosis of diabetes mellitus was established according to the diagnostic criteria of diabetes mellitus and other glycemic disorders (World Health Organization, 1999–2013). Classical bacteriological methods and mass spectrometric method (MALDI-TOF MS) were used to study the skin microbiome.
Results. Our study revealed an association between the presence of certain microorganisms in the skin microbiome and seborrheic dermatitis, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. In patients with moderate to severe seborrheic dermatitis, an increase in bacterial species isolated from the skin surface and their number in the unit volume of the investigated material. It was found that the colonization of microorganisms on the facial skin was significantly higher in patients of groups 2 and 3 compared to group 1. Among the isolated representatives of the genus *Staphylococcus*, the most pathogenic species of *S. aureus* prevailed in patients of groups 2 and 3.
Conclusion. The severity of the course and widespread lesions on the facial skin in patients with seborrheic dermatitis, metabolic syndrome and with seborrheic dermatitis, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus are interrelated with disorders of facial skin microbiota. The growth of microorganisms in patients with seborrheic dermatitis and carbohydrate metabolism disorder is associated with severe course of facial seborrheic dermatitis and plays a significant role in the pathogenesis of the disease.

Keywords: **seborrheic dermatitis; metabolic syndrome; skin microbiota**

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

Funding source: the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

For citation: Molodykh KYu, Araviiskaia ER, Sokolovskiy EV, Kraeva LA. The assessment of the facial skin microbiota in patients with seborrheic dermatitis and metabolic syndrome. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):61–69. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16761

Обоснование

Себорейный дерматит — хронический воспалительный дерматоз, возникающий в результате активизации сапрофитной флоры [1]. По данным различных авторов, распространенность себорейного дерматита в мире среди взрослого населения составляет 1–3%. Принято считать, что главенствующую роль в этиологии этого заболевания занимают липофильные дрожжевые грибы рода *Malassezia*. В настоящее время род *Malassezia* включает 18 видов, 10 из которых обнаруживают у человека: *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. obtusa*, *M. sloofiae*, *M. furfur*, *M. arunalokei*, *M. yamatoensis*, причем *M. globosa*, *M. restricta*, *M. furfur* и *M. sympodialis* встречаются наиболее часто у пациентов с себорейным дерматитом [2]. Рядом авторов накоплены данные о том, что на коже волосистой части головы преобладает *M. restricta* (84%), на коже туловища — *M. globosa* (51,79%) [3]. Известно, что изменение химического состава кожного сала (снижение соотношения сквален/триглицериды) способствует гиперколонизации кожи дрожжевыми грибами с развитием воспалительной реакции [4].

В настоящее время установлено, что наиболее важными факторами развития себорейного дерматита являются генетическая предрасположенность, иммунодефицитные состояния, беременность, стресс, прием системных кортикостероидов или гормональных контрацептивов системного действия, хронические инфекции, болезнь Паркинсона, болезнь Иценко–Кушинга и др. Вместе с тем эндокринные нарушения и гиперсекреция кожного сала также могут быть причиной активации условно-патогенного гриба.

Метаболический синдром представляет собой клинико-лабораторную совокупность признаков, объединяющих абдоминальное ожирение, увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемию, а также нарушения липидного и углеводного обменов. В настоящее время считается, что основной причиной развития метаболического синдрома является инсулинорезистентность. О наличии связи между метаболическим синдромом и хроническими воспалительными заболеваниями кожи свидетельствуют признаки оксидативного стресса и выявление маркеров воспаления [5].

В последнее время все большее внимание уделяется патогенетической роли микробиоты кожи при метаболическом синдроме. Болезни обмена веществ также характеризуются развитием латентного воспаления, в формировании которого большую роль играет адаптивная иммунная система [5]. Так, на фоне возникающего дисбиоза кожи представители кожной микробиоты могут проявлять факторы патогенности, что способствует хроническому течению патологических процессов, в частности себорейного дерматита.

В последние десятилетия появление новых методов идентификации микроорганизмов позволяет проводить исследования, цель которых — выявление закономерностей в распределении видов *Malassezia* spp. Это, в свою очередь, способствует более детальному изучению влияния различных микроорганизмов на течение и степень тяжести различных дерматозов, в том числе себорейного дерматита. Было установлено, что представители родов *Micrococcus*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* при воспалительном типе себорейного дерматита активно продуцируют гистидин-декарбоксилазу и увеличивают пул свободного гистамина, которые при взаимодействии с гистаминовыми H_1- и H_2-рецепторами в коже вызывают отек, эритему, зуд и повышают секрецию сальных желез. Было показано, что при себорейном дерматите волосистой части головы лидирующее место среди выделенной микрофлоры занимают *S. capitis* (85,7%) и *Micrococcus* spp. (42,8%) [6].

Вместе с тем мало сведений о преобладании того или иного вида *Malassezia* spp. на коже лица и нет данных о взаимосвязи других микроорганизмов с *Malassezia* spp. в этой локализации с развитием воспалительного процесса себорейного дерматита на лице у пациентов с нарушением углеводного обмена.

Цель исследования — дать клинико-микробиологическую характеристику себорейного дерматита лица у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа и у лиц без сопутствующей патологии.

Методы

Дизайн исследования

Было проведено открытое сравнительное контролируемое исследование среди 90 пациентов в возрасте от 32 до 67 лет с себорейным дерматитом лица, с себорейным дерматитом лица и метаболическим синдромом, с себорейным дерматитом лица, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с себорейным дерматитом лица, с себорейным дерматитом лица и метаболическим синдромом, с себорейным дерматитом лица, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа в возрасте 18–70 лет, которые не получали никакого местного и системного лечения антибактериальными и противогрибковыми препаратами или фототерапии в течение предыдущих двух месяцев для лечения себорейного дерматита.

Критерии невключения: беременность, инфицированность ВИЧ-инфекцией, а также получение пациентами психотропных препаратов и наличие сопутствующих психоневрологических заболеваний.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», лабораторное сопровождение — Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в период с сентября 2022 по май 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Под нашим наблюдением находились пациенты с себорейным дерматитом с вовлечением кожи лица. Себорейный дерматит диагностировали на основании типичных клинических проявлений: мелкие воспалительные шелушащиеся фолликулярные папулы и эритематозно-сквамозные высыпания в себорейных зонах. Тяжесть заболевания оценивали с помощью площади и индекса тяжести себорейного дерматита SEDASI (Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index), основанного на оценке четырех участков лица, каждый из которых составляет 25% общей площади лицевой поверхности: нос (включая носогубные

складки); лоб (включая область бровей и верхние веки); левая и правая щека (включая нижнее веко, ухо и подбородок). Для каждой области лица учитывалось по четыре характеристики (каждая из них оценивалась в баллах): 1) распространенность поражения; 2) наличие очагов высыпаний; 3) наличие инфильтрации, 4) степень эритемы, степень шелушения. Согласно подсчету, количество баллов 1–14 соответствовало легкой степени тяжести заболевания; 15–29 — средней; 30–44 — тяжелой; свыше 45 баллов — очень тяжелой степени [7].

Метаболический синдром диагностировали на основании критериев третьего отчета Группы экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III), разработанных в 2001 г. [8]. Указанные критерии включали: абдоминальное ожирение (окружность талии больше 102 см у мужчин и больше 88 см у женщин); гипертриглицеридемию (триглицериды ≥ 150 мг/дл); низкий уровень липопротеинов высокой плотности (< 40 мг/дл для у мужчин и < 50 мг/дл для у женщин); гипертензию (артериальное давление ≥ 130/85 мм рт. ст.); гипергликемию (уровень глюкозы в крови натощак ≥ 110 мг/дл). Индекс массы тела (ИМТ) подсчитывался согласно соответствию между массой тела и ростом (ИМТ = m / h^2).

Диагноз сахарного диабета устанавливали согласно диагностическим критериям сахарного диабета и других нарушений гликемии (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 1999–2013) [9]. Критерии включали симптомы сахарного диабета: полиурию/ноктурию, энурез, полидипсию, потерю массы тела, сухость слизистых и кожи, полифагию, а также уровень глюкозы в плазме ≥ 11 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 7,0 ммоль/л, уровень двухчасовой постпрандиальной глюкозы в крови (оценивается через 2 ч после приема пищи) ≥ 11 ммоль/л, гликированный гемоглобин > 6,5%.

Для микробиологических исследований взятие материала проводилось из различных анатомических зон лица (лоб, нос, носогубный треугольник, щечная область, ушная область) путем соскоба чешуек тупым концом стерильного скальпеля с последующим нанесением полученного материала на стерильное предметное стекло [2].

Посев материала осуществляли на ряд плотных и жидких питательных сред: колумбийский, желточно-солевой агар, среду Эндо, Сабуро, тиогликолевую среду и мясопептонный бульон. Для выделения грибов рода *Malassezia* дополнительно использовали модифицированную плотную среду Леминга–Нотмана. Посевы проводили по методу Голда, засеянные среды инкубировали в термостате при +36 °С в течение 24–48 ч, а далее — до 5 суток при комнатной температуре, просматривая посевы каждые 24 ч на наличие роста. Рост появлялся на 2–4-е сутки. После этого подсчитывали число выросших колоний из засеянного материала. Количество микроорганизмов выражали в колониеобразующих единицах в 1 г (КОЕ/г) согласно международным стандартам. После получения «чистой» культуры дальнейшую идентификацию характерных изолятов до вида проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием спектрометра Microflex LRF и программного обеспечения Biotyper RTC. Значения Score ≥ 2,0 использовали в качестве критерия надежной видовой идентификации [2].

Этическая экспертиза

Работа одобрена локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Статистический анализ

Описательная статистика по качественным данным приведена в виде *n* (%), по количественным — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения *M* (*SD*) в случае нормального распределения и в виде медианы и межквартильного размаха *Me* (Q_1–Q_3) в случае негауссовского распределения. Если в одной из групп распределение не было гауссовским, то для всех групп единообразно использовано представление *Me* (Q_1–Q_3). Нормальность распределений проверялась критерием Шапиро–Уилка. Статистическая проверка гипотез для качественных значений проводилась при помощи точного критерия Фишера. Для количественных значений при сравнении разных групп применялся критерий Стьюдента. Если хотя бы одна величина была негауссовской, использовался критерий Манна–Уитни. При проверке гипотез достаточным условием отклонения нулевой гипотезы являлось *p*-значение, меньшее 0,05, с учетом поправки на множественные сравнения по методу Холма–Бонферрони.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Группу исследования составили 90 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет. Всех участников исследования разделили на три группы: в группу 1 включили пациентов с себорейным дерматитом без признаков метаболического синдрома (*n* = 24; 14 мужчин, 10 женщин) в возрасте 39,9 (10,8) года; в группу 2 — пациентов с себорейным дерматитом и метаболическим синдромом (*n* = 33; 23 мужчины, 10 женщин) в возрасте 41,7 (10,2) года; в группу 3 — с себорейным дерматитом, проявлениями метаболического синдрома и сахарным диабетом 2 типа (*n* = 33; 19 мужчин, 14 женщин) в возрасте 50,7 (9,3) года. Среднее значение индекса SEDASI составило у пациентов группы 1 — 6,82 ± 2,53; группы 2 — 16,81 ± 2,72; группы 3 — 36,63 ± 10,58.

Основные результаты исследования

У пациентов группы 1 на коже лица, преимущественно в области надбровий и переносицы, обнаруживались эритематозно-сквамозные элементы, инфильтрация, а также незначительное мелкопластинчатое шелушение в области кожи бровей. У пациентов группы 2 кожный процесс характеризовался жирным типом себорейного дерматита: обнаруживались эритематозно-сквамозные очаги ярко-розового цвета, покрытые крупными жирными чешуйками. У пациентов группы 3 на коже лица наблюдались обширные эритематозно-сквамозные очаги, шелушащиеся фолликулярные папулы, фолликулярные пустулы и бляшки ярко-красного

цвета, покрытые чешуйко-корками, и кожный процесс характеризовался воспалительным типом.

Микробиологическое исследование продемонстрировало наличие *Malassezia* spp. у пациентов всех трех групп.

Таксономическое распределение *Malassezia* на видовом уровне позволило идентифицировать *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis* и *M. furfur*, являющиеся наиболее распространенными видами (рис. 1–4). У каждого отдельно взятого пациента с себорейным дерматитом лица обнаруживалось более одного вида дрожжеподобных грибов *Malassezia*. Среди видов *Malassezia*, культивируемых из чешуек кожи лица, *M. globosa* была идентифицирована как наиболее часто встречающаяся в группах 2 и 3, тогда как в группе 1 преобладала *M. furfur*. *M. globosa* в группе 1 на коже лица наблюдалась в 12 (50,0%) случаях, что значимо реже, чем в группе 2 (29 (87,9%); $p = 0,014$) и группе 3 (32 (97,0%); $p < 0,001$). Различий в частоте других видов *Malassezia* spp. на коже лица, а также различий по *M. globosa* между группами 2 и 3 выявлено не было (табл. 1).

У больных тяжелым себорейным дерматитом по сравнению с легким значительно чаще обнаруживалась обсемененность *M. sympodialis*. При тяжелом себорейном дерматите лица *M. sympodialis* была выявлена у 25 (75,8%) больных, тогда как при легком себорейном дерматите — у 11 (45,8%) больных ($p < 0,05$).

При анализе результатов микробиологического исследования материала нами отмечено увеличение обсемененности пораженных участков другими микроорганизмами. Была установлена превалирующая колонизация *S. aureus*. При анализе всего спектра микроорганизмов, помимо *S. aureus*, определялись *S. hominis*, *S. epidermidis*, а также *Streptococcus salivarius*, *S. sanguinis*, *Neisseria mucosa*, *N. subflava*, *Corynebacterium striatum*, *Escherichia coli*. Отмечались значимые различия состава микроорганизмов у пациентов исследуе-

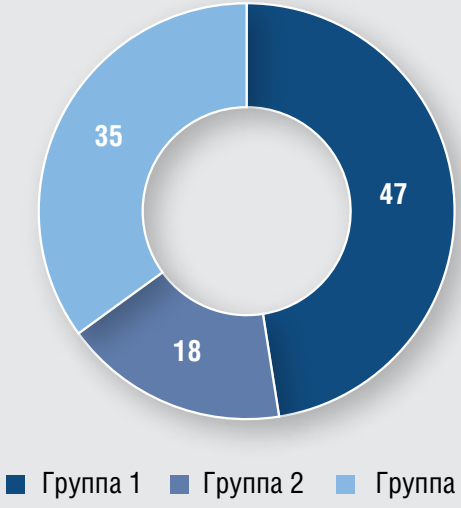

Рис. 1. Частота встречаемости *M. furfur* на коже лица групп 1–3, %
Fig. 1. Frequency of occurrence of *M. furfur* on the skin of the face groups 1–3, %

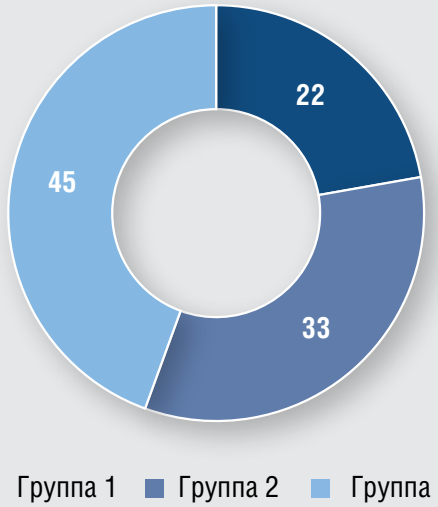

Рис. 2. Частота встречаемости *M. restricta* на коже лица групп 1–3, %
Fig. 2. Frequency of occurrence of *M. restricta* on the skin of the face groups 1–3, %

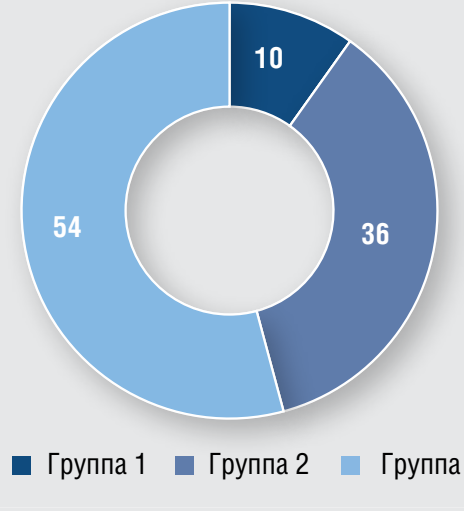

Рис. 3. Частота встречаемости *M. globosa* на коже лица групп 1–3, %
Fig. 3. Frequency of occurrence of *M. globosa* on the skin of the face groups 1–3, %

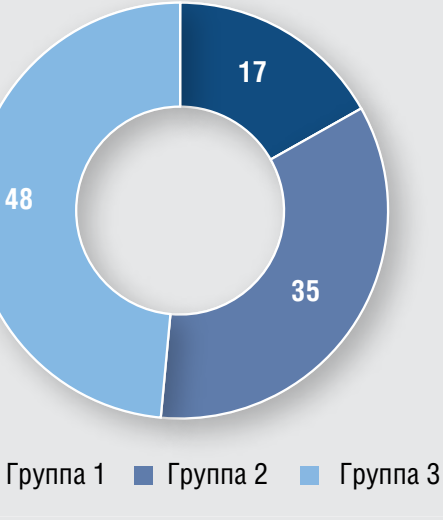

Рис. 4. Частота встречаемости *M. sympodialis* на коже лица групп 1–3, %
Fig. 4. Frequency of occurrence of *M. sympodialis* on the skin of the face groups 1–3, %

Таблица 1. Частота встречаемости видов *Malassezia* spp. на коже лица по группам
Table 1. Frequency of occurrence of *Malassezia* spp. species on the skin of the face by groups

Вид	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p*-значение
Malassezia sympodialis	11 (45,8%)	26 (78,8%)	25 (75,8%)	$p_{12} = 0,07$ $p_{13} = 0,15$ $p_{23} = 1,00$
Malassezia globosa	12 (50,0%)	29 (87,9%)	32 (97,0%)	$p_{12} = 0,014$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} = 1,00$
Malassezia restricta	16 (66,7%)	22 (66,7%)	24 (72,7%)	$p_{12} = 1,00$ $p_{13} = 1,00$ $p_{23} = 1,00$
Malassezia furfur	19 (79,2%)	22 (66,7%)	28 (84,8%)	$p_{12} = 1,00$ $p_{13} = 1,00$ $p_{23} = 0,82$

мых групп. У пациентов с тяжелым течением заболевания и выраженной клинической картиной заболевания фиксировалось увеличение видового разнообразия микроорганизмов на коже лица по сравнению с пациентами группы 1. В группе 1 насчитывалось 4 (4–5) вида, в группах 2 и 3 — 7 (6–7) видов (p_{12} и $p_{13} < 0,001$).

Наибольшее количество видов выделенных микроорганизмов отмечалось у пациентов с нарушением углеводного обмена (группы 2 и 3) и наблюдалось у бактерий родов *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Из полученных нами данных (табл. 2) видно, что колонизация микроорганизмов на коже лица значимо нарастала у па-

Таблица 2. Частота встречаемости микроорганизмов на коже лица по исследуемым группам
Table 2. Frequency of occurrence of microorganisms on the skin of the face according to the study groups

Вид	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p*-значение
Staphylococcus aureus	3 (9,7%)	5 (13,9%)	33 (92,3%)	$p_{12} = 0,02$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$
Staphylococcus hominis	8 (22,2%)	26 (77,8%)	12 (38,7%)	$p_{12} = 0,01$ $p_{13} = 1,00$ $p_{23} = 0,01$
Staphylococcus epidermidis	21 (63,4%)	30 (83,3%)	25 (80,6%)	$p_{12} = 1,00$ $p_{13} = 1,00$ $p_{23} = 1,00$
Streptococcus salivarius	10 (43,5%)	18 (50,0%)	15 (48,4%)	$p_{12} = 1,00$ $p_{13} = 1,00$ $p_{23} = 1,00$
Streptococcus sanguinis	6 (26,1%)	24 (65,0%)	24 (77,4%)	$p_{12} = 0,003$ $p_{13} = 0,002$ $p_{23} = 1,00$
Neisseria mucosa	3 (13,0%)	20 (87,0%)	27 (87,1%)	$p_{12} = 0,002$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} = 0,14$
Neisseria subflava	4 (17,4%)	26 (72,2%)	29 (93,5%)	$p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} = 0,15$
Corynebacterium striatum	8 (34,8%)	25 (69,4%)	29 (93,5%)	$p_{12} = 0,10$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} = 0,08$
Escherichia coli	2 (8,7%)	23 (63,9%)	21 (67,7%)	$p_{12} < 0,001$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23} = 1,0$

циентов групп 2 и 3 по сравнению с группой 1. Среди выделенных представителей рода *Staphylococcus* у пациентов групп 2 и 3 преобладал наиболее патогенный вид *S. aureus*. У больных группы 3 *S. aureus* встречался в 92,3% случаев, в то время как в группе 2 — в 13,9%, а в группе 1 — в 9,7% случаев. Были обнаружены статистически значимые различия между пациентами групп 1 и 2 (p_{12} = 0,023). При сравнительном анализе всех трех групп статистических различий в частоте *Staphylococcus epidermidis* получено не было (p = 1,00). У пациентов групп 1 и 2, 1 и 3 значимо отличалось количество *Streptococcus sanguinis* — соответственно 6 (26,1%), 24 (65,0%), 24 (77,4%); p_{12} = 0,003; p_{13} = 0,002.

