

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal

Том 101, 2025, №4
Vol. 101, 2025, No. 4



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 101, № 4, 2025

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

Волкова А.Р.
E-mail: karapetyan@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.ru
www.rodv.ru

Тираж 4600 экз. Номер заказа 14686

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»
Адрес: 603104, Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, д. 7а

Подписка

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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>
Дворников А. С., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
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>
Припутневич Т. В., д.м.н., доцент, член-корреспондент РАН (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>
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>
Сабиров У. Ю., д.м.н., профессор (Узбекистан)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8658-6337>
Andris Rubins (Латвия)
Jacek Szepietowski (Польша)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
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. 101, No. 4, 2025

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 Medical 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 Office

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

Advertising Manager

Volkova A.R.
Tel.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: karapetyan@cnikvi.ru

Free price

Publisher Office of the Journal
All-Russian Public Organization
"Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists"
Address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 785-20-42
E-mail: rodv@cnikvi.ru www.rodv.ru

Run: 4600 copies

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

Subscription

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

Executive Editor

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

Science Editor

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>
Dvornikov A.S., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>
Dubensky V.V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Zaslavsky D.V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
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>
Priputnevich T.V., Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor,
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>
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>
Sabirov U.Y., Dr. Sci. (Med.), Professor (Republic of Uzbekistan)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8658-6337>
Andris Rubins (Latvia)
Jacek Szepietowski (Poland)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Torello Lotti (Italy)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

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

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КАРАМОВА А.Э., ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф., ГИРЬКО Е.В.,
ЧИКИН В.В., КУКЛИНА Е.С.

Роль доменов белка десмоглеина-3 в патогенезе
пузырчатки

САРАНЮК Р.В., ПОЛОНИКОВ А.В., ГОСТЕВА Т.А.
Лейконихия, ассоциированная с наследственными
синдромами

КАРАМОВА А.Э., ГИРЬКО Е.В., АУЛОВА К.М.,
ПЛАХОВА К.И.

Экспериментальное моделирование врожденного
буллезного эпидермолиза — инструмент изучения
патогенеза и мишеней генной терапии заболевания

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КОХАН М.М., РУДНЕВА Н.С., АЛЬБУКЕРКЕ Т.,
ПРИЛУЦКАЯ В.Ю., МАГДЫЧ О.В., ХОТКО А.А.
Результаты ретроспективного наблюдательного
исследования CRYSTAL в России: тяжесть
заболевания, подходы к лечению и качество
жизни у пациентов со среднетяжелым и тяжелым
псориазом, получающих системную терапию
в рутинной клинической практике

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

МАРТЫНОВ А.А., СЫСОЕВА Т.А.,
СОКОЛОВА А.В., КУБАНОВ А.А., ВЛАСОВА А.В.,
РАХМАТУЛИНА М.Р., ТЁ В.Л.

Дерматоскопия: от обучения к использованию
в практике

РАХМАТУЛИНА М.Р., МЕХДИЕВА Е.С., ТЁ В.Л.
Трудности диагностики вульгарной пузырчатки

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

МАРЕЕВА А.Н., ГАЛЛЯМОВА Ю.А.
Опыт лечения диффузной потери волос

УЛИТИНА И.В., ПАВЛОВА Е.В.,
КАРГАПОЛЬЦЕВА Е.А., БИРО Ю.В.
Ранний врожденный сифилис в условиях
современной медицины

REVIEWS

10 ARFENYA E. KARAMOVA,
LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA, EKATERINA V. GIRKO,
VADIM V. CHIKIN, EKATERINA S. KUKLINA
Role of desmoglein-3 protein domains in the
pathogenesis of pemphigus

17 ROMAN V. SARANYUK, ALEXEY V. POLONIKOV,
TATYANA A. GOSTEVA
Leukonychia associated with hereditary syndromes

27 ARFENYA E. KARAMOVA, EKATERINA V. GIRKO,
KSENIYA M. AULOVA, XENIA I. PLAKHOVA
Experimental modeling of congenital epidermolysis
bullosa — a tool for studying the pathogenesis and
gene therapy targets of the disease