Нежелательные явления

В настоящем исследовании нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Обсуждение

В последние десятилетия изучение микробиоты кожи человека становится областью активных исследований в дерматологии. В норме микробиота кожи способствует поддержанию барьерной функции и обеспечению гомеостаза. Важную роль отводят защите от патогенных микроорганизмов путем выработки антимикробных пептидов бактериями-комменсалами или дрожжевыми грибами рода *Malassezia* [10]. Вместе с тем секреция протеаз микроорганизмами оказывает влияние на процесс шелушения и обновления рогового слоя, а выработка кожного сала и свободных жирных кислот участвуют в регуляции pH. Однако активная секреция липаз *Malassezia* spp. может вести к разрушению гидролипидной мантии на поверхности кожи, приводя к выраженной воспалительной реакции на коже пациентов с себорейным дерматитом. При этом установлено, что липиды, выделяемые сальными железами, могут служить источником питания для роста ряда микроорганизмов [11]. Взаимодействие *Malassezia* spp. с иммунной системой ведет к возникновению каскада иммунологических реакций. Было показано, что у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом высокое значение pH поверхности кожи и высокая концентрация глюкозы в эпидермисе создают оптимальную среду для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. Данные нарушения могут способствовать дисбиозу кожи и развитию воспаления [12]. Кроме того, установлено, что при себорейном дерматите отмечают увеличение количества NK^{1+}-, CD^{16+}-лимфоцитов, повышение активности комплемента и увеличение числа активированных (HLA-DR4-positive) лимфоцитов. В периферической крови выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α [13]. Так, при тяжелом течении себорейного дерматита отмечается высокая частота обсемененности пораженных участков *S. aureus*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *Micrococcus* spp., *Acinetobacter* spp. [14]. В исследовании кожных чешуек с волосистой части головы у здоровых лиц и пациентов с себорейным дерматитом наблюдали преобладание ассоциаций аскомицетовых и базидиомицетовых грибов, при этом соотношение их численности и количество выделенных видов различались у двух категорий обследованных лиц. У больных с себорейным дерматитом находили большое количество базидиомицетов, представленных преимущественно *Filobasidium floriforme* и *Malassezia* spp., а у здоровых лиц часто выявляли *Cryptococcus* spp. [15]. Вместе с тем уменьшение выработки кожного сала может приводить к снижению синтеза питательных веществ для симбиоза бактерий между собой и способствовать колонизации условно-патогенными и патогенными видами. В нескольких исследованиях сообщалось о сокращении доминирующего рода *Cutibacterium* и увеличении численности *Corynebacterium* на различных участках кожи у взрослых пациентов [16].

В ходе нашего исследования было показано, что при среднетяжелом и тяжелом течении себорейного дерматита лица у пациентов с нарушением углеводного обмена отмечалось увеличение выделяемых видов микроорганизмов при исследовании микробиоты кожи. Получены результаты, подтверждающие наличие различий в микробном составе между пациентами с себорейным дерматитом, себорейным дерматитом и метаболическим синдромом, себорейным дерматитом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Результаты проведенных исследований помогли выявить у больных себорейным дерматитом изменения как в количественном, так и качественном составе кожной микробиоты. Наблюдалась тенденция к более высокой распространенности представителей родов *Staphylococcus* и *Streptococcus*. В зоне себорейных поражений у пациентов групп 2 и 3 неизменно возрастала численность бактерий видов *S. aureus* и *S. epidermidis* в единице объема исследуемого материала. Среди видов *Malassezia*, культивируемых из чешуек кожи лица, *M. globosa* была идентифицирована как наиболее часто встречающаяся в группах 2 и 3.

Таким образом, нами получены данные, позволяющие рассматривать себорейный дерматит как своеобразную форму «хронической инфекции», обусловленной ассоциацией различных условно-патогенных бактерий и грибов. В результате проведенных исследований установлено, что увеличение клинической тяжести себорейного дерматита лица ассоциируется с увеличением количества дрожжеподобных грибов *Malassezia* и других микроорганизмов. У пациентов с жирным и воспалительным типом себорейного дерматита, среднетяжелым и тяжелым течением заболевания наблюдались значительные изменения в относительной численности (%) видов бактерий, а также их количестве в единице объема исследуемого материала. При этом наибольший удельный вес в составе микробиоты занимали бактерии рода *Staphylococcus*.

Нами было отмечено, что у пациентов с нарушением углеводного обмена в зоне поражения обнаружен чрезмерный рост отдельных микроорганизмов и создаются благоприятные условия для образования множества токсических метаболитов, которые по общепринятым представлениям, несомненно, оказывают повреждающее действие и на биологические мембраны клеток, и на функциональное состояние кожного барьера.

Ограничения исследования

Выборка больных с себорейным дерматитом лица у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа недостаточна по объему для получения убедительных данных. Определенным ограничением настоящего исследования может быть применение ранее топических антимикотических препаратов. Для получения окончательных выводов по данному во-

просу следует провести дополнительное исследование с включением большего количества наблюдений.

Заключение

Изучение взаимоотношений между кожной микробиотой пациентов и наличием у них различных воспалительных и невоспалительных заболеваний кожи — важный шаг в понимании патогенеза заболеваний. Тяжесть течения и распространенные высыпания на коже лица у пациентов с себорейным дерматитом, метаболическим синдромом и с себорейным дерматитом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа взаимосвязаны с нарушениями микробиоты кожи лица. Рост микроорганизмов у пациентов с себорейным дерматитом и нарушением углеводного обмена ассоциирован с тяжелым течением себорейного дерматита лица. Полученные сведения о состоянии микробиоты кожи и присутствии того или иного вида *Malassezia* spp. у пациентов с себорейным дерматитом лица и нарушением углеводного обмена позволят разработать более эффективные терапевтические приемы в процессе лечения рецидивирующего себорейного дерматита. Дальнейшие молекулярно-генетические и фенотипические исследования микробиоты кожи дадут возможность лучше понять эту взаимосвязь и разработать эффективную тактику ведения таких больных.

Литература/References

1. An Q, Sun M, Qi RQ, Zhang L, Zhai JL, Hong YX, et al. High Staphylococcus epidermidis Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis. Chin Med J (Engl). 2017;130(14):1662–1669. doi: 10.4103/0366-6999.209895
2. Abdillah A, Ranque S. MalaSelect: A Selective Culture Medium for Malassezia Species. J Fungi (Basel). 2021;7(10):824. doi: 10.3390/jof7100824
3. Thayikkannu A.B., Kindo A.J., Veeraraghavan M. Malassezia-Can it be Ignored? Indian J Dermatol. 2015;60(4):332–339. doi: 10.4103/0019-5154.160475
4. Karakadze MA, Hirt PA, Wikramanayake TC. The genetic basis of seborrhoeic dermatitis: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(4):529–536. doi: 10.1111/jdv.14704
5. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clin Dermatol. 2018;3(1):14–20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
6. Полеско И.В. Спектрометрическое исследование состава микроорганизмов кишечника у больных себорейным дерматитом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006;3:23–27. [Polesko IV. Spectrometric study of the composition of intestinal microorganisms in patients with seborrheic dermatitis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2006;3:23–27. (In Russ.)]
7. Micali G, Lacarrubba F, Dall'Oglio F, Tedeschi A, Dirschka T. A new proposed severity score for seborrheic dermatitis of the face: Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI). JAAD. 2017;76(6):18. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.088
8. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2002;25(106):3143–3421.
9. Гвазава И.Г., Каримова М.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А. Сахарный диабет 2 типа: особенности патогенеза и экспериментальные модели на грызунах. Acta Naturae. 2022;14(3):57–68. [Gvazava IG, Karimova MV, Vasiliev AV, Vorotelyak EA. Type 2 Diabetes Mellitus: Pathogenic Features and Experimental Models in Rodents. Acta Naturae. 2022;14(3):57–68. (In Russ.)] doi: 10.32607/actanaturae.11751
10. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;3:102–109. [Araviiskaia ER, Sokolovskiy EV. Microbiome: a new era in normal and pathological changes skin studies. Vestnik dermatologii i venerologii. 2016;92(3):102–109. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-102-109
11. Силина Л.В., Бибичева Т.В., Мятенко Н.И., Переверзева И.В. Структура, функции и значение микробиома кожи в норме и при патологических состояниях. РМЖ. 2018;8(2):92–96. [Silina LV, Bibicheva TV, Myatenko NI, Pereverzeva IV. Structure, function and value of the skin microbiome under normal and pathological conditions. RMJ. 2018;8(2):92–96. (In Russ.)]
12. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширинский В.П., Воротников А.В., Кочегура Т.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомишеней для новых лекарственных средств. Сахарный диабет. 2018;21(5):364–375. [Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, Shirinsky VP, Vorotnikov AV, Kochegura TN, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutical targets. Diabetes mellitus. 2018;21(5):364–375. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM9730
13. Корнишева В.Г., Могилева Е.Ю. Себорейный дерматит. Проблемы медицинской микологии. 2012;3:3–11. [Kornisheva VG, Mogileva EY. Seborrheic dermatitis. Problems of medical mycology. 2012;3:3–11. (In Russ.)]
14. Полеско И.В., Малиновская В.В. Роль микрофлоры кожи и кишечника у больных себорейным дерматитом. Детские инфекции. 2005;4(1):39–44. [Polesko IV, Malinovskaya VV. The role of the microflora of the skin and intestines in patients with seborrheic dermatitis. Childhood infections. 2005;4(1):39–44. (In Russ.)]
15. Park HK, Ha MH, Park SG, Kim MN, Kim BJ, Kim W. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff afflicted human scalps. PLoS One. 2012;7(2):e32847. doi: 10.1371/journal.pone.0032847
16. Захарова И.Н., Касьянова А.Н. Микробиом кожи: что нам известно сегодня? Медицинский совет. 2019;17:168–176. [Zakharova IN, Kas'yanova AN. Skin microbiome: what is known today? Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019;17:168–176. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-168-176

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — К.Ю. Молодых, Е.А. Аравийская, Е.В. Соколовский; сбор и обработка материала — К.Ю. Молодых, Е.А. Аравийская, Л.А. Краева; написание текста статьи — К.Ю. Молодых; редактирование рукописи — Е.А. Аравийская, Е.В. Соколовский, Л.А. Краева.

Authors' participation: all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Kristina Yu. Molodykh, Elena R. Araviiskaia, Evgeny V. Sokolovskiy; collection and processing of material — Kristina Yu. Molodykh, Elena R. Araviiskaia, Lyudmila A. Kraeva; manuscript writing — Kristina Yu. Molodykh; editing — Elena R. Araviiskaia, Evgeny V. Sokolovskiy, Lyudmila A. Kraeva.

Информация об авторах

***Молодых Кристина Юрьевна** — ассистент кафедры; адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5479-5652; eLibrary SPIN: 9472-9640; e-mail: molodyhkristina@mail.ru
Аравийская Елена Роальдовна — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6378-8582; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru
Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7610-6061; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru
Краева Людмила Александровна — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9115-3250; e-mail: lykraeva@yandex.ru

Information about the authors

***Kristina Yu. Molodykh** — Assistant of the Department; addres: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5479-5652; eLibrary SPIN: 9472-9640; e-mail: molodyhkristina@mail.ru
Elena R. Araviiskaia — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6378-8582; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru
Evgeny V. Sokolovskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7610-6061; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru
Lyudmila A. Kraeva — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9115-3250; e-mail: lykraeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 25.01.2024
Принята к публикации: 19.11.2024
Опубликована онлайн: 27.11.2024

Submitted: 25.01.2024
Accepted: 19.11.2024
Published online: 27.11.2024

https://doi.org/10.25208/vdv16783

Обзор современных методик и анализ результативности лечения пациентов с доброкачественной хронической семейной пузырчаткой Гужеро–Хейли–Хейли

© М.Б. Дрождина*, С.В. Кошкин

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли (ДСП) — редкий аутосомно-доминантный генодерматоз, обусловленный мутациями гена *ATP2C1*, ответственного за функцию кальций-зависимых АТФаз, регулирующих секвестрацию кальция в аппарате Гольджи. В статье представлен обзор современных методов лечения различными группами лекарственных средств, включая препараты для местного лечения (топические глюкокортикостероиды, кальципотриол, комбинированные лекарственные препараты), системные препараты (глюкокортикостероиды, апремиласт), инъекционные методики (внутрикожное введение ботулотоксина), применяемые в настоящее время.

С учетом отсутствия клинических рекомендаций по лечению пациентов с ДСП цель нашего исследования — оценить эффективность ряда методик лечения, описанных в литературе.

В наблюдательное исследование было включено 4 пациента с верифицированной клинически и гистологически ДСП, описаны результаты терапии с использованием методик с применением внутрикожного введения ботулотоксина А (у 3 пациентов) и перорального применения таблетированного апремиласта (у 1 пациента). Представлены результаты наблюдений за пациентами с ДСП и фотодокументирование.

ДСП — редкий дерматоз, описание методик терапии которого в различных публикациях скудное. Необходимы крупномасштабные рандомизированные исследования для определения сравнительной эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов и физиотерапевтических методик для лечения данного заболевания. Представленный в статье материал поможет практикующим врачам предложить пациентам возможные методы терапии ДСП и учесть опыт коллег.

Ключевые слова: **доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли; глюкокортикостероиды; налтрексон; апремиласт; ботулотоксин**

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

Источник финансирования: работа подготовлена и опубликована на личные средства авторского коллектива.

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

Для цитирования: Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Обзор современных методик и анализ результативности лечения пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро–Хейли–Хейли. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):70–80. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16783

https://doi.org/10.25208/vdv16783

Review of modern techniques and analysis of patient outcomes with benign familial pemphigus Gougereau–Haley–Haley

© Marianna B. Drozhdina*, Sergey V. Koshkin

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Benign familial pemphigus (BFP) Gougereau–Haley–Haley is a rare autosomal dominant genodermatosis caused by mutations of the *ATP2C1* gene responsible for the function of calcium-dependent ATPases regulating calcium sequestration in the Golgi apparatus. The article provides an overview of modern methods of treatment of various groups of drugs, including drugs for topical treatment (topical glucocorticosteroids, calcipotriol, combined drugs), systemic drugs (glucocorticosteroids, apremilast), injection techniques (intradermal administration of botulinum toxin) currently used.
Taking into account the lack of clinical recommendations for the treatment of patients with benign familial pemphigus, to evaluate the effectiveness of treatment methods described in modern publications.
The observational study included 4 patients with clinically and histologically verified benign familial pemphigus, and described the results of therapy using techniques using intradermal administration of botulinum toxin A (3 patients) and apremilast (1 patient). The results of observations of patients with BFP and photo documentation are presented.
BFP is a rare dermatosis, the description of treatment methods for which is scarce in various publications, large-scale randomized studies are needed to determine the comparative effectiveness and safety of various drugs and physiotherapy techniques for the treatment of this disease. The material presented in the article will help practitioners to offer patients possible methods of BFP therapy and take into account the experience of colleagues.

Keywords: **benign familial pemphigus; glucocorticosteroids; naltrexone; apremilast; botulinum toxin**

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

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: Drozhdina MB, Koshkin SV. Review of modern techniques and analysis of patient outcomes with benign familial pemphigus Gougereau–Haley–Haley. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):70–80.
doi: https://doi.org/10.25208/vdv16783

Введение

Доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли (ДСП) представляет собой аутосомно-доминантный генодерматоз с полной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью среди пораженных членов семьи. Примерно в 1/3 диагнозов ДСП семейный анамнез отсутствует. Эти случаи обусловлены либо спорадическими генетическими мутациями, либо недиагностированными легкими заболеваниями других членов семьи [1–3]. Мутации в гене *ATP2C1* (ATP2C1; OMIM 604384), локализованном в 3q21–q24, кодируют изоформу 1 Ca^{2+}/Mn^{2+}-АТФазы секреторного пути человека (hSPCA1) в аппарате Гольджи, ответственную за ДСП [4, 5]. ДСП характеризуется фенотипической изменчивостью, что позволяет предположить, что факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность могут влиять на клиническое проявление этого заболевания [6]. Прямая корреляция генотипа/фенотипа (возраст начала, тяжесть, прогрессирование патологического процесса) пока не определена. Однако некоторые специфические мутации коррелируют с поражением аногенитальной области или более легкими фенотипами [7, 8].

Эпидемиология и клинические проявления

Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Триггерами обострений выступают гипергидроз, ультрафиолетовое облучение, травматизация, воздействие тепла. Средняя продолжительность жизни не отличается от обычной популяции. Клинические проявления ДСП характеризуются образованием пузырей и эрозий, часто сливающихся в мокнущие и покрытые бороздчатой коркой бляшки. Излюбленные места локализации, как правило, симметричных высыпаний — интертригинозные зоны: подмышечные впадины, пахово-бедренные и инфрамаммарные складки. Нередко высыпания появляются на коже в области шеи, пупочной складки и других открытых участках тела (рис. 1). Типичен для этого заболевания симптом «мозговых извилин», проявляющийся возникновением шероховатых, бороздчатых, испещренных впадинами и трещинами бляшек в типичных локализациях. Из субъективной симптоматики отмечаются боль и зуд, резкий, неприятный запах и общее ухудшение качества жизни пациентов.

Лечение

ДСП имеет тенденцию к хронизации патологического процесса и трудно поддается лечению. Течение заболевания характеризуется частыми рецидивами или непрерывно-рецидивирующим процессом. Отмечается повышенный риск формирования плоскоклеточного рака кожи (рис. 2) [9, 10].

Традиционно лечение ДСП включает системные и топические антибиотики, системные и топические глюкокортикостероиды, циклоспорин, метотрексат и дапсон для пациентов с торпидным к проводимой терапии заболеванием. К сожалению, даже серьезная системная терапия, как правило, не обеспечивает длительную ремиссию у большинства пациентов [1, 11].

Наружная терапия

Микробная колонизация и присоединение вторичной инфекции — важные модифицирующие ДСП факторы, и поэтому местные антибиотики и антисептики

Рис. 1. Клинические проявления при ДСП: симптом «мозговых извилин» в инфрамаммарной области (*а*); поражение в области аксиллярных (*б*) и пахово-бедренных (*в*) складок; гладкой кожи спины (*г*), околопупочной складки (*д*) и шеи (*е*)
Fig. 1. Clinical manifestations in BFP: a symptom of "cerebral gyri" in the inframammary region (*a*); lesion in the axillary (*б*) and inguinal-femoral (*в*) folds; smooth skin of the back (*г*), umbilical fold (*д*) and neck (*е*)

Рис. 2. Плоскоклеточный рак кожи полового члена у пациента с ДСП
Fig. 2. Squamous cell carcinoma of the skin of the penis in a patient with BFP

являются основой лечения [11]. Пациентам рекомендуется ношение легкой одежды для уменьшения потоотделения и трения, частое мытье «излюбленных» мест локализации противомикробными очищающими средствами для предотвращения микробной колонизации. По данным A. Chiaravalloti и соавт. (2014) и T. Helm и соавт. (2015), при легких формах заболевания рекомендуется применение 1% лосьона или крема с клиндамицином, 0,1% крема с гентамицином или 2% крема мупироцина 2–4 раза/день в течение 2–4 недель, промывание 4% раствором хлоргексидина глюконата в качестве дополнения. При легкой форме заболевания с грибковой колонизацией рекомендовано наносить 2% крем кетоконазола дважды в день в течение 2–4 недель [11, 12].

Топические глюкокортикостероиды часто используются в сочетании с антимикробными и противогрибковыми средствами местного действия. Как правило, их следует применять короткими курсами с учетом превалирующей локализации в области кожных складок и аногенитальной зоны. Используется так называемая step-down-терапия: в течение 7–10 дней пациенты применяют стероиды с умеренной или высокой активностью в сочетании с антибактериальными и фунгицидными средствами дважды в день. Далее переходят на использование слабых стероидов местного действия и ингибиторов кальциневрина, эффективность которых доказали C. Sand и соавт. и F. Rocha Paris и соавт. [13, 14]. Данная схема лечения успешно применена и описана S. Ikeda и T. Helm и соавт. [12, 15].