ORIGINAL STUDIES

40 MUZA M. KOKHAN, NATALIA S. RUDNEVA,
TEOTONIO ALBUQUERQUE, VICTORIA YU. PRILUTSKAYA,
OLESYA V. MAGDYCH, ALKES A. KHOTKO
Results of CRYSTAL retrospective observational
study in Russia: severity of the disease, treatment
landscapes and quality of life in patients with
moderate to severe psoriasis receiving systemic
therapy in routine clinical practice

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

55 ANDREY A. MARTYNOV, TATYANA A. SYSOEVA,
ANNA V. SOKOLOVA, ALEXEY A. KUBANOV,
ANNA V. VLASOVA, MARGARITA R. RAKHMATULINA,
VIKTORIA L. TE
Dermatoscopy: from training to practical use

65 MARGARITA R. RAKHMATULINA,
EGANA S. MEHDIEVA, VIKTORIA L. TE
Difficulties in diagnosing pemphigus vulgaris

CLINICAL CASE REPORTS

74 ANASTASIA N. MAREEVA, YULIA A. GALLYAMOVA
Experience in treatment of diffuse hair loss

81 IRINA V. ULITINA, EVGENIYA V. PAVLOVA,
EVGENIYA A. KARGAPOLTSEVA, YURIY V. BIRO
Early congenital syphilis in the context of modern
medicine

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16899>

EDN: gxlbyg

Роль доменов белка десмоглеина-3 в патогенезе пузырчатки

© Карамова А.Э.*, Знаменская Л.Ф., Гирько Е.В., Чикин В.В., Куikliна Е.С.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Пузырчатка — это группа аутоиммунных буллезных дерматозов, поражающих кожу и/или слизистые оболочки, с потенциальным летальным исходом. Наиболее частой клинической формой является вульгарная пузырчатка, которая характеризуется циркулирующими в крови и фиксированными в эпидермисе IgG, направленными против десмоглеина-3 (Dsg3) при поражении слизистых оболочек и десмоглеина-1 (Dsg1) при поражении кожи. Внеклеточная часть Dsg3 состоит из пяти доменов (EC1–EC5), которые обеспечивают крепкую адгезию прилегающих друг к другу молекул соседних клеток. Описана важная роль Dsg3 и его отдельных внеклеточных доменов, прежде всего EC1 и EC2, в инициации аутоиммунного процесса и формировании клинического фенотипа заболевания. Вариабельность патогенности антител в зависимости от их доменной специфичности может быть использована в качестве маркера оценки прогноза заболевания, а также открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка; десмоглеин-3; домен; IgG**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.**Для цитирования:** Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Гирько Е.В., Чикин В.В., Куikliна Е.С. Роль доменов белка десмоглеина-3 в патогенезе пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(4):10–16. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16899> EDN: gxlbyg

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16899>

EDN: gxlbyg

Role of desmoglein-3 protein domains in the pathogenesis of pemphigus

© Arfenya E. Karamova*, Lyudmila F. Znamenskaya, Ekaterina V. Girko, Vadim V. Chikin, Ekaterina S. Kuklina

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Pemphigus is a group of autoimmune bullous dermatoses that affect the skin and/or mucous membranes, potentially fatal outcome. The most common clinical form is pemphigus vulgaris (PV) which is characterized by IgG circulating in the blood and fixed in the epidermis directed against desmoglein-3 (Dsg3) in mucosal lesions and against desmoglein-1 (Dsg1) in skin lesions. The extracellular part of Dsg3 consists of five domains (EC1–EC5) which ensure strong adhesion between adjacent molecules of neighboring cells. The important role of Dsg3 and its individual extracellular domains, primarily EC1 and EC2, in initiating the autoimmune process and generating the clinical phenotype of the disease is described. Variability of antibody pathogenicity depending on its domain specificity may be used as a marker for assessing the prognosis of the disease, and it also opens up new opportunities for developing targeted therapeutic strategies.

Keywords: pemphigus vulgaris; desmoglein-3; domain; IgG**Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.**Funding source:** the work was done through funding at the place of work of the authors.