Местные ингибиторы кальциневрина назначаются с целью длительного и безопасного контроля над воспалительным процессом. В отличие от кортикостероидов, они не блокируют синтез коллагена и не приводят к атрофии кожи. Их можно наносить на чувствительные участки кожи (лицо, веки, шею) и в области складок. Местное применение 0,1% мази такролимуса дважды в сутки изучалось в нескольких работах, по данным исследователей разрешение поражения обычно происходило через 2 недели с момента начала лечения [15, 16]. Однако имеются сообщения и о недостаточном эффекте при применении местной терапии такролимусом. В своем исследовании C. Pagliarello и соавт. отметили, что у одного и того же пациента обработка дважды в день в течение 3 месяцев пораженных участков кожи в области подмышечных впадин пастой, содержащей оксид цинка 50%, с одной стороны, и мазью, содержащей такролимус 0,1%, в комбинации с пастой, содержащей оксид цинка 50%, с другой стороны, привела к наибольшему положительному клиническому эффекту от использования только пасты, содержащей оксид цинка. Это позволило авторам сделать вывод, что паста из оксида цинка сама по себе может быть безопасным, эффективным и недорогим лечением [17]. Ряд авторов, включая E. Laffitte, R.G. Panizzon, рекомендуют осторожный подход к такролимусу, так как регистрировали обострение патологического процесса [18]. Наш многолетний опыт говорит о том, что применение местного лечения 0,1% мазью такролимуса целесообразно только для пациентов в период ремиссии для поддержания продолжительного межрецидивного периода.

Кальципотриол (1,25-дигидроксивитамин D_3), являясь гормонально активным метаболитом витамина D, может воздействовать на дифференцировку кератиноцитов за счет своей регуляции кальция. Имеются сообщения о высокой эффективности местного применения кальципотриола дважды в день с полным исчезновением поражений в паховых и подмышечных областях в течение месяца с последующей ремиссией на протяжении 3 месяцев [19–22]. Наш опыт применения препаратов на основе кальципотриола показывает выраженный раздражающий эффект при их применении в период обострения ДСП и связанную с этим низкую комплаентность, поэтому мы считаем целесообразным применять кальципотриол при ДСП в период неполной ремиссии или в межрецидивный период для пролонгирования эффекта предыдущей терапии из перечисленных выше препаратов.

Инъекционная местная терапия и системная терапия

Инъекции ботулотоксина используются для лечения ДСП. Белок ботулинического токсина типа А вызывает хемоденервацию, блокируя высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний. При ДСП его можно использовать в качестве адъювантной терапии. Предлагаемый механизм действия заключается в блокировании холинергического стимула в постганглионарном симпатическом окончании. Это приводит к уменьшению секреции пота эккринными потовыми железами [23, 24]. Уменьшение потоотделения обеспечивает защиту от колонизации микроорганизмами и последующего обострения болезни. Имеются сообщения о случаях достижения полной или частичной ремиссии после применения 50 ЕД ботулотоксина в каждую подмышечную впадину однократно [23].

Применение нами данной методики (однократное внутрикожное введение 50 ЕД ботулотоксина в каждую подмышечную впадину) у ряда пациентов не дало ожидаемых результатов. Так, под нашим наблюдением находилось 3 пациента с диагнозом ДСП, с локализацией процесса в подмышечных впадинах, среднетяжелой степени тяжести: 2 мужчин и 1 женщина. Стаж заболевания — от 7 до 19 лет. Степень тяжести патологического процесса — среднетяжелая, у всех пациентов наблюдались торпидность к ранее проводимой терапии местными и системными препаратами, непрерывно рецидивирующий процесс. Пациентам однократно вводился ботулотоксин по 50 ЕД внутрикожно в каждую подмышечную впадину. Результат оценивался через 1 месяц после проведенной терапии. Все пациенты продемонстрировали распространение патологического процес-

са на ранее непораженные, располагающиеся рядом участки кожи, без значимого улучшения в первоначальной зоне поражения. Ни один из данных пациентов не изъявил желания провести повторную процедуру использования ботулотоксина. Это позволило нам сделать вывод об отсутствии эффекта от проводимой терапии 50 ЕД ботулотоксина в одну анатомическую область у пациентов со среднетяжелым течением либо необходимости увеличения дозы вводимого препарата. С нашей точки зрения, при внутрикожных инъекциях ботулотоксина в очаги патологического процесса нередко формируется парадоксальный эффект: при сомнительном улучшении в очагах патологический процесс начинает распространяться на ранее непораженные участки располагающихся рядом кожных покровов. По нашему мнению, применение инъекций ботулотоксина при ДСП целесообразно проводить в случае легкой степени тяжести патологического процесса и на небольших участках поражения. Один из кейсов проведенного исследования представлен на рис. 3.

В случаях, торпидных к проводимой наружной терапии, используются системные препараты. Имеется опыт иностранных и российских авторов, применявших доксициклин [3, 20], азитромицин [11, 21], метотрексат [12, 22], глюкокортикостероидные гормоны [11, 22]. Данные методики, использовавшиеся ранее, не дали стабильной результативности и продолжительной ремиссии, имеют немало побочных эффектов и в настоящее время применяются не так часто.

Современные рекомендации по терапии ДСП, представленные в табл. 1, систематизированы на основе принципов доказательной медицины.

Доказательная база по препаратам, используемым для местного лечения ДСП, ограничена отчетами о случаях, сериями случаев и мнением экспертов [24]. Цель терапии — контролировать усугубляющие факторы и ограничивать микробную колонизацию и воспаление. Описанные методики, используемые различными авторами для топической терапии ДСП, представлены в табл. 2.

Пациентам, торпидным к проводимой топической терапии, назначается доксициклин 100 мг/сут внутрь не менее 3 месяцев с последующим рассмотрением вопроса о поддерживающей терапии малыми дозами во избежание рецидива заболевания [30]. В более тяжелых случаях, при непереносимости доксициклина и при отсутствии эффекта от него возможно назначение метотрексата, ретиноидов (изотретиноина или ацитретина) и этретината. Данные методики лечения не показали выраженного стойкого эффекта [25, 31]. Применение иммуносупрессантов (метотрексата, циклоспорина) уменьшает симптомы воспаления (боль, отек, скованность), но с точки зрения стойкого терапевтического эффекта спорно. Ни одно крупномасштабное исследование не предлагает четкого доказательного подхода к иммуносупрессивной терапии при лечении ДСП. Поскольку неблагоприятные последствия могут быть тяжелыми и иногда даже смертельными, такие методы лечения должны инициироваться осторожно и взвешенно [32–34]. D.J. Sire и соавт., предложившие использовать перорально дапсон для лечения ДСП, получили хороший эффект на трех пациентах, однако эта методика не получила широкого распространения [35].

Системно применяемые глюкокортикостероиды, например преднизолон, в суточной дозе 0,5 мг/кг массы тела могут контролировать эпизоды тяжелого обострения патологического процесса в отдельных случаях. Тем не менее вероятность рецидивов после проведенного лечения очень велика, а многочисленные побочные эффекты системной терапии глюкокортикостероидами накладывают значительные ограничения на проведение данной терапии [24].

Также имеются сообщения об использовании гликопирролата (таблетированной формы) для лечения ДСП с целью контроля над потоотделением. Это препарат растительного происхождения с антихолинергическим

а *б* *в*

Рис. 3. Пациент Ш., 42 года, страдающий ДСП в течение 15 лет. Очаг поражения на коже аксиллярной области справа, до (*а*) и спустя месяц после внутрикожного введения 50 ЕД ботулотоксина (*б*). Отмечается распространение патологического процесса на ранее непораженную кожу в области груди справа (*в*)
Fig. 3. Patient Sh., 42 years old, suffering from benign chronic BFP for 15 years. The lesion is on the skin of the axillary region on the right, before (*a*) and a month after intradermal administration of 50 units of botulinum toxin (*б*). The spread of the pathological process to previously unaffected skin in the chest area on the right is noted (*в*)

Таблица 1. Принципы терапии ДСП по H. Arora и соавт. [24]
Table 1. Principles of therapy of benign BFP to H. Arora and co-authors [24]

Индивидуализированная комбинированная терапия			Уровень доказательности
Топические стероиды, ингибиторы кальциневрина	Острая фаза	Клобетазол	IIA, III
	Поддерживающая терапия	Такролимус	IIA, III
Дополнительно			
Антибиотики	Первая линия: местное лечение	Клиндамицин Гентамицин Мупироцин Кетоконазол	IIA, III
	Вторая линия: системная	Доксициклин	IIA, III
		Дапсон Эритромицин Пенициллин	III
Торпидность к проводимой терапии		Иссечение	IIA, III
		Ботулотоксин А	IIA, III
		Дермабразия Лазеротерапия Узкополосное ультрафиолетовое облучение	III
Общие мероприятия		Отбеливание и хлоргексидиновые ванны	V
		Диета, снижение веса	V
		Свободная одежда	V
		Борьба с гипергидрозом	V
		Избегать пребывания в жарком и влажном климате	V

эффектом. В отличие от химических аналогов препарат имеет короткий период полувыведения и, как следствие, оказывает меньшее влияние на центральную нервную систему [36].

Опубликованы результаты успешной терапии ДСП низкими дозами налтрексона (таблетированной формы), конкурентного антагониста опиоидных рецепторов. Налтрексон устраняет центральное и периферическое действие опиоидов, в том числе эндогенных эндорфинов. Применяемый в низких дозах препарат продемонстрировал высокую эффективность и улучшение состояния при нескольких различных воспалительных заболеваниях, включая фибромиалгию, болезнь Крона, региональный болевой синдром, хронический зуд и рассеянный склероз [37]. В низких дозах (от 1,5 до 4,5 мг) налтрексон проявляет парадоксальные свойства, включая противовоспалительное и обезболивающее. Предполагается, что, действуя как антагонист, налтрексон, назначенный в низких дозах, проявляет частичную блокаду μ-опиоидных рецепторов, вызывая системный анальгетический эффект. Эти опиоидные рецепторы присутствуют в кератиноцитах и участвуют в процессе регенерации. Можно предположить, что действие на μ-опиоидные рецепторы кератиноцитов в базальном слое эпидермиса вызывает усиление клеточной адгезии и заживление кожных поражений, наблюдаемых у пациентов с ДСП. По данным O. Ibrahim и соавт. (2017), после 4 месяцев терапии у 90% пациентов наблюдается полное разрешение патологического процесса [38]. В Российской Федерации налтрексон выпускается только в дозе 50 мг, в связи с чем апробировать его эффективность у пациентов с ДСП с использованием малых доз в настоящий момент не представляется возможным.

Также сообщается об исследовании эффективности препарата апремиласт для лечения ДСП у 3 женщин и 1 мужчины, прошедших лечение и наблюдавшихся в течение 6–10 месяцев. Поражения затрагивали подмышечные области (75%), субмаммарные (75%), паховые (100%) складки, а также области спины и шеи (50%). Все пациенты сообщили об улучшении симптомов спустя 1 месяц от начала терапии апремиластом по 30 мг дважды в сутки. Через 6 месяцев у пациентов отмечалось улучшение со стороны пораженных участков кожи от умеренного до почти исчезнувшего патологического процесса. Однако у 2 пациентов через 6–10 месяцев лечения развились обострения, и они прекратили терапию апремиластом. У одной из пациенток развился распространенный рецидив заболевания через 1 месяц после окончания полугодовой терапии, и апремиласт был назначен повторно, что привело к частичному контролю над заболеванием [39]. Нами было проведено лечение пациентки 32 лет с диагнозом ДСП, с анамнезом заболевания в течение 8 лет, с поражением подмышечных впадин, левой инфрамаммарной складки, верхней 1/3 передней брюшной стенки. До начала исследования пациентка получала лечение многократными курсами топической комбинированной терапии (глюкокортикостероидами, антибиотиками, фунгицидными средствами местного действия), системными антибиотиками (те-

Таблица 2. Методы топической терапии ДСП [24]
Table 2. Methods of topical therapy of BFP [24]

Препарат	Методика применения	Авторы
Местные стероиды: используются при острых обострениях		
Стероиды средней и высокой активности; кремы или мази в зависимости от тяжести обострения и локализации процесса	Дважды в день, до 2–16 недель. Можно использовать чередующиеся интервалы до наступления ремиссии. Осторожно при атрофии кожи и контактном дерматите	М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин (2018) [25]; D. Morrell (2015) [26]; D. Hohl (2012) [27]
Топические ингибиторы кальциневрина: используются в качестве поддерживающей терапии		
Такролимус 0,1% мазь Пимекролимус (крем)	Дважды в день, до 2 недель. Можно чередовать с топическими стероидами для лучшего результата	C. Sand, H.K. Thomsen (2003) [13]; F. Rocha Paris, A. Fidalgo, J. Baptista и соавт. (2005) [14]; E. Laffitte, R.G. Panizzon (2004) [16]
Топические противомикробные препараты: используются при легких, поверхностных формах присоединившегося инфекционного процесса		
Лосьон или крем клиндамицина 1% Крем гентамицина 0,1% Крем мупироцина 2% Крем кетоконазола 2% (или другие кремы на основе азолов)	2–4 раза в день в течение 2–4 недель	A. Chiaravalloti, M. Payette (2014) [11]; T. Helm (2015) [12]
Другие топические варианты терапии: резистентные к вышеперечисленным методам лечения		
Кальципотриол местный (мазь)	2 раза/день, до 4 недель. Сообщается о 3-месячной ремиссии	L. Bianchi, M.S. Chimenti, A. Giunta (2004) [18]; S.M. Rajpara, C.M. King (2005) [19]
Топический 5-фторурацил (крем)	3 раза/нед в течение 3 месяцев, затем — 1 раз/нед в течение 3 месяцев. Ремиссия зафиксирована при 9-месячном наблюдении	A. Dammak, M. Camus, V. Anyfantakis и соавт. [28]
Топический кадексомер йода (порошок)	Реакция может проявиться в течение первого месяца лечения, а почти полное выздоровление наступит примерно через 10 месяцев	M.B. Tang, E.S. Tan (2011) [29]
Инъекционные методики топической терапии: обычно используются, когда местное лечение не дало результата		
Внутриочаговые стероиды (раствор)	Может рассматриваться, если местные стероиды неэффективны	D. Hohl (2012) [27]
Ботулотоксин внутрикожно (раствор)	50 ЕД в подмышечную впадину (однократно). Требуются повторные инъекции для поддержания. Опасение по поводу образования нейтрализующих антител	D. Ho, J. Jagdeo (2015) [23]; H. Arora, F. Bray, J. Cervantes и соавт. (2016) [24]

трациклинами), периодически — инъекции дипроспана, таблетированный преднизолон. Эффект от терапии был непродолжительным, межрецидивные периоды кратковременны. Пациентке в качестве альтернативной терапии была предложена вышеописанная схема с использованием препарата апремиласт в соответствии с режимом дозирования в инструкции по использованию препарата (по 30 мг дважды в сутки**)**. Достичь хотя бы частичного улучшения со стороны кожного процесса в течение 3 месяцев не удалось: распространенные, бороздчатые, местами мокнущие бляшки сохраняются в области естественных складок и гладкой кожи (рис. 4). Пациентка отказалась от дальнейшей терапии.

Методы системной терапии, использующиеся для лечения ДСП, представлены табл. 3.

Физиотерапевтические методы

Из физиотерапевтических процедур применяются узкополосная ультрафиолетовая фототерапия Б, лазерная абляция, дермабразия, поверхностная лучевая терапия.

CO_2-лазер. Из-за рецидивирующего характера ДСП и отсутствия эффективного и безопасного лечения, доступного для пациентов, поиск оптимальных терапевтических методик продолжается. Световая и лазерная терапия для ДСП показала многообещающие результаты в нескольких сообщениях, наиболее успешные отчеты были представлены по CO_2-лазеру [40, 41]. В данных исследованиях лазерную абляцию проводили 1 или 2 раза. В первом исследовании участвовала 1 пациентка с 15-летним стажем заболевания. После однократной абляции под общим наркозом удалось достичь ремиссии на 6 месяцев [40]. Постабляционная гистопатология через 3 месяца после процедуры показала неповрежденный эпидермис с повышенным фиброзом сосочкового слоя дермы с сохраненными придатками кожи. Во втором исследовании участвовало 8 пациентов, у 6 из которых были достигнуты удовлетворительные результаты. Клиническое улучшение наблюдалось более чем в 75% пораженной области у 4 пациентов и в 50–75% — у 2 пациентов. Эффект лечения сохранялся

Рис. 4. Пациентка Я., 32 года, страдающая ДСП в течение 8 лет. Очаги поражения в аксиллярных областях, левой инфрамаммарной области, на передней брюшной стенке (*а*). Представлен патологический процесс до (*б*) и спустя 3 месяца терапии апремиластом (*в*). Отмечается распространение патологического процесса на ранее непораженную кожу в области груди, отсутствие эффекта на первоначально пораженных участках
Fig. 4. Patient Ya., 32 years old, suffering from benign chronic BFP in 8 years. Lesions in the axillary regions, the left inframammary region, on the anterior abdominal wall (*a*). The pathological process is presented before (*б*) and after 3 months of therapy with apremilast (*в*). The spread of the pathological process to previously unaffected skin in the chest area is noted, the lack of effect in previously affected areas

с течением времени. У 2 пациентов процесс рецидивировал (сроки не указаны), второй сеанс терапии CO_2-лазером дал хороший ответ. Побочные эффекты зарегистрированы не были, кроме небольших изменений текстуры кожи и пигментации [41].

Александритовый, диодный и эрбиевый лазеры. Использование как александритового, так и диодного лазеров при ДСП недостаточно изучено. Имеется один отчет о лечении александритовым лазером, когда была достигнута непродолжительная ремиссия после 18 процедур [42].

Диодный лазер с длиной волны 1450 нм является болезненным и неэффективен при лечении ДСП, хотя уменьшение потоотделения и запаха было достигнуто [43].

Эрбиевый лазер считается лучшей альтернативой абляционной терапии CO_2 из-за длины его волны (2,94 мкм), которая могла позволить эпителиальное испарение без чрезмерного термического повреждения и образования рубцов, однако количество исследований и число принявших в них участие пациентов слишком малочисленны, чтобы делать однозначные выводы. Производятся две импульсные обработки, за которыми следует одна обработка в режиме частичного перекрытия. Заживление ран занимает в среднем 10–12 дней. Описаны 2 случая применения эрбиевого лазера: у одного пациента была полная ремиссия, у второго — частичная ремиссия с рецидивом на краях обработанных участков. Никаких побочных эффектов, помимо болезненности процедур, отмечено не было [44].

В одном исследовании 7 пациентов с ДСП лечили импульсным лазером на красителе с длиной волны 595 нм. Пять процедур проводилось с интервалом от 2 до 4 недель. Один пациент прекратил лечение ввиду неэффективности. У двух других пациентов очаги исчезли без рецидива. Остальные четыре испытали различную степень улучшения с рецидивом через 1–6 месяцев. Предполагается, что терапия импульсным лазером на красителях может улучшить заживление ран за счет увеличения коллагена и генерализованного ремоделирования дермы [45].

Фотодинамическая терапия не продемонстрировала значимого улучшения течения заболевания [46, 47]. Сообщается о 5 пациентах с ДСП, прошедших один сеанс фотодинамической терапии с использованием местной метиламинолевулиновой кислоты, нанесенной под окклюзию на 3 ч. Использовался красный свет, 37 Дж/см^2 в течение 7,5 мин. Все пациенты испытывали дискомфорт в течение 3–4 недель после процедуры, и только у одного пациента наблюдалось клиническое улучшение. Никто из пациентов не изъявил желание повторять лечение.

Таблица 3. Методы системной терапии ДСП [25]
Table 3. Methods of systemic therapy of BFP [25]

Действующее вещество, методика применения	Продолжительность терапии, эффект	Авторы
Доксициклин 100 мг перорально в день, можно рассмотреть возможность поддерживающей терапии низкой дозой	Не менее 3 месяцев. 4 из 6 пациентов демонстрируют рецидив в течение нескольких дней или месяцев, 2 из 6 не рецидивируют в течение 5 лет	L. Le Saché de Peufeilhoux, E. Raynaud, A. Bouchardeau и соавт. (2014) [30]
Дапсон первые 2 недели 100 мг/сут, далее — 50 мг/сут	Терапия 6 месяцев. 1 из 3 пациентов достиг полной ремиссии с сохранением эффекта после завершения лечения	D.J. Sire, B.L. Johnson (1971) [35]
Ацитретин 25 мг перорально ежедневно	Терапия 6 месяцев. Значительное улучшение и стабилизация патологического процесса	М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин (2018) [25]; М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин (2018) [31]
Преднизолон 0,5 мг/кг массы тела в сутки	При тяжелых обострениях можно достичь контроля в ряде случаев	H. Arora и соавт. (2016) [24]
Метотрексат 7,5 мг внутримышечно еженедельно	Терапия 16 недель	E.M. Berger, H.I. Galadari, A.B. Gottlieb (2007) [34]
Циклоспорин пероральный таблетированный прием от 2,8 до 3,4 мг/кг массы тела в сутки	24 недели. Значительный регресс высыпаний, устранение болезненности, экссудации. Риск обострения после прекращения приема	T. Helm (2015) [12]
Гликопирролат 1 мг в день (растворимый порошок для перорального приема), местная мазь мометазона 0,1% 1 раз/день и миноциклин (пероральный, таблетированный прием) 50 мг/сут	Улучшение через 1 месяц лечения и ремиссия через 6 месяцев, побочный эффект — ксеростомия	M. Kaniszewska, R. Rovner, A. Arshanapalli и соавт. (2015) [36]
Налтрексон 1,5–4,5 мг/сут (пероральный, таблетированный прием)	После 4 месяцев терапии у 90% пациентов наблюдается полное разрешение патологического процесса	S. Cao, E. Lilly, S.T. Chen (2018) [37]; O. Ibrahim, S.R. Hogan, A. Vij и соавт. (2017) [38]
Апремиласт (пероральный, таблетированный прием, по 30 мг 2 раза/сут)	Все 4 пациента, получавших терапию, отметили улучшение симптомов через месяц от начала терапии. Через 6 месяцев у пациентов отмечалось значительное улучшение или почти полное разрешение патологического процесса	J. Kieffer, F. Le Duff, H. Montaudié и соавт. (2018) [39]

В 2022 г. H.C. Wulf и соавт. опубликовали обнадеживающие данные по эффективности и безопасности метода терапии ДСП, основанного на применении поверхностной лучевой терапии [48]. В исследовании участвовало 13 пациентов, которые получали по 20 киловольт; 8 фракций по 2 грея в течение 1 цикла, с общей дозой 16 грей в каждом цикле лечения. Пациенты получили от 1 до 6 циклов лечения с обработкой от 1 до 5 отдельных участков тела в каждом цикле. Шестьдесят две отдельные области тела были обработаны с помощью поверхностной лучевой терапии. В результате все пациенты достигли полной длительной ремиссии, определяемой как отсутствие рецидива в течение периода наблюдения не менее 12 месяцев.

Заключение

Несмотря на многочисленные публикации о попытках, предпринимаемых для лечения с использованием новых схема и препаратов, ДСП на сегодняшний день остается неизлечимым заболеванием. Учитывая изученные в настоящее время многообразные механизмы возникновения данного заболевания, открывающиеся возможности для поиска новых методик этиотропной и патогенетической терапии на основании имеющихся современных сведений весьма актуальны.

Представленный в статье систематизированный анализ опыта применения разнообразных методик топической и системной терапии ДСП дает возможность практикующим врачам в зависимости от степени тяжести, распространенности и характера рецидивирования заболевания персонализированно подойти к терапии данного торпидного к проводимой терапии дерматоза с учетом отсутствия единых клинических рекомендаций по ведению такого рода пациентов. Поиск и обсуждение новых методик терапии продолжаются.

Литература/References

1. Konstantinou MP, Krasagakis K. Benign Familial Pemphigus (Hailey–Hailey Disease). 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
2. Nilofar D, Nidhi J, Pragya N. Hailey–Hailey disease: 2 case reports. J of Evolution of Med and Dent Sci. 2015;4(63):11083–11089. doi: 10.14260/jemds/2015/1597
3. Burge SM. Hailey–Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. Br J Dermatol. 1992;126(3):275–282. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00658.x
4. Sudbrak R, Brown J, Dobson-Stone C, Carter S, Ramser J, White J, et al. Hailey–Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump. Hum Mol Genet. 2000;9(7):1131–1140. doi: 10.1093/hmg/9.7.1131
5. Hu Z, Bonifas JM, Beech J, Bench G, Shigihara T, Ogawa H, et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey–Hailey disease. Nat Genet. 2000;24(1):61–65. doi: 10.1038/71701
6. Dobson-Stone C, Fairclough R, Dunne E, Brown J, Dissanayake M, Munro CS, et al. Hailey–Hailey disease: molecular and clinical characterization of novel mutations in the ATP2C1 gene. J Invest Dermatol. 2002;118(2):338–343. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01675.x
7. Pernet C, Bessis D, Savignac M, Tron E, Guillot B, Hovnanian A. Genitoperineal papular acantholytic dyskeratosis is allelic to Hailey–Hailey disease. Br J Dermatol. 2012;167(1):210–212. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10810.x
8. Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, et al. Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey–Hailey disease. Exp Dermatol. 2014;23(7):514–516. doi: 10.1111/exd.12410
9. von Felbert V, Hampl M, Talhari C, Engers R, Megahed M. Squamous cell carcinoma arising from a localized vulval lesion of Hailey–Hailey disease after tacrolimus therapy. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(3):e5–e7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.041
10. Holst VA, Fair KP, Wilson BB, Patterson JW. Squamous cell carcinoma arising in Hailey–Hailey disease. J Am Acad Dermatol. 2000;43(2Pt2):368–371. doi: 10.1067/mjd.2000.100542
11. Chiaravalloti A, Payette M. Hailey–Hailey disease and review of management. J Drugs Dermatol. 2014;13(10):1254–1257.
12. Helm TN. Familial Benign Pemphigus (Hailey–Hailey Disease) Treatment & Management. Secondary Familial Benign Pemphigus (Hailey–Hailey Disease) Treatment & Management [updated April 9, 2015].
13. Sand C, Thomsen HK. Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey–Hailey disease. Arch Dermatol. 2003;139(11):1401–1402. doi: 10.1001/archderm.139.11.1401
14. Rocha Paris F, Fidalgo A, Baptista J, Caldas LL, Ferreira A. Topical tacrolimus in Hailey–Hailey disease. Int J Tissue React. 2005;27(4):151–154.
15. Ikeda S, Suga Y, Ogawa H. Successful management of Hailey–Hailey disease with potent topical steroid ointment. J Dermatol Sci. 1993;5(3):205–211. doi: 10.1016/0923-1811(93)90768-k
16. Laffitte E, Panizzon RG. Is topical tacrolimus really an effective therapy for Hailey–Hailey disease? Arch Dermatol. 2004;140(10):1282. doi: 10.1001/archderm.140.10.1282-a
17. Pagliarello C, Paradisi A, Dianzani C, Paradisi M, Persichetti P. Topical tacrolimus and 50% zinc oxide paste for Hailey–Hailey disease: less is more. Acta Derm Venereol. 2012;92(4):437–438. doi: 10.2340/00015555-1297
18. Bianchi L, Chimenti MS, Giunta A. Treatment of Hailey–Hailey disease with topical calcitriol. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):475–476. doi: 10.1016/j.jaad.2003.10.668
19. Rajpara SM, King CM. Hailey–Hailey disease responsive to topical calcitriol. Br J Dermatol. 2005;152(4):816–817. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06489.x
20. Грабовская О.В., Теплюк Н.П., Колесова Ю.В. Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли: клинический случай. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019;22(3–4):86–92. [Grabovskaya OV, Teplyuk NP, Kolesova YuV. Gougerot–Hailey–Hailey's familial benign chronic pemphigus: a case report. Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei). 2019;22(3–4):86–92. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv42942
21. Хамаганова И.В., Померанцев О.Н., Новожилова О.Л., Новосельцев М.В., Воронцова И.В. Доброкачественная хроническая пузырчатка Хейли–Хейли без доказанной наследственной предрасположенности. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(4):30–33. [Khamaganova IV, Pomerantsev ON, Novozhilova OL, Novosel'tsev MV, Vorontsova IV. Benign chronic Hailey–Hailey pemphigus without proven genetic predisposition. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2015;14(4):30-33. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201514430-33
22. Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Шкребец С.В., и др. О диагностике и патогенезе семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли (клиническое и иммунопатологическое наблюдение). Вестник дерматологии и венерологии. 2007;1:13–15. [Makhneva NV, Teplyuk NP, Shkrebets SV, et al. Diagnosis and pathogenesis of bening familial chronic pemphigus (Clinical and immunopathological case report). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2007;1:13–15. (In Russ.)]
23. Ho D, Jagdeo J. Successful botulinum toxin (onabotulinumtoxin A) treatment of Hailey–Hailey disease. J Drugs Dermatol. 2015;14(1):68–70.
24. Arora H, Bray F, Cervantes J, Falto Aizpurua LA. Management of familial benign chronic pemphigus. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:281–290. doi: 10.2147/CCID.S89483
25. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли. Обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(4):7–14. [DrozhdinaMB, Koshkin SV. View of the clinic, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey–Hailey disease). Literature review. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(4):7–14. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14
26. Morrell D. Hailey–Hailey Disease (Benign Familial Pemphigus). URL: https://www.uptodate.com/contents/hailey-hailey-disease-benign-familial-pemphigus/print
27. Hohl D. Darier disease and Hailey–Hailey disease. In: Bolognia J, Jorizzo J, Schaffer J, eds. Dermatology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012. P. 894–896.
28. Dammak A, Camus M, Anyfantakis V, Guillet G. Successful treatment of Hailey–Hailey disease with topical 5-fluorouracil. Br J Dermatol. 2009;161(4):967–968. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09408.x
29. Tang MB, Tan ES. Hailey–Hailey disease: effective treatment with topical cadexomer iodine. J Dermatolog Treat. 2011;22(5):304–305. doi: 10.3109/09546631003762670
30. Le Saché de Peufeilhoux L, Raynaud E, Bouchardeau A, Fraitag S, Bodemer C. Familial benign chronic pemphigus and doxycycline: a review of 6 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):370–373. doi: 10.1111/jdv.12016
31. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современные представления об этиопатогенезе, особенностях клиники, диагностики и лечения доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли. Описание редкого клинического случая. Вятский медицинский вестник. 2018;59(3):79–84. [Drozhdina MB, Koshkin SV. View of the

etiopathogenesis, clinicfeatures, diagnosis and treatment of familial bening pemphigus (Hailey–Hailey disease). Description of rare clinical case. Medical Newsletter of Vyatka. 2018;59(3):79–84. (In Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14

32. Varada S, Ramirez-Fort MK, Argobi Y, Simkin AD. Remission of refractory benign familial chronic pemphigus (Hailey–Hailey disease) with the addition of systemic cyclosporine. J Cutan Med Surg. 2015;19(2):163–166. doi: 10.2310/7750.2014.14037

33. D'Errico A, Bonciani D, Bonciolini V, Verdelli A, Antiga E, Fabbri P, et al. Hailey–Hailey disease treated with methotrexate. J Dermatol Case Rep. 2012;6(2):49–51. doi: 10.3315/jdcr.2012.1098

34. Berger EM, Galadari HI, Gottlieb AB. Successful treatment of Hailey–Hailey disease with acitretin. J Drugs Dermatol. 2007;6(7):734–736.

35. Sire DJ, Johnson BL. Benign familial chronic pemphigus treated with dapsone. Arch Dermatol. 1971;103(3):262–265.

36. Kaniszewska M, Rovner R, Arshanapalli A, Tung R. Oral glycopyrrolate for the treatment of Hailey–Hailey disease. JAMA Dermatol. 2015;151(3):328–329. doi: 10.3315/jdcr.2012.1098

37. Cao S, Lilly E, Chen ST. Variable Response to Naltrexone in Patients with Hailey–Hailey Disease. JAMA Dermatol. 2018;154(3):362–363. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5463

38. Ibrahim O, Hogan SR, Vij A, Fernandez AP. Low-Dose Naltrexone Treatment of Familial Benign Pemphigus (Hailey–Hailey Disease). JAMA Dermatol. 2017;153(10):1015–1017. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2445

39. Kieffer J, Le Duff F, Montaudié H, Chiaverini C, Lacour JP, Passeron T. Treatment of severe Hailey–Hailey disease with apremilast. JAMA Dermatol. 2018;154(12):1453–1456. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2191

40. Kukova G, Homey B, Bruch-Gerharz D, Diedrichson E. Familial benign chronic pemphigus (Hailey–Hailey disease): successful treatment with carbon dioxide laser. Hautarzt. 2011;62(4):258–261. doi: 10.1007/s00105-011-2151-8

41. Pretel-Irazabal M, Lera-Imbuluzqueta JM, Espana-Alonso A. Carbon dioxide laser treatment in Hailey–Hailey disease: a series of 8 patients. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(4):325–333. doi: 10.1016/j.adengl.2013.03.004

42. Awadalla F, Rosenbach A. Effective treatment of Hailey–Hailey disease with a long-pulsed (5 ms) alexandrite laser. J Cosmet Laser Ther. 2011;13(4):191–192. doi: 10.3109/14764172.2011.594062

43. Downs A. Smoothbeam laser treatment may help improve hidradenitis suppurativa but not Hailey–Hailey disease. J Cosmet Laser Ther. 2004;6(3):163–164. doi: 10.1080/14764170410003002

44. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey–Hailey disease. Arch Dermatol. 1999;135(4):423–427. doi: 10.1001/archderm.135.4.423

45. Hunt KM, Jensen JD, Walsh SB, et al. Successful treatment of refractory Hailey–Hailey disease with a 595-nm pulsed dye laser: a series of 7 cases. J Am Acad Dermatol. 2015;72(4):735–737. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.023

46. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaén P, Acevedo A, Córdoba S. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey–Hailey disease). J Am Acad Dermatol. 2002;47(5):740–742. doi: 10.1067/mjd.2002.124802

47. Fernández Guarino M, Ryan AM, Harto A, Pérez-García B, Arrázola JM, Jaén P. Experience with photodynamic therapy in Hailey–Hailey disease. J Dermatolog Treat. 2008;19(5):288–290. doi: 10.1080/09546630801958220

48. Wulf HC, Wiegell SR. Treatment of Familial Benign Chronic Pemphigus with Superficial Radiotherapy. JAMA Dermatol. 2022;158(3):283–287. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5491

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор и обработка материала, обследование пациентов и назначение терапии, написание текста статьи — М.Б. Дрождина; концепция и дизайн статьи, обследование пациентов и назначение терапии, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи — С.В. Кошкин.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, diagnostic and treatment, research, text writing — Marianna B. Drozhdina; concept and design of the article, diagnostic and treatment, editing, approval of the final version of the article — Sergey V. Koshkin.

Информация об авторах

***Дрождина Марианна Борисовна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7689-8350; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhdina@yandex.ru
Кошкин Сергей Владимирович — д.м.н, профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6220-8304; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Information about the authors

***Marianna B. Drozhdina** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 112 K. Marks street, 610027 Kirov, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7689-8350; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhdina@yandex.ru
Sergey V. Koshkin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6220-8304; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 09.05.2024
Принята к публикации: 19.11.2024
Опубликована онлайн: 25.11.2024

Submitted: 09.05.2024
Accepted: 19.11.2024
Published online: 25.11.2024

https://doi.org/10.25208/vdv16749

Ксероз: от патогенеза к решению практических задач

© Торшина И.Е.

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Ксероз — широко распространенный симптомокомплекс с разнообразными по этиологии патогенетическими механизмами развития дерматозов, который регистрируется у людей разного возраста с широким диапазоном частоты и степени выраженности. Статья содержит наиболее актуальные данные об особенностях развития и клинических проявлений ксероза в аспекте его связи с различными факторами эндо- и экзогенной природы. Представлен анализ современных наиболее актуальных публикаций, посвященных изучению механизмов формирования ксероза в зависимости от генетических и преморбидных факторов, влияния внешних причин, связанных с особенностями ухода за кожей у здоровых лиц и больных с эндокринопатиями, заболеваниями инфекционной и неинфекционной природы, патологией внутренних органов и ятрогенией. Вне зависимости от происхождения ксероза обосновано включение в базовую терапию топических препаратов линии Липобейз на основе натуральных масел в комбинации с другими активными компонентами, включая бета-глюкан овса, применение которых позволяет купировать симптоматику ксероза и повысить качество жизни больных.

Ключевые слова: **ксероз; этиология и патогенез; клинические проявления; терапия**

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке фармацевтической компании ООО «Фармтек».

Для цитирования: Торшина И.Е. Ксероз: от патогенеза к решению практических задач. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):81–91. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16749

CC BY NC

https://doi.org/10.25208/vdv16749

Xerosis: from pathogenesis to solving practical problems

© Irina E. Torshina

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Xerosis is a widespread symptom of dermatoses of various etiologies and pathogenetic mechanisms, which is recorded in people of different ages with a wide range of frequency and severity. The article contains the most current data on the features of the development and clinical manifestations of xerosis in terms of its connection with various factors of endo- and exogenous nature. An analysis of modern publications devoted to the study of the mechanisms of xerosis formation depending on genetic and premorbid factors, the influence of external causes associated with the characteristics of skin care in healthy individuals, patients with endocrinopathies, infectious and non-infectious diseases, visceropathy and iatrogenics is presented. Regardless of the origin of xerosis, it is justified to include in basic therapy topical preparations of the Lipobase line based on colloidal oats in combination with auxiliary components, the systematic use of which makes it possible to relieve the symptoms of xerosis and improve the quality of patient's life.

Keywords: **xerosis; etiopathogenesis; clinical manifestations; therapy**

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

Funding source: the manuscript was prepared with the financial support of the pharmaceutical company Pharmtek LLC.

For citation: Torshina IE. Xerosis: from pathogenesis to solving practical problems. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):81–91. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16749

CC BY NC

Введение

Одним из наиболее частых симптомов поражения кожи различной степени выраженности является сухость кожного покрова, обозначаемая как ксероз. Актуальность проблемы изучения ксероза обусловлена его негативным влиянием на качество жизни больных ввиду неприятных ощущений и изменений во внешнем виде кожи, что проявляется чувством стягивания, шелушением, зудом, отсутствием гладкости и достаточной эластичности кожной поверхности, изменениями окраски кожи в виде гипо- и/или гиперпигментации.

Сухость кожи при отсутствии адекватного ухода может быть ассоциирована с последовательным развитием гиперкератотических изменений, нарушением физиологических свойств кожи и формированием трещин различной глубины. Ксероз кожи может быть как причиной, так и следствием нарушения барьерной функции, что может повышать риск развития контактной сенсибилизации. Изучение процессов формирования ксероза и обоснование методов и способов его коррекции представляют собой важную задачу клинической медицины.

Многозначность термина «ксероз» (синонимы: «сухость кожи», «астеатоз», «ксеродермия») обусловлена разнообразием клинических и патогистологических понятий и зависит не только от этиологии и патогенеза заболеваний кожи, но и наличия/отсутствия висцеропатий. Спектр ксеротических проявлений варьирует от физиологических особенностей нормальной кожи до самостоятельной нозологической формы болезни, что свидетельствует о сложных механизмах формирования ксероза и подтверждает актуальность проблемы ксероза в медицинской науке и клинической практике.

Так, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ксероз кожи имеет самостоятельный код L85.3, а в бета-версии МКБ-11 (май 2018 г.) сохраняется как отдельный диагноз «Ксероз кожи/астеатоз» под кодом ED54 в виде «состояния, обычно вызываемого недостатком эпидермальных липидов, которое включает атопическую ксеродермию, бессимптомный или зудящий ксероз кожи, астеатоз и старческий ксероз» [1, 2].

Проблема изучения различных аспектов ксероза сохраняет свою актуальность, что подтверждается количеством публикаций с использованием ключевого слова «ксероз». Так, по данным PubMed за период с 2007 по 2023 г. их число составило 988. Поиск проблемных статей по изучению ксероза на основании данных издательства Wiley (online library) только за последние четыре года (с 2020 по 2023 г.) обнаружил 810 публикаций.

В анализ включены публикации из указанных электронных баз данных первичной и вторичной информации с формулировкой «сфокусированного вопроса» в соответствии с 4-ступенчатой формулой PICO, а именно:

1) Population (или Patient) — целевой контингент, т.е. популяция или пациент с проявлениями ксероза, для оценки особенностей клинических проявлений;

2) Intervention (или Exposure) — вмешательство (или воздействие) в отношении пациентов с проявлениями ксероза;

3) Comparison — сопоставление (или сравнение) триггеров, патогенетических механизмов формирования ксероза у различных групп пациентов;

4) Outcomes — исходы (или результаты) применения различных способов и методов коррекции ксероза.

Таким образом, на основании соблюдения принципов поиска достоверной научной медицинской информации/документации с применением фильтров электронных баз данных в виде включения только полнотекстовых статей с применением ключевого слова «ксероз» в соответствии с формулой PICO за период с 2007 по 2023 г. были выбраны 37 публикаций, 5 клинических рекомендаций по ведению больных с атопическим дерматитом (1), ихтиозом (2), псориазом (1) и экземой (1) и 1 патент, в которых рассматриваются проблемы ксероза с точки зрения этиологии, патогенеза, особенностей клинических проявлений при различных заболеваниях, а также инструментальная оценка измерения степени выраженности ксероза и обоснование способов и методов его коррекции.

Классификация ксероза

Попытки дифференцированного подхода к определению типа/варианта ксероза были предприняты R. Baran и H.I. Maibach (1998), когда в своем известном учебном издании по косметической дерматологии авторы предложили две основные клинические разновидности сухой кожи: 1) конституционально сухая кожа и 2) приобретенная сухая кожа [3]. Однако такое деление весьма условно, поскольку особенности конституции и влияние эндо- и экзогенных факторов, несомненно, формируют индивидуальные особенности развития, течения ксероза и его клинических проявлений.