For citation: Karamova AE, Znamenskaya LF, Girko EV, Chikin VV, Kuklina ES. Role of desmoglein-3 protein domains in the pathogenesis of pemphigus. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(4):10–16.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16899> EDN: gxlbyg



Введение

Пузырчатка (пемфигус) — группа аутоиммунных буллезных заболеваний, поражающих кожу и/или слизистые оболочки [1]. Заболеваемость пузырчаткой в странах Европы и Северной Америки составляет в среднем от 0,1 до 0,2 случая на 100 тыс. населения [2]. В Российской Федерации, согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 г. заболеваемость пузырчаткой составила 1,9 случая на 100 тыс. взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), а распространенность — 4,8 случая на 100 тыс. взрослого населения [3]. Патофизиология пузырчатки в настоящее время рассматривается как процесс образования патогенных аутоантител (обычно класса IgG, реже IgA), направленных против различных белков десмосом кератиноцитов — десмоглеинов, десмоколлинов, плакинов. Соединение аутоантител с компонентами десмосом нарушает внутриэпидермальную адгезию, приводит к акантолизу и образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках, причем тяжесть заболевания тесно коррелирует с уровнем аутоантител в сыворотке крови [4].

Эпидемиология и клиническая картина

Наиболее частая клиническая форма — вульгарная пузырчатка (ВП), ее распространенность составляет от 0,38 (в Болгарии) до 30,0 случая (в Иране) на 100 тыс. человек. Чаще всего заболевание начинается в возрасте от 36,5 до 71,0 года, а коэффициент соотношения женщин и мужчин составляет от 0,46 до 4,40 [5]. Развитие ВП обусловлено множеством факторов, одним из которых является генетическая предрасположенность. В литературе описано наличие связи между аллелями гена *HLA II* (DR4 и DR14) и развитием заболевания [6]. Известно, что больше чем у 95% пациентов с ВП выявляется один из следующих аллелей: DRB1*0402 или DQB1*0503 [6, 7].

Заболевание более чем в половине случаев начинается с появления пузырей на слизистой оболочке полости рта [8], на месте которых быстро формируются эрозии с блестящей, влажной поверхностью ярко-красного цвета с тенденцией к периферическому росту, что сопровождается болью при глотании и гиперсаливацией. При ВП могут быть поражены и другие слизистые оболочки: конъюнктивы, слизистые оболочки носа, глотки, гортани, пищевода, влагалища, уретры и ануса [9]. Клинические кожные проявления ВП характеризуются появлением пузырей разного размера с тонкой покрывкой на видимо неизменной коже преимущественно волосистой части головы, лица и подмышечных областей. Пузыри отличаются коротким периодом существования и часто остаются незамеченными как пациентом, так и врачом. Возможна генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, причиняющих мучительную боль пациентам [8]. Без соответствующего лечения у больных ВП возможен летальный исход [10].

Патофизиологическая роль десмоглеина-3

В норме клетки эпидермиса соединены с помощью белков десмосом, которые обеспечивают крепкую адгезию прилегающих друг к другу соседних клеток. Нарушение клеточной адгезии на пораженном участке эпидермиса или слизистой оболочки приводит к акантолизу, в результате чего при ВП образуются

интраэпидермальные полости, заполненные тканевой жидкостью. Иммунопатологическая картина характеризуется циркулирующими в крови и фиксированными в эпидермисе IgG, которые направлены против аутоантигена десмоглеина-3 (Dsg3) при поражении слизистых оболочек и десмоглеина-1 (Dsg1) при поражении кожи [11, 12].

У 80–100% больных ВП в сыворотке крови выявляются аутоантитела к Dsg3, возникновение которых выступает важным фактором, способствующим развитию клинического фенотипа ВП [13]. В исследовании K. Bholi и соавт. (1995 г.) у пациентов с ВП в острой фазе заболевания выявлены высокие титры аутоантител, представленных иммуноглобулинами класса G, преимущественно IgG1 и IgG4, специфичных к пептидам Bos 1 и Bos 6 соответственно. Bos 1 и Bos 6 — это синтетические пептиды, выбранные как ключевые эпитопы для исследования аутоантител, причем Bos 1 включает аминокислотную последовательность примерно с 50-й по 79-ю позицию, которые идентичны участкам внеклеточного домена EC1 Dsg3, а Bos 6 — с 200-й по 229-ю, которые соответствуют участкам внеклеточного домена EC2 Dsg3.