Конституционально сухая кожа рассматривается как результат генетического дефицита и/или нарушения метаболизма энзимов, липидов и других структурных компонентов анатомического строения и физиологического состояния кожи. Конституциональный ксероз как первично формирующийся процесс связан с генетически детерминированным дефектом кератинизации рогового слоя, межклеточных липидов, гидролипидной пленки, трансэпидермального водного обмена и pH кожи [1, 2]. Классическими примерами заболеваний, проявляющихся сухостью кожи, являются наследственно обусловленные дерматозы с аномалиями кератинизации (атопический дерматит, различные варианты ихтиоза, псориаз и др.) [1, 2, 4–8].

Первично развивающийся ксероз обычно наблюдается у больных от момента рождения (или времени наступления активных проявлений дерматоза в соответствии со стадийностью его течения) до старости, а степень выраженности ксероза значительно влияет на качество жизни пациентов и зависит от тяжести дерматоза и особенностей ухода за кожей.

Ксероз как клинический признак генетически обусловленного процесса может занимать различные места в условном «рейтинге» симптомов дерматоза: от постоянного даже при ремиссии у больных с атопическим дерматитом и ихтиозом до переменного, лишь иногда регистрирующегося, например, у пациентов с экземой и др. [4, 5, 7, 9]. Наследственно обусловленный ксероз кожи выступает благоприятным фоном для развития инфекционных (гнойничковых, вирусных) заболеваний кожи.

Кроме первично развивающейся патологической сухости кожи возможно формирование физиологического варианта конституционального ксероза, обусловленного возрастными анатомо-физиологическими

особенностями кожи у детей первого года жизни, у лиц с тонкой чувствительной кожей, а также у пожилых в виде старческого (сенильного) ксероза при отсутствии достаточного функционирования сальных желез. Нередко аналогичные особенности состояния кожи в виде сухости могут наблюдаться и у других членов семьи пациента.

Наиболее частый вариант — приобретенный ксероз, который формируется под воздействием эндогенных и внешних факторов в результате онтогенеза [2, 3].

Ксероз и влияние внешних факторов

Спектр факторов, провоцирующих формирование приобретенного (вторичного) ксероза, разнообразен и включает экзо- и эндогенные триггеры, которые могут сочетаться у больных в различных комбинациях.

Ксеротические нарушения обусловлены патофизиологическими факторами, влияющими на целостность кожного барьера посредством изменений рогового слоя или аномалий кератинизации рогового слоя, межклеточных липидов и гидролипидной мантии, трансэпидермального водного обмена и pH кожи. Так, факторы окружающей среды имеют немаловажное значение в развитии ксероза. Известно, что высокие/низкие температуры или их резкие колебания способны инициировать ксероз или усиливать его проявления [10–12]. В зимний период трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ) увеличивается на 25%, а летом сезонные ухудшения состояния кожи могут наблюдаться в виде усиления сухости кожного покрова при агрессивном действии УФО или кондиционеров. Осенне-зимний период достаточно агрессивен в отношении как формирования, так и более тяжелого течения ксероза из-за сочетания низких температур и пониженной влажности помещений в условиях работы обогревательных приборов.

Особенно чувствительны к действию внешних факторов пациенты с уже имеющимися хроническими заболеваниями кожи, когда основным симптомом дерматоза является генетически детерминированный ксероз, например, больные с атопическим дерматитом, ихтиозом, псориазом, красным плоским лишаем и др. [2, 4–7].

Период пандемии COVID-19 (SARS-CoV-2) вызвал необходимость частого использования антисептических средств и ношения индивидуальных средств защиты, что не могло не отразиться как на физиологическом состоянии кожи, так и на течении хронических дерматозов в виде ксероза [13, 14]. С другой стороны, необходимость применения антисептических средств на систематической основе при выполнении своих трудовых функций формирует группы профессионального риска развития ксероза у трудоспособного населения (например, медицинские работники, сотрудники пищевых производств, парикмахеры, строители, лица декретированных профессий и др.) [13–16].

Однако даже вне зависимости от профессионального риска развития сухости кожи и при отсутствии генетической предрасположенности к ее формированию возможны изменения физиологических свойств кожного покрова, которые могут быть обусловлены неправильным уходом с использованием ощелачивающих средств. Так, ежедневные процедуры ухода за кожей предусматривают ее очищение, а значит, качество и жесткость воды способны оказывать негативное влияние на поверхность кожи.

В ретроспективном когортном исследовании 30 721 донора крови в Дании было установлено, что: 1) распространенность среднетяжелого и тяжелого ксероза у обследованных доноров, являющихся группой потенциально здоровых лиц, при отсутствии у них дерматозов, проявляющихся ксерозом, составила 15,5%; 2) имеется устойчивая связь между ксерозом, о котором сообщают сами пациенты, и повышением жесткости воды [17]. Таким образом, исследователи заявляют о прямой зависимости между наличием ксероза, его выраженностью и степенью жесткости воды [17].

Использование жесткой воды в бытовых целях увеличивает риск более частого применения мыла и других очищающих средств, что может потенцировать развитие аллергических и ирритантных реакций [10–14, 17]. Негативные последствия влияния жесткой воды на кожу обусловлены снижением растворимости средств для стирки, необходимостью их применения в бóльшем количестве и увеличением риска воздействия на кожу из-за сохранения остатков компонентов моющих средств на коже. Высокое содержание в жесткой воде кальция ослабляет процесс пенообразования, удлиняет период намыливания мыла и вызывает необходимость его чрезмерного потребления с параллельным процессом более длительного очищения кожи. Результатом такого действия жесткой воды является формирование контактного и/или аллергического дерматита с явлениями сухости кожи.

Британскими исследователями S.G. Danby и соавт. (2018) было установлено статистически значимое увеличение риска развития атопического дерматита в районах с жесткой водой, особенно выраженное в группе лиц с мутациями гена, кодирующего филлагрин. Однако использование с раннего возраста умягчителей воды во время мытья предупреждает возникновение атопического дерматита или уменьшает частоту его обострений [10].

Аналитические данные по изучению влияния жесткой воды на барьерную функцию кожи младенцев в возрасте 3–36 месяцев продемонстрировали, что жесткая вода приводит к усилению дисфункции кожного барьера с повышением ТЭПВ и эритеме, развитие которых опосредовано увеличением времени контакта с мощным детергентом натрия лаурилсульфатом, который входит в состав большинства моющих средств. При использовании воды с высокой степенью жесткости существует риск сохранения на коже частиц моющего средства, содержащих, в частности, лаурилсульфат натрия, а также необходимость более длительного контакта кожи с водой с целью удаления моющего средства [11].

Результаты исследования обнаружили достоверные различия уровня жесткости воды и степени ТЭПВ при сравнении этих показателей у младенцев разных возрастов, в том числе с мутациями гена, кодирующего филлагрин. У детей в возрасте 3 месяцев негативное влияние жесткой воды с развитием первой фазы атопического дерматита с преобладанием экссудативного воспаления (атопической экземы) регистрировалось в 3 раза чаще, чем у детей в возрасте 12 месяцев. Авторы исследования предполагают, что по мере созревания рогового слоя вредное воздействие жесткой воды на барьерную функцию кожи со временем может уменьшаться [11].

Проведенный группой британских исследователей (Z.K. Jabbar-Lopez и соавт., 2020) анализ влияния

жесткости воды на течение атопического дерматита у детей с целью установления доказательств взаимодействия генотипа и фенотипа показал статистически значимое влияние жесткой воды на риск формирования атопического дерматита (атопической экземы) при наличии у пациентов мутаций генов, кодирующих филлагрин [12].

Группой японских исследователей (A. Tanaka и соавт., 2015) было установлено, что ионы минералов, содержащиеся в водопроводной воде, способны реагировать с жирными кислотами мыла, что приводит к образованию нерастворимого осадка (так называемого металлического мыла) на коже во время мытья. Действие «металлического мыла» может оказывать отрицательное влияние на состояние кожного покрова. Как показал эксперимент, при нанесении «металлического мыла» на кожу мышей линии NC/Tnd (экспериментальная модель атопического дерматита у человека) усиливалась воспалительная реакция, сопровождавшаяся повышением уровня иммуноглобулина Е в плазме и экспрессией провоспалительных цитокинов. Когда в эксперименте мытье мышей линии NC/Tnd осуществляли с мылом, но в сверхчистой мягкой воде при отсутствии в ней ионов кальция (Ca^{2+}) и магния (Mg^{2+}), сухость и зуд кожи уменьшались. Аналогичные результаты были получены у здоровых добровольцев: мытье рук в сверхчистой воде предупреждало развитие у них ксероза. У включенных в эксперимент лиц с сухой кожей, принимавших душ исключительно со сверхчистой водой в течение месяца, статистически значимо уменьшились сухость и зуд. Таким образом, проведенный эксперимент позволил исследователям сделать вывод о терапевтической целесообразности применения сверхчистой мягкой воды, освобожденной от примесей ионов минералов, у пациентов с кожными заболеваниями с целью профилактики и лечения ксероза [18].

Возрастные аспекты ксероза: влияние висцеропатий и метаболических нарушений

Возрастными группами риска по снижению гидратации кожи являются младенцы (неонатальный период) и пожилые лица. Инволютивные изменения кожи с возрастом находят свое отражение в увеличении частоты ксероза у людей зрелого и пожилого возраста. Так, в исследовании M. Augustin и соавт. (2018), которое включало 48 630 респондентов, было зарегистрировано увеличение с возрастом частоты встречаемости ксероза в 2,4 раза — от 16,7% исследуемых в возрасте 16–19 лет до 38,4% в группе 60–70-летних лиц [2]. Ксероз у пожилых людей зависит от множества следующих факторов в различной степени воздействия и комбинации: 1) внутренние возрастные изменения; 2) применение диуретиков, статинов и других лекарств, негативно влияющих на гидратацию кожи и состояние ее матрикса; 3) системные заболевания и эндокринопатии (например, гипотиреоидизм); 4) чрезмерное использование обогревателей и/или кондиционеров.

Наличие у пациентов различных висцеро- и эндокринопатий, частота встречаемости которых имеет тенденцию к увеличению с возрастом, оказывает значительное влияние на состояние кожного покрова, нередко проявляясь разнообразными синдромами, включающими ксероз. Сухость кожи, часто сопровождающаяся зудом, парестезиями, хрупкостью, развивается у больных с хроническими заболеваниями почек, гепатопатиями (первичным билиарным холангитом, первичным склеротическим холангитом, лекарственным и внепеченочным холестазом), гиперпаратиреозом, гипотиреозом, синдромом мальабсорбции и сахарным диабетом [19–20].

Механизмы формирования ксероза при сахарном диабете можно представить в виде каскада последовательно и параллельно развивающихся патологических процессов:

1) гликирование коллагена;

2) изменение структуры корнеального слоя эпидермиса с высоким риском проникновения патогенной микробиоты, аллергенов, токсинов и одновременная агрессия со стороны облигатных и факультативных микроорганизмов;

3) секреция кератиноцитами цитокинов в попытке макроорганизма саморегулировать процесс регенерации;

4) повышение pH, изменение активности протеаз с формированием воспалительной реакции, разрушение липидного слоя и увеличение ТЭПВ;

5) гиперпластические процессы в эпидермисе, в том числе посредством снижения его десквамации.

Характерными особенностями диабетической кожи являются сухость (обезвоженность) в сочетании с гиперкератозом, истончением эпидермиса и наличием признаков воспаления. У больных сахарным диабетом ксероз в сочетании с трофическими нарушениями может послужить основой для развития тяжелых осложнений в виде липоидного некробиоза и гангренизации, профилактика которых — неотъемлемая часть программ реабилитации и ухода за кожей [19, 20].

Ксероз как маркер инфекционных заболеваний

Ксеротические изменения кожи могут быть основным или ассоциированным признаком различных дерматозов инфекционной природы. Так, дерматологическим маркером инфекции вируса иммунодефицита человека может выступать ксероз, сопровождающийся зудом [21, 22]. Особенностями ассоциированного с ВИЧ-инфекцией ксероза является его рефрактерность к применению антигистаминных и топических кортикостероидных препаратов с тенденцией к формированию симптоматики ВИЧ-инфекции в виде разнообразных вариантов пиодермий, микотической инфекции, кандидоза, папилломавирусных инфекций, контагиозного моллюска и др. [21, 22]. Следовательно, для максимально возможного сохранения качества жизни больных с ВИЧ-инфекцией/СПИД контроль за выраженностью ксероза имеет чрезвычайно важное значение, обеспечивая профилактику возрастающей агрессии оппортунистических инфекционных агентов и абсолютных патогенов бактериальной, вирусной и микотической этиологии.

С научной и практической точки зрения представляет интерес экспериментальное исследование группы авторов, которые изучали связь между ксерозом кожи и молекулярными изменениями содержания дермальных липидов, воды и каротиноидов (ликопина) в более глубоких слоях кожи и жизнеспособном эпидермисе и в дерме у здоровых, пожилых людей, больных атопическим дерматитом и ВИЧ-инфицированных [22].

В экспериментальной работе M. Mischo и соавт. (2014) было установлено, что ксероз у пожилых пациентов, больных с ВИЧ и атопическим дерматитом, реа-

лизуется посредством совершенно разных механизмов, затрагивающих роговой слой и другие слои эпидермиса, а также дерму. Так, на непораженных участках кожи у пациентов с атопическим дерматитом во всех возрастных группах не были зарегистрированы статистически значимые изменения водного метаболизма эпидермиса, тогда как у пациентов с ВИЧ обнаружено повышенное содержание воды. В коже у больных с ВИЧ значительно повышен уровень каротиноидов эпидермиса (ликопина) в сравнении с лицами без ВИЧ и в коже хронологически старшего возраста [22]. По мнению M. Mischo и соавт. (2014), у пациентов с ВИЧ преждевременное старение кожи скорее связано с неблагоприятными эффектами избыточного уровня ликопина и одновременным снижением его антиоксидантной эффективности, что неизбежно увеличивает риск фотостарения.

Результаты исследования M. Mischo и соавт. (2014) показали, что уровень дермальных липидов молодой кожи статистически значимо повышен по сравнению с кожей умеренного и пожилого возраста. Кожа больных атопическим дерматитом характеризуется значительным снижением уровня дермальных липидов. Авторы высказывают предположение о том, что: 1) снижение уровня дермальных липидов может коррелировать с чрезмерным ремоделированием тканей, зудом и воспалением, взаимозависимым, но общим для пациентов с атопическим дерматитом и ВИЧ; 2) рост уровня дермальных липидов может быть обусловлен межклеточным отеком, увеличением вазодилатации и сосудистой проницаемостью, что характеризует изменения кожи у пациентов с атопическим дерматитом и в меньшей степени в стареющей коже [22].

Ятрогенный ксероз

Ксероз может быть отражением ожидаемых нежелательных явлений и/или побочных эффектов, осложнений от применяемой терапии по поводу некоторых заболеваний кожи, внутренних органов и систем [1, 2]. Использование лекарственных препаратов на основе аналога витамина А (синтетические ретиноиды) в качестве основной терапии генетически обусловленных (ихтиоз) или приобретенных (авитаминозы различного происхождения) заболеваний с нарушениями кератинизации, болезней сальных желез (акне) может проявляться ксерозом различной степени выраженности, что значительно снижает комплаенс больных в отношении продолжения применяемого лечения [1, 2, 5].

Длительное использование топических кортикостероидов, назначаемых для купирования воспалительного процесса острых и особенно хронических стероидчувствительных дерматозов, также может сопровождаться сухостью кожи [6, 9].

У пациентов, получающих в качестве базовой терапии диуретические препараты, гиполипидемические средства, антагонисты кальция, бета-блокаторы, противоревматические препараты, нередко формируется лекарственно индуцированный ксероз кожи, характеризующийся ощущением стянутости. Необходимость применения перечисленных лекарственных препаратов возрастает у больных пожилого возраста и потенцирует развитие у них сенильного ксероза.

Курсовое длительное использование контрацептивных лекарственных препаратов и/или антиандрогенов может изменять состояние кожи женщин, что проявляется повышенной ТЭПВ с формированием ксероза [16, 23]. Изменения гормонального статуса в периоде климактерия может проявляться не только диффузным ксерозом, но и тяжелой локальной формой ксероза в виде ладонно-подошвенной кератодермии [16, 24].

Особую категорию больных с высоким риском развития ксероза составляют онкологические пациенты, получающие противоопухолевые препараты (антиметаболиты), лучевую терапию и другие агрессивные методы лечения, которые формируют симптоматику кожной токсичности [24, 25].

Ожидаемые нежелательные явления и осложнения, обусловленные развитием лучевого дерматита у получающих лучевую терапию больных, требуют соблюдения общих принципов профилактики, таких как: 1) ношение свободной одежды во избежание дополнительной микротравматизации; 2) исключение любых травмирующих кожу процедур (контактные виды спорта, медицинские манипуляции и др.) в анатомических областях, подвергающихся облучению; 3) отказ от использования декоративных косметических средств в зонах воздействия лучевой терапии; 4) защита от солнечных лучей участков кожи в объеме облучения и вблизи него; 5) исключение резких перепадов температур, которые могут препятствовать регенерации кожи из-за формирования микротрещин на фоне измененной эластичности кожных покровов. Наряду с соблюдением перечисленных общих рекомендаций по уходу за кожей с целью сохранения ее физиологических свойств во время и после проведения противоопухолевой терапии у этих больных чрезвычайно важно применение комплекса специальных топических средств [24, 25].

С целью профилактики возможных осложнений со стороны кожи в виде разнообразных ангиитов, инфекционных дерматозов, а также для предупреждения субъективных признаков (зуда, жжения, чувства стягивания, парестезий) и объективной симптоматики (шелушения, эритемы, лихенизации, снижения эластичности и тургора) синдрома кожной токсичности и лучевых дерматитов следует обеспечить тщательный гигиенический уход за кожей (очищение, умывание) с использованием регенерирующих, гидратирующих и липидовосполняющих наружных средств [24, 25].

Клиническая вариабельность ксероза

Клиническая характеристика ксероза весьма разнообразна, может зависеть от типа кожи и быть представлена: 1) мелкопластинчатым шелушением на фоне усиленного кожного рисунка и/или текстуры кожи; 2) мелкими/средними морщинами в сочетании с легким шелушением в виде старческого ксероза; 3) сухостью на фоне эритемы; 4) крупнопластинчатым шелушением и трещинами, особенно выраженными в осенне-зимний сезон при действии холода (так называемая зимняя кожа).

Внешний вид измененной кожи значительно варьирует от физиологически сухой (у детей в препубертатном возрасте) до патологически сухой, атопической и/или ихтиотической.

Течение ксероза отличается вариабельностью: от редких (периодических) эпизодов интермиттирующего характера до неуклонно прогрессирующего без тенденции к регрессу. Таким образом, ксероз может проявляться транзиторно или иметь постоянный характер [1, 2, 21, 26].

В зависимости от локализации ксеротические изменения могут быть генерализованными (универсальными) или ограниченными (локальными).

С практической точки зрения имеет значение степень выраженности ксероза: 1) сухая (сухая с утолщением) кожа; 2) очень сухая кожа с выраженным огрубением и/или утолщением и формированием мелких морщин; 3) очень сухая кожа со значительным шелушением и трещинами на фоне эритемы.

Распространенность, степень тяжести ксероза и результаты ответной реакции на применяемую терапию определяют выраженность и изменчивость качества жизни больных [2, 16].

Топическая терапия и реабилитация больных с ксерозом

Как показывает практика, у пациентов с ксерозом обнаруживается сочетание различных триггерных факторов и отсутствует объективная возможность определить с достоверной точностью превалирующий из них. С другой стороны, преобладание или сочетание различных этиопатогенетических механизмов ксероза у одного и того же больного с течением времени может существенным образом изменяться. Поэтому с практической точки зрения имеет значение выбор универсального топического средства по уходу за кожей с явлениями ксероза вне зависимости от патогенетических механизмов его формирования.

Базисная терапия ксероза включает эмоленты — дерматокосметические средства местного применения, содержащие активные ингредиенты с увлажняющим, липидовосполняющим, пленкообразующим, успокаивающим кожу и/или противозудным действиями. Эмоленты (в переводе с фр. molle — мягкий) в прямом предназначении выполняют роль смягчителей, основными свойствами которых является обеспечение мягкости и гладкости кожи.

Благодаря своим разглаживающим, увлажняющим и восстанавливающим свойствам эмоленты активно применяются для коррекции ксероза. Их эффективность определяется входящими в основу формулы активными компонентами с целью восстановления поврежденного и/или укрепления физиологически неизмененного гидролипидного барьера кожи при воздействии неблагоприятных факторов (сухого и холодного воздуха, жесткой воды, бытовой химии и др.).

В составе эмолентов используются: 1) хумектанты — прямые увлажнители (например, глицерин, гиалуроновая кислота, мочевина), способные притягивать и удерживать молекулы воды, повышая уровень увлажненности кожи; 2) окклютанты — вещества, создающие на поверхности кожи водоотталкивающий барьер. Действия окклютантов обеспечивают задержку испарения воды, восстановление поврежденного кожного барьера и его защиту от агрессивных факторов. К ним относят релятивно безопасные для кожи вазелин, ланолин, минеральное масло, растительные воски и их эфиры, силиконы (диметикон и циклометикон). Эмоленты также могут содержать: растительные масла (например, масло карите, масло канолы, миндальное, кокосовое, касторовое, масло авокадо и др.); синтезированные из растительного сырья (сквален, триглицериды, керамиды и др.); жирные спирты, которые восполняют дефицит липидов в коже, способствуют ее увлажнению, питанию, повышению гладкости и эластичности.

Спектр текстур косметических средств эмолентов включает легкие формы (молочко, лосьон) и более насыщенные (бальзам), при выраженной наклонности кожи к сухости текстуры применяемых эмолентов должны быть более насыщенными.

Конечным результатом использования эмолентов является смягчение и увлажнение кожи, визуально проявляющееся уменьшением шелушения, устранением дискомфорта, обусловленного чувством стянутости, жжением и зудом.

Регулярное использование комбинации топических увлажняющих и липидовосполняющих средств для лечения ксероза кожи — важнейший компонент комплексного таргетного лечения, направленного на восстановление барьерной функции кожи [27–30]. Топические препараты для наружного лечения, называемые «базовыми терапевтическими средствами», могут быть рекомендованы для больных с атопическим дерматитом, ихтиозом и другими заболеваниями кожи, проявляющимися ксерозом: 1) в период активной терапии — в сочетании с основными способами и методами лечения; 2) в период ремиссии — с целью длительного сохранения полученного эффекта.

Уменьшению выраженности ксероза могут способствовать вещества, содержащиеся в растении семейства злаковых — овсе обыкновенном (*Avena sativa*) (коллоидный экстракт овса), натуральные масла, церамиды, фитостеролы, мочевина, витамины и др. [31–35].

Средствами базисного ухода за кожей пациентов с признаками ксероза различного происхождения являются наружные препараты линии дерматокосметики Липобейз на основе натуральных масел и коллоидного экстракта овса (например, Липобейз бальзам интенсивный).

Исследования, в которых изучались эффекты коллоидного экстракта овса в качестве базисной терапии больных при различных заболеваниях кожи, сопровождающихся сухостью, показали эффективность препаратов коллоидного экстракта овса [35–38].

Основные компоненты коллоидного экстракта овса, которые оказывают положительное воздействие на ксеротическую кожу, содержат:

1) полисахариды (в том числе бета-глюканы), обладающие выраженными гигроскопическими свойствами;

2) белки, которые обеспечивают буферизацию pH кожи, связывают воду и укрепляют кожный барьер посредством гидрофильных аминокислот;

3) липиды (3–11%) с прокерамидной активностью, способные восстанавливать влагозащитный барьер кожи и индуцирующие образование эссенциальных керамидов;

4) витамин Е, обладающий антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, позволяющий замедлить старение, способствующий регенерации кожи и контролирующий ТЭПВ;

5) сапонины и минералы.

Бета-глюканы коллоидного экстракта овса способны восстанавливать и поддерживать баланс микробиома кожи, обеспечивать укрепление естественных защитных/барьерных функций кожи, предотвращать потерю влаги [28, 29]. Иммуномодулирующие свойства бета-глюканов коллоидного экстракта овса увеличивают способность эпидермиса к его регенерации и обновлению, повышают эластичность и упругость кожи, стимулируют выработку эссенциального коллагена

и гиалуроновой кислоты. Бета-глюканы овса обладают антибактериальными и противовоспалительными свойствами, являются природным антиоксидантом и способствуют выравниванию тона кожи.

Сухость кожи является потенциальной предпосылкой для активации сапрофитной, оппортунистической микробиоты и высокого риска инфицирования абсолютными патогенами [36, 37]. В клиническом аспекте коллоидный экстракт овса обеспечивает восстановление и сохранение баланса микробиоты с ослаблением активности воспаления при заболеваниях, сопровождающихся сниженным уровнем антимикробных пептидов и высоким риском вторичного инфицирования, например при атопическом дерматите, розацеа [33, 36, 37].

Изучение положительного влияния коллоидного экстракта овса на ксеротически измененную кожу в сочетании с субъективными признаками показало, что уменьшение высвобождения провоспалительных цитокинов из кератиноцитов осуществляется посредством ингибирования продукции воспалительного цитокина интерлейкина-8 (IL-8) в кератиноцитах, индуцированных фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α), а именно путем активации ФНО-α — универсального ядерного фактора транскрипции, который осуществляет контроль экспрессии генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла (NF-κB).

Противовоспалительное действие коллоидного экстракта овса обусловлено снижением выработки цитокинов из кератиноцитов человека и ингибированием церамидами активации NF-κB в эндотелиальных клетках, индуцированной IL-1 бета; подавлением секреции IL-1 бета провоспалительных цитокинов и моноцитарного хемотоксического протеина 1 (MCP-1) [35, 38].

Коллоидный экстракт овса обеспечивает поддержку барьера влаги в кратко- и долгосрочной перспективе. Так, например, немедленным эффектом является увлажнение кожи посредством окклюзии.

Перспективные долгосрочные действия коллоидного экстракта овса связаны: 1) с процерамидной активностью; 2) нормализацией дифференцировки кератиноцитов; 3) гомеостазом кожного барьера; 4) модуляцией pH за счет увеличения выработки молочной кислоты микробиомом кожи. Контроль зуда обеспечивается торможением нейрогенного воспаления и разрывом цикла «зуд–расчесы» [13, 14].

Коллоидный экстракт овса обладает широким спектром действия и преимуществами в клинических ситуациях, когда имеется необходимость коррекции состояния ксеротической кожи. Доказано, что в составе топических средств коллоидный экстракт овса оказывает положительное влияние на качество кожного покрова при лечении атопического дерматита, при ксерозе, сопровождающем дерматиты кистей, псориаз, дерматологические проявления сахарного диабета [29–32, 38].

Коллоидный экстракт овса содержится в дерматокосметической линии Липобейз, а именно, в *бальзаме интенсивном для сухой и очень сухой кожи*.

Активными компонентами линии косметических средств Липобейз в различных комбинациях (в зависимости от препарата), кроме уникального бета-глюкана коллоидного овса, являются комплекс натуральных масел (оливковое, авокадо, ши, бораго), церамиды CeramideBIO, фитостеролы, мочевина, молочная кислота, витамины А, Е, бисаболол.

Сбалансированный комплекс натуральных масел (ши, кокоса) глубоко питает кожу, смягчает и восстанавливает ее эластичность и гладкость, образует на поверхности кожи тончайшую пленку, которая уменьшает потерю воды и поддерживает водный баланс кожи.

Усиленный увлажняющий комплекс представлен тремя компонентами натурального увлажняющего фактора из мочевины, гиалуроновой и молочной кислот, что обеспечивает контроль над ТЭПВ в коже и предохраняет ее от пересыхания.

Церамиды и фитостеролы, являясь структурными единицами эпидермального защитного барьера кожи, выступают в роли протекции от агрессивных факторов внешней среды, аллергенов и инфекционных агентов.

Включение декспантенола в состав линии дерматокосметических средств позволяет повысить регенерирующие свойства кожи, а в качестве anti-age-эффекта — предупредить формирование микротрещин, смягчая и увлажняя кожу.

Линия дерматокосметических средств Липобейз обеспечивает этапный подход в лечении ксероза:

1) бережное очищение с использованием *масла для душа и ванны*, *геля для душа*, *шампуня* и *бальзама-ополаскивателя*;

2) увлажнение в качестве основного ухода посредством применения двух лекарственных форм — *крема* и *эмульсии для тела*;

3) интенсивное восстановление, которое включает *бальзам интенсивный* и *бальзам-барьер для лица и губ*.

Важное значение при ксерозе любого происхождения имеет применение специальных средств для проведения водных процедур, так как контакт с водой может усиливать сухость кожи. Поэтому для очищения кожи не рекомендуется использование мыла со значением pH выше физиологического, а предпочтительны синдетные моющие средства в виде масла для ванны и душа [5, 7].

В период обострения заболеваний, сопровождающихся ксерозом, следует отдать предпочтение форме для очищения кожи в виде масла для душа и ванны.

Масло Липобейз (0+) *для очищения очень сухой кожи с физиологическим pH* содержит уникальную комбинацию в виде активных компонентов — натуральных масел (соевого, оливкового, макадамии, миндального, зародышей пшеницы), экстракта розмарина и витамина Е. Состав масла Липобейз для очищения очень сухой кожи обеспечивает максимально бережное очищение кожи с одновременным восстановлением защитного барьера кожи, ее увлажнения посредством эффекта «запечатывания воды» во время водной процедуры, а также поддерживает баланс микробиома кожи.

При наступлении ремиссии для очищения сухой и чувствительной кожи рекомендуется использование *геля Липобейз для душа липидовосстанавливающего* (0+), в состав которого включены активные компоненты в виде натуральных масел (ши, макадамии), витаминов А и Е, декспантенола, мочевины и бетаина. Применение геля Липобейз для душа липидовосстанавливающего обеспечивает мягкое очищение, увлажнение, смягчение кожи, а также восполняет утраченные липиды, восстанавливает и поддерживает защитную функцию кожи. Важным эффектом геля Липобейз для душа

липидовосстанавливающего является защита кожи от воздействия жесткой воды и пересыхания.

В качестве базового ухода за кожей при наличии ксероза различного происхождения и с целью интенсивного увлажнения рекомендуется использование на систематической основе *крема и/или эмульсии Липобейз*. В составе крема и/или эмульсии Липобейз содержатся комплекс натуральных масел (оливы, авокадо, ши и бораго), церамиды CeramideBIO, фитостеролы, витамины А и Е, мочевина и молочная кислота. В зависимости от локализации ксероза и его распространенности для пациентов возможно применение как разных форм (крем или эмульсия), так и различных объемов дерматокосметических средств: например, крема — в объеме 75 или 150 мл; эмульсии — в объеме 250 или 400 мл.

В линии дерматокосметики Липобейз учтены анатомо-физиологические особенности ксероза, например, с локализацией в области волосистой части головы: *шампунь Липобейз увлажняющий* и *бальзам-ополаскиватель Липобейз увлажняющий*. Систематическое использование комбинации специальных средств с целью очищения и ухода за волосистой частью головы обеспечивает бережное очищение волос и кожи скальпа, укрепляет волосы, делая их более гладкими и блестящими, увлажняет и питает кожу головы, уменьшает раздражение, оказывает кондиционирующее действие и облегчает расчесывание волос.

При наличии у больных локальных участков воспаления и ксероза на лице и красной кайме губ рекомендуется использовать специальное средство для ухода за сухой и чувствительной кожей губ и лица — *Липобейз бальзам-барьер для губ и лица восстанавливающий* (0+). В состав этого средства дерматокосметики включены активные компоненты: натуральные масла (ши, кокосовое, жожоба, макадамии, авокадо), декспантенол, витамин Е, бисаболол, дикалий глицирризинат, что обеспечивает быстрый эффект устранения жалоб, связанных с воспалительной реакцией и ксерозом, комфортное использование при отсутствии ощущения жирности и липкости.

Липобейз бальзам интенсивный для сухой и очень сухой кожи (0+) представлен усиленным составом для комплексного липидовосполняющего, увлажняющего и регенерирующего действия и включает активные компоненты в виде бета-глюкана овса, комплекса натуральных масел (кокоса, ши), мочевины, молочной и гиалуроновой кислот, витаминов А и Е, декспантенола. Потенцированное и синергичное действие компонентов Липобейз бальзама интенсивного для сухой и очень сухой кожи решает задачи глубокого восстановления и питания кожи, быстрого устранения сухости, редукции ощущения стянутости и раздражения кожи.

Результатом комплексного потенцированного действия всех компонентов и форм дерматокосметических средств Липобейз является стабильный регресс всех основных симптомов, формирующих ксероз: сухости, шелушения, зуда и трещин.

Линия препаратов Липобейз продемонстрировала эффективность при сопровождении онкологических больных с явлениями кожной токсичности как для предупреждения, так и облегчения ее клинической симптоматики, что имеет чрезвычайно важное клиническое значение для продолжения противоопухолевой терапии [39, 40].

Коллоидный экстракт овса обладает высоким уровнем безопасности для купирования симптомов ксероза в клинической практике у лиц с повышенной кожной чувствительностью, а также у особых категорий больных (беременных, детей) при ограничении терапевтических возможностей в выборе лекарственных препаратов [41, 42].

Линейка средств Липобейз содержит уникальную комбинацию компонентов, которые устраняют симптомы сухой кожи с одновременной стимуляцией процессов дифференцировки эпидермиса [40, 42]. Посредством циклического терапевтического подхода «снаружи–внутрь» и «изнутри–наружу» в уходе за сухой кожей с использованием линейки средств Липобейз реализуется влияние на одну из основных причин ксероза — патологически измененный процесс обновления клеток.

Для линии средств Липобейз клинически доказаны:

1) немедленный и пролонгированный увлажняющий эффект у пациентов с ксерозом (в том числе у пациентов с сахарным диабетом, пожилых пациентов, лиц с ятрогенными и конституциональными вариантами ксероза);

2) увеличение уровня липидов в роговом слое с последующим восстановлением барьерной функции кожи после ее повреждения;

3) быстродействие уменьшения признаков сухой кожи с двойной оценкой (субъективно и объективно) обратной связи «пациент–врач» [39–42].

Заключение

Ксероз — мультидисциплинарная проблема, которая обусловлена различным сочетанием экзо- и эндогенных факторов с разной степенью выраженности клинических проявлений. Конституциональный (первичный, физиологический и патологический) и вторично формирующийся и развивающийся ксероз имеет различные патогенетические механизмы, а многоликость ксероза проявляется его взаимосвязью как с генетически детерминированными заболеваниями, так и приобретенными дерматозами инфекционной и неинфекционной природы.

Видимые изменения ксеротической кожи в сопровождении субъективных ощущений резко меняют качество жизни больных, что требует применения базовых средств ухода вне зависимости от происхождения ксероза. В качестве базовой терапии больных с явлениями ксероза разнообразного генеза может быть успешно применена дерматокосметика на основе коллоидного экстракта овса.

Широкий спектр линии Липобейз включает средства для реализации оптимального решения проблемы ксероза, а именно три последовательных этапа, необходимых для осуществления вспомогательной базисной терапии:

1) бережное очищение;

2) основной уход;

3) интенсивное восстановление, в том числе с учетом анатомической области, распространенности и остроты процесса, выраженности ксероза в сочетании с другими объективными и субъективными симптомами дерматоза.

Регулярное использование линии средств Липобейз обеспечивает пролонгированный контроль за проявлениями ксероза различного происхождения и высокое качество жизни больных.

Литература/References

1. Pons-Guiraud A. Dry skin in dermatology: a complex physiopathology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(Suppl 2):1–4. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02379.x

2. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, et al. Positionspapier: Diagnostic und Therapie der Xerosis cutis. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(Suppl 4):3–35. doi: 10.1111/ddg.13580

3. Baran R, Maibach HI. (eds) Textbook of cosmetic Dermatology. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd; 1998. P. 774.

4. Атопический дерматит: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов Союза педиатров России, 2021. 81 с. [Atopic dermatitis: Clinical recommendations / Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists of the Union of Pediatricians of Russia with the participation of the National Alliance of Dermatovenereologists and Cosmetologists, 2021. 81 s. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2

5. Ихтиоз: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020. [Ichthyosis: Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, 2020. (In Russ.)]

6. Псориаз: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2023. [Psoriasis. Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, 2023. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_2

7. Serup J. EEMCO Guidance for the Assessment of Dry Skin (Xerosis) and Ichthyosis: Clinical Scoring Systems. Skin Res Technol. 1995;1(3):109–114. doi: 10.1111/j.1600-0846.1995.tb00029.x

8. Butala S, Mazereeuw-Hautier J, Paller AS. Ichthyosis: presentation and management. Curr Opin Pediatr. 2023;35(4):467–474. doi: 10.1097/MOP.0000000000001264

9. Экзема: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2021. [Eczema: Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2

10. Danby SG, Brown K, Wigley AM, Chittock J, Pyae PK, Flohr C, et al. The Effect of Water Hardness on Surfactant Deposition after Washing and Subsequent Skin Irritation in Atopic Dermatitis Patients and Healthy Control Subjects. J Invest Dermatol. 2018;138(1):68–77. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.037

11. Engebretsen KA, Bager P, Wohlfahrt J, Skov L, Zachariae C, Nybo Andersen AM, et al. Prevalence of atopic dermatitis in infants by domestic water hardness and season of birth: Cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(5):1568–1574.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.11.021

12. Jabbar-Lopez ZK, Craven J, Logan K, Greenblatt D, Marrs T, Radulovic S, et al. Longitudinal analysis of the effect of water hardness on atopic eczema: evidence for gene-environment interaction. Br J Dermatol. 2020;183(2):285–293. doi: 10.1111/bjd.18597

13. Торшина И.Е., Роева Д.А., Хворик Д.Ф., Никуличева А.С., Гужва И.В., Луговая А.А. Средства индивидуальной защиты как причина инициации, осложнения заболеваний кожи и формирования новых нозологий в клинической практике (по результатам многоцентрового социологического исследования). Смоленский медицинский альманах. 2023;1:92–95. [Torshina IE, Roeva DA, Khvorik DF, Nikulicheva AS, Guzhva IV, Lugovaya AA. Personal protective equipment as a cause of initiation, complications of skin diseases and the formation of new nosologies in clinical practice (according to the results of a multicenter sociological study). Smolensky Medical Almanac. 2023;1:92–95. (In Russ.)] doi: 10.37903/SMA.2023.1.18

14. Холодилова Н.А., Монахов К.Н. Оценка клинической эффективности средств на основе синтетического танина и полидоканола, современных эмолентов при лечении экземы кистей. Использование новых антисептиков для рук в период пандемии у пациентов с экземой кистей. Клиническая дерматология и венерология. 2022;21(1):59–67. [Kholodilova NA, Monakhov KN. Evaluation of clinical efficacy of synthetic tannin and polidocanol-based agents and modern emollients in the hand eczema treatment. Use of new hand antiseptics during the pandemic in patients with hand eczema. Russian Journal of Clinical Dermatol and Venereol = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2022;21(1):59–67. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20222101159

15. Kalaaji AN, Wallo W. A randomized controlled clinical study to evaluate the effectiveness of an active moisturizing lotion with colloidal oatmeal skin protectant versus its vehicle for the relief of xerosis. J Drugs Dermatol. 2014;13(10):1265–1268.

16. Misery L, Ezzedine K, Corgibet F, Dupin N, Sei JF, Philippe C, et al. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of skin types and unpleasant skin sensations and their consequences on quality of life: results of a study of a large representative sample of the French population. Br J Dermatol. 2019;180(6):1549–1550. doi: 10.1111/bjd.17467

17. Henning MA, Ibler KS, Ullum H, Erikstrup C, Bruun MT, Burgdorf KS, et al. The association between water hardness and xerosis — results from the Danish Blood Donor Study. PLoS One. 2021;16(6):e0252462. doi: 10.1371/journal.pone.0252462

18. Tanaka A, Matsuda A, Jung K, Jang H, Ahn G, Ishizaka S, et al. Ultra-pure soft water ameliorates atopic skin disease by preventing metallic soap deposition in NC/Tnd mice and reduces skin dryness in humans. Acta Derm Venereol. 2015;95(7):787–791. doi: 10.2340/00015555-2083

19. Nebus J, Wallo W. Safety and tolerance of skin protectant lotions with oatmeal in patients with diabetes. JAAD. 2008;58(2):932. doi: 10.1016/j.jaad.2007.10.312

20. Pierard GE, Piérard-Franchimont C, Scheen A. Critical assessment of diabetic xerosis. Expert Opin Med Diagn. 2013;7(2):201–207. doi: 10.1517/17530059.2013.728585

21. Nakahigashi K, Tanioka M, Araki E, SawatakeT, Miyachi Y, Utani A. Case of AIDS disclosed by refractory pruritic xerosis and molluscum contagiosum. J Dermatol. 2007;34(9):668–670. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00355.x

22. Mischo M, von Kobyletzki LB, Bründermann E, Schmidt DA, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Similar appearance, different mechanisms: xerosis in HIV, atopic dermatitis and ageing. Exp Dermatol. 2014;23(6):446–448. doi: 10.1111/exd.12425

23. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GW. The menstrual cycle and the skin. Clin Exp Dermatol. 2015;40(2):111–115. doi: 10.1111/ced.12588

24. Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. Int J Dermtol. 2017;56(9):909–914. doi: 10.1111/ijd.13371

25. Ke YT, Kuo CC. Effects of colloidal oatmeal lotion of symptoms of dermatologic toxicities induced by epidermal growth factor receptor inhibitors. Adv Skin Wound Care. 2017;30(1):27–34. doi: 10.1097/01.ASW.0000505611.28732.ba

26. Fleckman P, Newell BD, van Steensel MA, Yan AC. Topical treatment of ichthyoses. Dermatol Ther. 2013;26(1):16–25. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01526.x

27. Kottner J, Kanti V, Dobos G, Hahnel E, Lichterfeld-Kottner A, Richter C, et al. The effectiveness of using a bath oil to reduce signs

of dry skin: A randomized controlled pragmatic study. Int J Nurs Stud. 2017;65:17–24. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2016.10.010

28. Loden M. Effect of moisturizers on epidermal barrier function. Clin Dermatol. 2012;(30):286–296. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.015

29. Cerio R, Dohil M, Jeanine D, et al. Mechanism of action and clinical benefits of colloidal oatmeal for dermatologic practice. J Drugs Dermatol. 2010;9(9):1116–1120.

30. Kurtz ES, Wallo W. Colloidal oatmeal: history, chemistry and clinical properties. J Drugs Dermatol. 2007;6(2):167–170.

31. Nebus J, Nystrand G, Schmalenberg K, Wallo W. The rapid and lasting efficacy of an oatmeal lotion in improving the moisturization and skin barrier properties of extra dry, itchy skin. JAAD. 2010;62(3):S1,AB56. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.605

32. Nebus J, Nystrand G, Schmalenberg K, Suero M, Wallo W. Comparing the effectiveness of an oatmeal cream versus a prescription device cream in improving skin moisturization and barrier function in moderate to severe dry skin. JAAD. 2011;64(2):S1. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.317

33. Schweiger D, Baufeld C, Drescher P, Oltrogge B, Höpfner S, Mess A, et al. Efficacy of a new tonic containing urea, lactate, polidocanol, and glycyrrhiza inflata root extract in the treatment of a dry, itchy, and subclinically inflamed scalp. Skin Pharmacol Physiol. 2013;26(2):108–118. doi: 10.1159/000348473

34. Nebus J, Suero M, Warren W. A 3-week moisturization study followed by a 2-week regression phase to evaluate the efficacy of a triple oat skin protectant cream versus a ceramide cream on moderate to severe dry skin. JAAD. 2014;70(5):S1. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.251

35. Sobhan M, Hojatin M, Vafaie SY, Ahmadimoghaddam D, Mohammadi Y, Mehrpooya M. The efficacy of colloidal oatmeal cream 1% as add-on therapy in the management of chronic irritant hand eczema: A double-blind study. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020;13:241–251. doi: 10.2147/CCID.S246021

36. Kim HS, Hwang HJ, Seo WD, Do SH. Oat (*Avena sativa* L.) Sprouts Restore Skin Barrier Function by Modulating the Expression of the Epidermal Differentiation Complex in Models of Skin Irritation. Int J Mol Sci. 2023;24(24):17274. doi: 10.3390/ijms242417274

37. Liu-Walsh F, Tierney NK, Hauschild J, Rush AK, Masucci J, Leo GC, et al. Prebiotic Colloidal Oat Supports the Growth of Cutaneous Commensal Bacteria Including *S. epidermidis* and Enhances the Production of Lactic Acid. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2021;14:73–82. doi: 10.2147/CCID.S253386

38. Reynertson KA, Garay M, Nebus J, Chon S, Kaur S, Mahmood K, et al. Anti-inflammatory activities of colloidal oatmeal (Avena sativa) contribute to the effectiveness of oats in treatment of itch associated with dry, irritated skin. J Drugs Dermatol. 2015;14(1):43–48.

39. Варламова С.Е., Антимоник Н.Ю., Козлова Н.М., Макеев Ю.М., Бердов Б.А., Болотина Л.В., и др. Отечественный опыт профилактики и лечения проявлений кожной токсичности у пациентов мКРР, получающих ингибиторы EGFR, на примере препарата панитумумаб. Злокачественные опухоли. 2013;3:42–50 [Varlamova SE, Antimonik NYu, Kozlova NM, Makeev YuM, Berdov BA, Bolotina LV, et al. Domestic experience in the prevention and treatment of skin toxicity in mCRC patients receiving EGFR inhibitors, using the example of the drug panitumumab. Malignant Tumors. 2013;3:42–50. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2013-3-42-50

40. Патент 269993 Российская Федерация, МПК51 A61K 39/395 A61P 17/00. Способ коррекции дерматологических реакций у онкологических больных при применении терапии ингибиторами EGFR / Ушакова Н.Д., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Тихановская Н.М.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. № 2018125411, 10.07.2018; опубл. 30.05.2019. Бюл. № 16. [Patent 269993 Russian Federation, MPK51 A61K 39/395 A61P 17/00 Method for correcting dermatological reactions in cancer patients when using EGFR inhibitor therapy / Ushakova ND, Vladimirova LYu, Popova IL, Abramova NA , Storozhakova AE, Tikhanovskaya NM.; applicant and patent holder of the Federal State Budgetary Educational Institution “Rostov Scientific Research Oncology Institute” of the Ministry of Health of the Russian Federation. No. 2018125411, 07.10.2018; publ. 05.30.2019. Bulletin No. 16. (In Russ.)]

41. Холодилова Н.А., Беляева А.С. Полиморфный дерматоз беременных: современный взгляд на проблему. Фарматека. 2022;29(8):28–31. [Kholodilova NA, Belyaeva AS. Polymorphic dermatosis of pregnant women: a modern view of the problem. Farmateka. 2022;29(8):28–31. (In Russ.)] doi: 10.18565/pharmateca.2022.8.28-31

42. Камаев А.В., Трусова О.В., Бутырина У.А., Макарова И.В. Повышение эффективности лечения детей с атопическим дерматитом в результате использования комплекса эмолиентов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64:(3):109–117. [Kamaev AV, Trusova OV, Butyrina UA, Makarova IV. Improvement of therapy efficacy in children with atopic dermatitis due to emollient complex. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2019;64:(3):109–117. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-109-117

Информация об авторе

Торшина Ирина Евгеньевна — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6562-0556; eLibrary SPIN: 1222-6560; e-mail: irina-torsina@mail.ru

Information about the author

Irina E. Torshina — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 28 Krupskaya street, 214019 Smolensk, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6562-0556; eLibrary SPIN: 1222-6560; e-mail: irina-torsina@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 10.01.2024
Принята к публикации: 19.11.2024
Опубликована онлайн: 25.11.2024

Submitted: 10.01.2024
Accepted: 19.11.2024
Published online: 25.11.2024

https://doi.org/10.25208/vdv16809

Рецидив акне после терапии системным изотретиноином: причины и методы профилактики

© Тлиш М.М., Шавилова М.Е.*

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Изотретиноин является эффективным препаратом для терапии пациентов с тяжелыми формами акне, что доказано в большом количестве исследований и закреплено в клинических рекомендациях дерматологических сообществ различных стран. Несмотря на это, сложные патофизиологические процессы развития акне обусловливают риск рецидива заболевания. Определение прогностических факторов обострения акне после терапии изотретиноином — значимая проблема, которая активно обсуждается в научных публикациях последних лет.
В статье акцентировано внимание на том, что эффективность изотретиноина у больных акне зависит как от лечебной стратегии, так и от особенностей течения заболевания (генетической отягощенности, коморбидной патологии), которые для каждого пациента индивидуальны. Приводится анализ собственных клинических наблюдений пациентов с акне, у которых рецидивы заболевания явились следствием либо неверного режима дозирования препарата, либо отсутствия коррекции сопутствующей патологии, либо раннего дебюта и изначально тяжелого течения дерматоза. Отмечено, что персонифицированный подход к ведению таких больных и профилактика факторов, провоцирующих рецидив, позволяют сформировать у врача и пациента реалистичные ожидания от терапии изотретиноином, повысить его эффективность и снизить вероятность прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: **рецидив акне; терапия изотретиноином; изотретиноин Lidose; Акнекутан; клинический случай**

Конфликт интересов: М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова являлись лектором/участником мероприятий, спонсируемых ООО «Ядран».

Источник финансирования: статья опубликована при поддержке ООО «Ядран».

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

Для цитирования: Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Рецидив акне после терапии системным изотретиноином: причины и методы профилактики. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):92–100. https://doi.org/10.25208/vdv16809

https://doi.org/10.25208/vdv16809

Recurrence of acne after treatment with systemic isotretinoin: causes and methods of prevention

© Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova*

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Isotretinoin is an effective drug for the treatment of patients with severe forms of acne, which has been proven in a large number of studies and is enshrined in the clinical recommendations of dermatological communities in various countries. Despite this, the multifactorial etiology and complex pathophysiological processes of acne development determine the risk of relapse of the disease. Determining prognostic factors for exacerbation of acne after isotretinoin therapy is a significant problem that has been actively discussed in scientific publications in recent years. The article focuses on the fact that the effectiveness of isotretinoin in patients with acne depends both on a competent treatment strategy and on the characteristics of the course of the disease (genetic burden, comorbid pathology), which are individual for each patient. An analysis of our own clinical observations of patients with acne, in whom relapses of the disease were the result of either an incorrect dosage regimen of the drug, or the lack of correction of concomitant pathology, or an early onset and initially severe course of dermatosis, is provided. It is noted that a personalized approach to the management of such patients and the prevention of factors that provoke relapse allow the doctor and patient to form realistic expectations from isotretinoin therapy, increase its effectiveness and reduce the likelihood of disease progression.

Keywords: **acne recurrence; isotretinoin therapy; isotretinoin Lidose; Acnecutane; case report**

Conflict of interest: Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova appeared as a speaker/partaker events sponsored by Yadran LLC.

Funding source: the article was pubblished with the support of Yadran LLC.

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: Tlish MM, Shavilova ME. Recurrence of acne after treatment with systemic isotretinoin: causes and methods of prevention. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):92–100. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16809

Актуальность

Сложные патофизиологические процессы развития акне обусловливают риск рецидива заболевания даже при применении самых эффективных методов лечения. Показатели распространенности данной проблемы значительно варьируют в зависимости от выборки и методов оценки. В ряде исследований сообщается, что до 50% пациентов вновь сталкиваются с симптомами акне во взрослом возрасте, несмотря на проведенное ранее успешное лечение [1]. Рецидив акне оказывает негативное влияние на качество жизни больных, вызывая неуверенность в себе и снижение самооценки, что нередко затрудняет процессы социальной адаптации и профессионального роста [2].

Системный изотретиноин является препаратом выбора для ведения пациентов с тяжелыми формами акне. Это доказано в большом количестве исследований и закреплено в клинических рекомендациях дерматологических сообществ разных стран [3–5]. Накопленный собственный клинический опыт показывает, что применение данного препарата приводит к регрессу высыпаний и ремиссии у 88% пациентов с акне вне зависимости от степени тяжести кожного патологического процесса, при этом возникающие в процессе лечения нежелательные явления ожидаемы, носят транзиторный характер и хорошо поддаются коррекции [6, 7].

Поиск и анализ прогностических факторов рецидива акне после терапии системным изотретиноином — значимая проблема, которая активно обсуждается в научных публикациях последних лет [8, 9]. Частота рецидивов заболевания после прекращения приема изотретиноина в разных исследованиях варьирует в диапазоне 10–60%, что связано с различием критериев отбора пациентов и отсутствием стандартизации определения рецидива [10]. При изучении рецидивов акне одни авторы учитывают в исследованиях всех больных, у которых появились высыпания после лечения изотретиноином, другие — только пациентов с новыми высыпаниями, требующими повторного назначения препарата [11]. Рецидив акне чаще возникает в первые два года после окончания приема изотретиноина [12]. Сообщается, что на риск его развития влияют такие факторы, как возраст, пол, наследственный анамнез, сопутствующие заболевания, тяжесть течения акне и терапевтическая тактика [8–10].

Согласно накопленным данным, у пациентов младше 20 лет риск рецидива выше, чем в более старших возрастных группах [13]. Мужчины чаще сталкиваются с этой проблемой, чем женщины [14]. Семейный анамнез акне связан с ранним возникновением и более тяжелым течением заболевания, при этом нередко регистрируются устойчивость к терапии и обострение после нее, в том числе с использованием системных ретиноидов [15]. Наличие метаболических нарушений также увеличивает вероятность развития тяжелых и резистентных форм акне [16]. Ранний рецидив угревой сыпи после курса изотретиноина у женщин может быть обусловлен сопутствующей эндокринной патологией, что требует дополнительной диагностики [17]. Риск рецидива возрастает не только при тяжелом течении акне, но и при наличии макрокомедонов и гиперсебореи [18].

Обсуждаемыми факторами, влияющими на длительность ремиссии акне, являются доза и продолжительность терапии изотретиноином после регресса симптомов заболевания. Рекомендуемая суточная доза изотретиноина составляет 0,5 мг/кг (для Акнекутана — 0,4 мг/кг), кумулятивная — 120–150 мг/кг (для Акнекутана — 100–120 мг/кг) [3–5, 19]. Накопленных данных недостаточно для прямого сравнения эффективности схем терапии с использованием традиционных (0,5–1,0 мг/кг/день) и низких (< 0,5 мг/кг/день) суточных доз изотретиноина, однако в ряде небольших исследований было показано, что при лечении низкими дозами частота рецидивов была сопоставима с таковой при использовании более высоких доз препарата [19]. Достижение высокой кумулятивной дозы (220 мг/кг и более) может быть эффективно для предотвращения рецидива [20, 21]. В других исследованиях сообщалось, что кумулятивная доза не влияет на частоту рецидивов, в связи с чем предполагается, что клиническое улучшение может быть достигнуто при низких кумулятивных дозах изотретиноина у больных с легкими и умеренными формами акне, резистентными к другим методам лечения [8, 21]. В исследовании E. Demirci Saadet частота рецидивов была выше у пациентов с сохраняющимися незначительными высыпаниями к концу лечения изотретиноином [8]. P.T. Tran и соавт. отмечают, что пациенты, у которых случился рецидив, прекращали лечение в среднем на 1 месяц раньше, чем те, у которых не было рецидива (32,0 против 65,4 дня) [12]. Изучаемой концепцией профилактики рецидивов акне является продление терапии после полного клинического излечения еще, как минимум, на 1–2 месяца независимо от кумулятивной дозы [8, 12, 22].

Известно, что из-за высокой липофильности всасывание изотретиноина из желудочно-кишечного тракта в значительной степени зависит от наличия жиров в рационе, при этом пиковые концентрации препарата в плазме крови между приемами пищи и натощак значимо различаются. Реалистичным клиническим опасением является тот факт, что вероятность длительной ремиссии после терапии изотретиноином снижается при отсутствии оптимальной абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность препарата в форме Lidose (Акнекутан) в меньшей степени зависит от этого фактора. Частота рецидивов при приеме Lidose-изотретиноина натощак в течение 20 недель была сопоставима с нижней границей диапазона значений, полученных в исследованиях стандартной формы изотретиноина, принимаемой вместе с жирной пищей [11]. При этом в крупных клинических исследованиях Lidose-изотретиноин показал сопоставимые с обычной формой препарата уровни безопасности и эффективности [19].

Доказанным способом продления ремиссии после завершения курса приема изотретиноина является поддерживающая терапия — использование адапалена или азелаиновой кислоты в интермиттирующем режиме [4]. Регулярное применение местных ретиноидов в качестве поддерживающей терапии — эффективный метод профилактики рецидива акне даже при низких кумулятивных дозах [10].

Понимание факторов, влияющих на рецидив акне после терапии изотретиноином, может повысить эффективность лечения. Однако в настоящий момент данные, касающиеся этого вопроса, неоднозначны, поскольку научные процессы их накопления и анализа еще продолжаются. Уже известно, что эффективность терапии изотретиноином в значительной степени за-

висит от особенностей формирования и течения заболевания, которые для каждого пациента во многом индивидуальны. Отсутствие персонифицированного подхода к ведению больного акне негативно влияет на результаты терапии и нередко дискредитирует эффективность препарата. В связи с этим приводим собственные клинические наблюдения пациентов с акне, у которых ошибки в диагностике и терапевтической тактике привели к рецидиву заболевания после лечения Акнекутаном*.

Первый клинический случай

Больная А., 21 год, обратилась с жалобами на рецидивирующие высыпания на коже лица, сопровождающиеся болезненностью.

Анамнез заболевания. Впервые высыпания появились в 12 лет, локализовались в области лба, носа и подбородка. К врачу не обращалась, самостоятельно использовала лосьоны с салициловой кислотой, косметические средства для умывания. Отмечала периодические улучшения без полного регресса высыпаний. В 16 лет в связи с распространением высыпаний на коже лица обращалась к дерматовенерологу в поликлинику по месту жительства, был поставлен диагноз «Папуло-пустулезные акне средней степени тяжести», назначены системный антибиотик (доксициклина моногидрат 200 мг/сут, длительность приема — 8 недель), наружно — крем с адапаленом 0,1%, увлажняющее и очищающие косметические средства. Отмечала временное улучшение. В 19 лет высыпания распространились на кожу груди и спины, появились болезненные узлы, в связи с чем обратилась к дерматовенерологу в частную клинику. Был поставлен диагноз «Узловатые акне тяжелой степени тяжести», назначены Акнекутан в дозе 32 мг/сут (вес больной — 80 кг) и крем Перфэктоин 1–2 раза в день при сухости кожи. В процессе терапии побочных реакций не наблюдала, препарат принимала в течение 10 месяцев.

На фоне лечения высыпания регрессировали, после набора кумулятивной дозы (9600 мг/кг) прием препарата самостоятельно прекратила, к дерматовенерологу не обращалась. Через 6 месяцев высыпания на коже лица стали появляться вновь, самостоятельно не лечилась, обратилась за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Семейный анамнез. У матери в подростковом возрасте наблюдалась тяжелая форма акне.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Кожный патологический процесс локализовался на коже подбородка и щек, носил распространенный симметричный характер. Высыпания были представлены множественными коническими и полушаровидными папуло-пустулами диаметром 2–4 мм, эрозиями и геморрагическими корками, атрофическими рубцами, единичными экскориациями (рис. 1, *а*).

При детальной регистрации данных анамнеза было установлено, что у больной нерегулярный менструальный цикл с периодическим отсутствием менструаций до 2 месяцев. К гинекологу не обращалась. Дополнительно пациентку беспокоили повышенная жирность кожи и избыточный рост волос на лице, которые она удаляла в косметологической клинике с помощью фотоэпиляции.

На основании жалоб больной (рецидивирующие высыпания, повышенная жирность кожи, избыточный рост волос на лице), анамнеза (длительное течение акне с периодическими улучшениями на фоне проводимой терапии с применением антибактериального препарата и системного изотретиноина, нарушения менструального цикла), данных осмотра (папуло-пустулезные высыпания с локализацией преимущественно в U-зоне лица) был поставлен диагноз: «Папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести. Синдром поликистозных яичников?».

Больной была рекомендована консультация гинеколога, которым на основании жалоб (рецидивирующее течение акне, избыточный рост волос на лице), анамнеза (менее 8 менструальных циклов в год), данных УЗИ органов малого таза (объем левого яичника — 11,9 см^3, правого — 12,2 см^3, по периферии визуализируются множественные фолликулы) и лабораторного обследо-

а *б*

Рис. 1. Пациентка А., папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести на фоне сопутствующего синдрома поликистозных яичников. Динамика кожного патологического процесса: *а* — до начала терапии; *б* — на 5-й месяц терапии
Fig. 1. Patient A., severe papulopustular acne accompanied by concomitant polycystic ovary syndrome. Dynamics of the skin pathological process: *а* — before the start of therapy; *б* — on the 5th month of therapy

* В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratories SMB S.A.».

вания (тестостерон — 3,4 нмоль/л; глобулин, связывающий половые стероиды, — 26,8 нмоль/л; индекс свободных андрогенов — 12,7%) был поставлен диагноз: «Синдром поликистозных яичников».

Лечение

Пациентке назначены гель, содержащий комбинацию 1% клиндамицина и 5% бензоила пероксида (Зеркалин Интенсив), 1 раз/день на ночь, средства дерматокосметики для увлажнения и очищения. Гинекологом был рекомендован прием монофазного орального контрацептива — дроспиренона 3 мг в комбинации с этинилэстрадиолом 30 мкг.

Исход и результаты последующего наблюдения

При осмотре на повторном визите через 5 месяцев отмечены регресс воспалительных высыпаний, уменьшение жирности кожи и роста нежелательных волос на лице (рис. 1, *б*). Больной были рекомендованы поддерживающая терапия с применением крема с 0,1% адапаленом 1 раз/сут на ночь, увлажнение и очищение с использованием средств лечебной косметики. При наблюдении в течение года на фоне приема орального контрацептива рецидивов акне зарегистрировано не было.

Второй клинический случай

Пациент К., 17 лет, обратился с жалобами на высыпания на коже лица.

Анамнез заболевания. Впервые высыпания появились в 11 лет в области лба, носа и подбородка. Использовал различные косметические средства для ухода за кожей в подростковом возрасте, отмечал периодические улучшения, однако полного регресса сыпи не наблюдал. В 14 лет высыпания распространились на кожу спины и груди, связывал это с набором веса. Обратился к дерматовенерологу в поликлинику по месту жительства, был поставлен диагноз: «Папулопустулезные акне средней степени тяжести», назначены: системно — доксициклина моногидрат, 200 мг/сут, длительность приема — 8 недель; наружно — крем с 0,1% адапаленом, очищающие и увлажняющие дерматокосметические средства, рекомендована консультация эндокринолога. На фоне назначенного лечения отмечал улучшение, к эндокринологу не обращался. В 16 лет высыпания распространились и стали болезненными, дерматовенерологом в частной клинике был поставлен диагноз: «Узловатые акне тяжелой степени тяжести», назначен Акнекутан в суточной дозе 32 мг, продолжительность приема до набора кумулятивной дозы — 10 800 мг (вес пациента — 90 кг). Принимал препарат в течение 6 месяцев, высыпания регрессировали, в связи с чем, не набрав кумулятивную дозу, решил отменить прием препарата. Через полгода высыпания на лице стали появляться вновь, использовал ранее назначенные дерматовенерологом в поликлинике по месту жительства средства наружной терапии, эффекта не наблюдал, обратился за консультацией в ГБУЗ ККВД.

Семейный анамнез. У отца сахарный диабет 2-го типа, обоим родителям в подростковом возрасте выставлялся диагноз акне.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре кожный патологический процесс локализовался симметрично на коже щек и подбородка, был представлен папуло-пустулами конической формы до 3 мм в диаметре, множественными эрозиями, геморрагическими корками и единичными экскориациями, атрофическими рубцами (рис. 2, *а*).

При проведении лабораторно-инструментальных исследований выявлены следующие отклонения: вес — 93 кг; рост — 169 см; индекс массы тела — 32,6; уровень глюкозы крови — 7,2 ммоль/л.

На основании жалоб больного (высыпания на коже лица), данных анамнеза (появление высыпаний в подростковом возрасте и обострение при наборе веса, временный эффект от проводимой системной антибактериальной и топической терапии, регресс высыпаний на фоне лечения препаратом Акнекутан и отсутствие набора кумулятивной дозы данного препарата), лабораторно-инструментальных исследований (повышенные индекс массы тела, уровни холестерина и глюко-

а *б*

Рис. 2. Пациент К., папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести на фоне сопутствующих конституционально-экзогенного ожирения и нарушения толерантности к глюкозе. Динамика кожного патологического процесса: *а* — до начала терапии; *б* — на 10-й месяц терапии
Fig. 2. Patient K., severe papulopustular acne accompanied by concomitant constitutional exogenous obesity and impaired glucose tolerance. Dynamics of the skin pathological process: *а* — before the start of therapy, *б* — at the 10th month of therapy

зы крови) был поставлен предварительный диагноз: «Папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести». Рекомендована консультация эндокринолога, которым диагностированы: «Конституционально-экзогенное ожирение I степени. Нарушение толерантности к глюкозе».

Лечение

Эндокринологом рекомендованы диетотерапия и регулярные физические нагрузки, прием метформина по 500 мг 2 раза/сут после еды. Дерматологическая терапия включала назначение Акнекутана в суточной дозе 40 мг в течение 10 месяцев, средства дерматокосметики для увлажнения и очищения.

Исход и результаты последующего наблюдения

К 10-му месяцу на фоне проводимой терапии пациент похудел на 8 кг, нормализовались показатели углеводного обмена, отмечен регресс папуло-пустулезных высыпаний, сохранялись элементы постакне — атрофические рубцы, поствоспалительная эритема (рис. 2, *б*). Больному рекомендована поддерживающая терапия — 0,1% крем адапалена 1 раз/сут на ночь, средство лечебной косметики — гель Постакнетин (активные компоненты: мукополисахарид полисульфат, пионин, экстракт луковиц лука репчатого, аллантоин, ниацинамид) 2 раза/сут, очищение с использованием средств лечебной косметики. Рецидивов акне при последующем наблюдении в течение года отмечено не было.

Третий клинический случай

Пациент И., 20 лет, обратился с жалобами на появление новых высыпаний на коже лица после терапии изотретиноином.

Анамнез заболевания. Впервые высыпания на коже лица появились в 14 лет, дерматовенерологом в поликлинике по месту жительства был поставлен диагноз «Комедональная форма акне», назначены крем с 0,1% адапаленом и дерматокосметические средства для очищения. Препараты использовал нерегулярно, отмечал незначительное улучшение. В 16 лет высыпания распространились, появились пустулы. К дерматовенерологу не обращался, самостоятельно использовал различные антисептические растворы. В связи с выраженной тревожностью по поводу заболевания периодически выдавливал и экскориировал элементы сыпи, считая, что так они регрессируют быстрее. В 17 лет высыпания распространились на кожу груди и туловища, появились болезненные элементы, в связи с чем обратился к дерматовенерологу в частную клинику. Был поставлен диагноз «Акне, узловатая форма, тяжелая степень тяжести», назначены Акнекутан в дозе 32 мг/сут, увлажняющие средства лечебной косметики. Препарат принимал в течение 8 месяцев (кумулятивная доза составила 7800 мг/кг при весе пациента 65 кг), побочных явлений, кроме сухости кожи, не отмечал. После завершения курса терапии высыпания регрессировали полностью, к дерматовенерологу не обращался, дополнительных средств для лечения акне не использовал. Через 3 месяца стали появляться единичные высыпания на коже лица, которые пациент также продолжил экскориировать. В связи с распространением сыпи больной обратился за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Семейный анамнез. Со слов больного у обоих родителей в подростковом возрасте были акне.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре патологический процесс носил симметричный характер с локализацией на коже щек и подбородка. На фоне элементов постакне — атрофические рубцы и поствоспалительная эритема, визуализировались единичные папулы и пустулы диаметром до 3 мм конической и полушаровидной формы, геморрагические корки и эрозии, экскориации (рис. 3, *а*).

По данным лабораторно-инструментальных исследований патологии не выявлено.

На основании жалоб больного (появление новых высыпаний на коже лица после терапии изотретиноином), данных анамнеза (начало заболевания в подростковом возрасте и постепенное прогрессирование на фоне нерегулярного применения средств наружной

а *б*

Рис. 3. Пациент И., экскориированные папуло-пустулезные акне средней степени тяжести, рецидив после курса изотретиноина на фоне обсессивно-компульсивного расстройства с самоповреждением кожных покровов и отсутствия поддерживающей терапии: *а* — до начала терапии, *б* — на 2-й месяц терапии
Fig. 3. Patient I., excoriated papulopustular acne of moderate severity, relapse after a course of isotretinoin against the background of obsessive-compulsive disorder with self-harm of the skin and he absence of maintenance therapy: *а* — before the start of therapy, *б* — on the 2rd month of therapy

терапии и экскориаций, полный регресс высыпаний после курса лечения препаратом Акнекутан с набором кумулятивной дозы, отсутствие поддерживающей терапии, акне у родителей в подростковом возрасте), отсутствия патологических изменений в результатах лабораторно-инструментальных исследований был поставлен диагноз: «Экскориированные акне, папуло-пустулезная форма, средней степени тяжести».

Рекомендована консультация психиатра, которым был поставлен диагноз: «Обсессивно-компульсивное расстройство с самоповреждением кожных покровов».

Лечение

Пациенту были назначены гель, содержащий комбинацию 1% клиндамицина и 5% бензоила пероксида (Зеркалин Интенсив), 1 раз/день на ночь, очищающие и увлажняющие дерматокосметические средства утром и вечером. Психиатр рекомендовал прием флуоксетина гидрохлорида 20 мг 1 раз/сут в первой половине дня.

Исход и результаты последующего наблюдения

Через 2 месяца отмечены снижение тревожности и регресс папуло-пустулезных элементов сыпи (рис. 3, *б*). Больному рекомендована поддерживающая терапия 0,1% кремом адапалена 1 раз на ночь и гелем Постакнетин 2 раза/день. При последующем наблюдении в течение одного года рецидивов заболевания не зарегистрировано.

Обсуждение

Во всех представленных клинических наблюдениях рецидив акне происходил на фоне известных провоцирующих факторов, однако они не были вовремя верифицированы специалистами, что сопровождалось неудовлетворительными результатами лечения.

В первом случае прогрессирование акне и временная эффективность проводимой терапии были обусловлены сопутствующей эндокринной патологией — поликистозом яичников. Данное заболевание характеризуется гиперандрогенией и часто сопровождается такими дерматологическими проявлениями, как акне, гирсутизм и андрогенная алопеция [23]. Только при детальном сборе анамнеза пациентка указала на нарушения менструального цикла и избыточный рост нежелательных волос, что стало поводом для консультации гинеколога. Известно, что изотретиноин регулирует активность P53 и снижает уровень инсулинового фактора роста (IGF-1), который индуцирует экспрессию 5-α-редуктазы и превращает тестостерон в дигидротестостерон. Также было показано, что данный препарат может усиливать апоптоз гранулезных клеток и оказывать антипролиферативное действие на стромальные клетки яичников [24]. Это может объяснять временный регресс высыпаний акне у данной больной после завершения курса терапии Акнекутаном, однако отсутствие терапевтической коррекции поликистоза яичников сопровождалось прогрессированием гиперандрогении и привело к новому обострению заболевания. Дополнительным фактором, ускорившим рецидив, могло стать отсутствие поддерживающей терапии. Только на фоне комбинированной терапии, проводимой в тандеме гинекологом и дерматовенерологом, развился стойкий регресс симптомов андрогензависимой дермопатии.

Во втором клиническом наблюдении рецидивирующее течение акне сопровождалось наличием сопутствующих метаболических нарушений — конституционально-экзогенного ожирения и нарушения толерантности к глюкозе, единичными экскориациями. Избыточное отложение жировой ткани и резистентность к инсулину инициируют спектр гормональных нарушений. Согласно исследованиям, подростки с высоким индексом массы тела более склонны к появлению угревой сыпи на лице [25]. Высокие значения инсулина натощак и после приема пищи могут вызывать обострение акне за счет увеличения пролиферации базальных кератиноцитов и стимуляции секреции андрогенов. При этом чувствительность к инсулину снижается в период полового созревания наряду с повышением уровней IGF-1 и инсулина в сыворотке крови [26]. Другим значимым фактором, повлиявшим на обострение после терапии препаратом Акнекутан, могла стать его низкая кумулятивная доза — на фоне хорошего эффекта пациент самостоятельно прекратил терапию [3–5, 19]. Назначение полноценного курса Акнекутана с набором кумулятивной дозы и последующая поддерживающая терапия на фоне коррекции метаболических нарушений эндокринологом привели к развитию стойкой ремиссии акне.

В третьем клиническом случае прогрессирование заболевания происходило на фоне нерегулярного применения назначенных лекарственных средств и экскориирования элементов сыпи. При этом при постановке диагноза специалист не учел имеющийся в анамнезе факт длительного экскориирования пациентом элементов акне. Также после эффективного лечения препаратом Акнекутан не была назначена поддерживающая терапия, в то время как в целом ряде исследований доказано, что использование последней позволяет контролировать повторное появление высыпаний акне, а ее отсутствие является значимым прогностическим фактором рецидива заболевания [4, 27]. Также известно, что травматизация элементов акне сопровождается высвобождением медиаторов воспаления и миграцией иммунных клеток в очаг повреждения, что приводит к обострению заболевания. Экскориирование элементов акне не только влияет на тяжесть заболевания и выраженность постакне, но и может выступать в роли значимого фактора, провоцирующего рецидив дерматоза [28]. В данном клиническом наблюдении обострения акне приводили к психоэмоциональным переживаниям у пациента, что сопровождалось экскориациями. Эффективное лечение Акнекутаном, купирование обострения на фоне приема антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и наружного применения комбинации клиндамицина и бензоила пероксида с последующим назначением поддерживающей терапии способствовали снижению тревожности по поводу заболевания и продлению ремиссии акне.

Среди немодифицируемых факторов риска рецидивов акне в представленных клинических наблюдениях можно отметить наличие заболевания в семейном анамнезе у всех пациентов и молодой возраст. Известно, что генетическая наследственность играет значимую роль в многофакторном патогенезе акне. Анализ генов, связанных с акне, показывает, что большинство из них участвует в регуляции активности сальных желез и воспалительной реакции [29]. Семейная предрасположенность связана с более частыми рецидивами акне, однако на течение заболевания и эффективность лечения также значимо влияют экспозом-факторы,

что следует учитывать при выборе терапевтической тактики [2].

Собственный многолетний клинический опыт применения препарата Акнекутан в терапии больных акне демонстрирует его высокую эффективность. При этом по данным за последние пять лет (377 наблюдений) частота рецидивов в течение года после терапии не превышала 10,1% [6, 7]. У большинства пациентов с рецидивами в качестве факторов риска, провоцирующих обострение заболевания, регистрировались либо неверный режим дозирования препарата, либо наличие коморбидных состояний (синдрома поликистозных яичников, аденомы гипофиза, нарушения толерантности к глюкозе, обсессивно-компульсивного расстройства с самоповреждением кожных покровов) при отсутствии их коррекции у профильных специалистов, либо ранний дебют и изначально генетически обусловленное тяжелое течение дерматоза. Назначение препарата Акнекутан с последующим переходом на поддерживающую наружную терапию в сочетании с полноценной и своевременной коррекцией сопутствующих заболеваний позволяет добиться стойкой ремиссии акне.

Заключение

На современном этапе назначение изотретиноина при умеренной и тяжелой формах акне является эффективным методом терапии, который способствует ремиссии заболевания и повышению качества жизни больных. Однако мультифакториальный генез и сложные механизмы патофизиологии данного дерматоза обусловливают риск рецидива заболевания даже при использовании наиболее действенных методов лечения. Профилактика провоцирующих рецидив факторов может способствовать прогнозированию результативности терапии изотретиноином, что позволит сформировать реалистичные ожидания от лечения, повысить его эффективность и снизить вероятность прогрессирования заболевания.

Литература/References

1. Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? Br J Dermatol. 2021;184(2):219–225. doi: 10.1111/bjd.19477
2. Dreno B, Bordet C, Seite S, Taieb C. Acne relapses: impact on quality of life and productivity. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(5):937–943. doi: 10.1111/jdv.15419
3. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
4. Акне вульгарные: клинические рекомендации РОДВК. [Acne vulgar: Clinical recommendations of the clinical recommendations of the Russian Society of Dermatologists and Cosmetologists. (In Russ.)] URL: https://cnikvi.ru/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshchestva/klinicheskie-rekomendacii/#proekty-klinicheskih-rekomendacij/dermatologiya
5. Dessinioti C, Zouboulis CC, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(10):2229–2240. doi: 10.1111/jdv.16430
6. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Изотретиноин в терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;93(4):90–96. [Tlish MM, Shavilova ME. Isotrethinoine in acne therapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;93(4):90–96. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-90-96
7. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности поддерживающей терапии и коррекции постворспалительных изменений кожи у пациентов с акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):92–99. [Tlish MM, Shavilova ME. Modern possibilities of a supporting therapy and correction of post-inflammatory skin changes in patients with acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(4):92–99. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1241
8. Demirci Saadet E. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris. Dermatol Ther. 2021;34(6):e15109. doi: 10.1111/dth.15109
9. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral isotretinoin and its uses in dermatology: a review. Drug Des Devel Ther. 2023;17:2573–2591. doi: 10.2147/DDDT.S427530
10. Ibrahim S, Osman B, Awaad RM, Abdoon I. Acne vulgaris relapse in sudanese patients treated with oral isotretinoin: rate and predictive factors. J Multidiscip Healthc. 2023;16:839–849. doi: 10.2147/JMDH.S405509
11. Del Rosso JQ, Stein Gold L, Segal J, Zaenglein AL. An open-label, phase iv study evaluating lidose-isotretinoin administered without food in patients with severe recalcitrant nodular acne: low relapse rates observed over the 104-week post-treatment period. J Clin Aesthet Dermatol. 2019;12(11):13–18.
12. Tran PT, Berman HS, Leavitt E, Hogeling M, Cheng CE. Analysis of factors associated with relapse in patients on their second course of isotretinoin for acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2021;84(3):856–859. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.030
13. Kassem B, Ismail M, Hassan F. Evaluation of the efficacy and relapse rates of treatment protocols for moderate acne using isotretinoin based on the global acne grading system: Randomized, controlled, comparative study. Dermatol Ther. 2022;35(12):e15974. doi: 10.1111/dth.15974
14. Alshammari SA, Alamri Y, Alanazi A., Almuhanna SA, Pinjabi L, Alsnaidi NA. Prevalence and associated risk factors of acne relapse among Saudi acne vulgaris patients using isotretinoin. Saudi Pharm J. 2020;28(3):374–379. doi: 10.1016/j.jsps.2020.01.019
15. Melnik BC. Acne and Genetics. In: Zouboulis C, Katsambas A, Kligman A. (eds) Pathogenesis and treatment of acne and rosacea. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. doi: 10.1007/978-3-540-69375-8_14
16. Bungau AF, Tit DM, Bungau SG, Vesa CM, Radu AF, Marin RC, et al. Exploring the metabolic and endocrine preconditioning associated with thyroid disorders: risk assessment and association with acne severity. Int J Mol Sci. 2024;25(2):721. doi: 10.3390/ijms25020721
17. Branisteanu DE, Toader MP, Porumb EA, Serban IL, Pinzariu AC, Branisteanu CI, et al. Adult female acne: clinical and therapeutic particularities (review). Exp Ther Med. 2022;23(2):151. doi: 10.3892/etm.2021.1107
18. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration, relapse. Australas J Dermatol. 2013;54(3):157–162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x
19. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2024;90(5):1006.e1–1006.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017
20. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retrial, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. JAMA Dermatol. 2013;149(12):1392–1398. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6746
21. Daly AU, Baptista Goncalves R, Lau E, Bowers J, Hussaini N, Charalambides M, et al. A systematic review of isotretinoin dosing in acne vulgaris. JEADV Clin Pract. 2023;2(3):432–449. doi: 10.1002/jvc2.154

22. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020;13(8):885–897. doi: 10.1080/17512433.2020.1796637

23. Безруков А.Г., Пономарев В.В., Пенжоян Г.А., Карахалис Л.Ю., Стебло Е.И., Донченко Е.А. Лечение бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом и синдромом поликистозных яичников. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(2):29–34. [Bezrukov AG, Ponomarev VV, Penzhoyan GA, Karakhalis LYu, Steblo EI, Donchenko EA. Treatment of infertility associated with external genital endometriosis and polycystic ovary syndrome. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018;25(2):29–34. (In Russ.)] doi: 10.25207/1608-6228-2018-26-2-29-34

24. Elnagar HI, Hashem OA, Aboelwafa HO, Elhelw E, Elsaie ML. The impact of oral isotretinoin on ovarian functions of acne patients complaining of polycystic ovarian syndrome: a prospective study. J Ovarian Res. 2024;17(1):21. doi: 10.1186/s13048-024-01347-x

25. Anaba LE, Ogunbiyi OA, George OA. Adolescent facial acne vulgaris and body mass index: any relationship? West Afr J Med. 2019;36(2):129–132.

26. Chandak S, Singh A, Madke B, Jawade S, Khandelwal R. Acne Vulgaris and Metabolic Syndrome: A Possible Association. Cureus. 2022;14(5):e24750. doi: 10.7759/cureus.24750

27. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Обострение акне: роль экспозом-факторов и современные тенденции поддерживающей терапии. Медицинский совет. 2022;16(23):284–289. [Tlish MM, Shavilova ME. Acne exacerbation: the role of exposome factors and current trends in maintenance therapy. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(23):284–289. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-284-289

28. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Соловьев А.М., Ляпон А.О. Определение ключевых прогностических факторов развития рецидива акне после терапии системным изотретиноином. Consilium Medicum. 2022;24(8):529–533. [Perlamutrov YuN, Olhovskaya KB, Solovyov AM, Lyapon AO. Determination of key prognostic factors for the development of acne recurrence after systemic isotretinoin therapy. Consilium Medicum. 2022;24(8):529–533. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2022.8.201753

29. Zhang H, Zhang Z. Genetic variants associated with acne vulgaris. Int J Gen Med. 2023;16:3843–3856. doi: 10.2147/IJGM.S421835

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста — М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова; окончательное редактирование и утверждение на представление рукописи — М.М. Тлиш.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design development, data analysis and interpretation, writing an article — Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova; final editing and approval for submission of the manuscript — Marina M. Tlish.

Информация об авторах

***Шавилова Марина Евгеньевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5776-6221; eLibrary SPIN: 3346-6060; e-mail: marina@netzkom.ru
Тлиш Марина Моссовна — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9323-4604; eLibrary SPIN: 8452-4062; e-mail: tlish_mm@mail.ru

Information about the authors

***Marina E. Shavilova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 4 Mitrofana Sedina street, 350063 Krasnodar, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5776-6221; eLibrary SPIN: 3346-6060; e-mail: marina@netzkom.ru
Marina M. Tlish — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9323-4604; eLibrary SPIN: 8452-4062; e-mail: tlish_mm@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 10.07.2024
Принята к публикации: 27.11.2024
Опубликована онлайн: 02.12.2024

Submitted: 10.07.2024
Accepted: 27.11.2024
Published online: 02.12.2024