В 1995 г. стало известно, что IgG4, связывающиеся с EC2, играют ключевую роль в инициации акантолиза и развитии клинической картины ВП, тогда как IgG4, связывающиеся с EC1, участвуют в поддержании патологического процесса [14]. У здоровых родственников больных ВП определяется низкий титр EC1-специфичных IgG1, не способных вызвать акантолиз. В острой фазе заболевания у пациентов с ВП отмечается более высокий титр IgG1, реагирующих с EC1, по сравнению с уровнем IgG4, связывающихся с EC2. Это объясняется тем, что иммунная система уже «знакомы» с EC1 до развития болезни, а при акантолизе происходит выброс EC1-антигенов, усиливающих иммунный ответ, который сопровождается клиническими проявлениями ВП [15–17]. В период ремиссии уровень патогенных IgG4 постепенно снижается вплоть до полного исчезновения, что указывает на прямую связь IgG4 с активностью заболевания, в то время как IgG1 сохраняются в статистически значимо меньших количествах ($p < 0,01$) [14]. R. Hamilton и соавт. (1988 г.) в своем исследовании не обнаружили аутоантител подклассов G2 и G3 в сыворотке крови пациентов с ВП [15]. В более поздней работе J. Torzecka и соавт. (2007 г.) показано, что у пациентов в активной стадии ВП преобладали IgG4 и IgG1 (96 и 76% соответственно), в то время как в период клинической ремиссии антитела относились преимущественно к подклассам G2 (75%) и G4 (37,5%), что подтверждает поликлональную продукцию аутоантител при ВП и их различное распределение в зависимости от активности заболевания [18]. Недавно появившиеся данные свидетельствуют о том, что IgG4 выявляются в 90,8% случаев активного заболевания и коррелируют с тяжестью кожных проявлений ВП, IgG1 встречаются в 40% случаев, а IgG2 и IgG3 — в 26,2%. Сочетание IgG3 с IgG4 усиливает патогенность последних за счет синергетического эффекта, а разнообразие и уровень специфических для Dsg3 подклассов IgG влияют как на активность заболевания, так и на риск рецидива [19].

Связывание IgG с Dsg3 стимулирует сигнальный путь фосфолипазы C, что вызывает высвобождение кальция и активацию протеинкиназы C и приводит

к фосфорилированию Dsg3 с его последующим эндоцитозом и деградацией в лизосомах. В конечном итоге происходит истощение Dsg3, важного компонента десмосом, потеря межклеточной связи и образование пузырей [20]. Dsg3 широко представлен во всех слоях эпителия слизистых оболочек и в шиповатом слое эпидермиса, в отличие от десмоглеина-1 (Dsg1), который обнаруживается главным образом в коже, и его содержание возрастает от базального к супрабазальным слоям эпидермиса [21].

Dsg3 включает в себя пять внеклеточных доменов (EC1–EC5), один трансмембранный и один внутриклеточный (рис. 1). Доменная организация Dsg3 определяется как физиологические функции, так и патогенез ВП. Внутриклеточный домен взаимодействует с плакофилином-3 (PKP3) и элементами цитоскелета, регулируя стабильность десмосом, а также запускает сигнальный каскад реакций после связывания аутоантител с внеклеточной частью Dsg3 [22]. Трансмембранный домен осуществляет интеграцию Dsg3 в плазматическую мембрану клетки [23]. Пять внеклеточных доменов (EC1–EC5), каждый из которых примерно включает 110 аминокислот: EC1 (1–109), EC2 (110–219), EC3 (220–335), EC4 (336–450) и EC5 (451–566), в норме обеспечивают крепкую адгезию прилегающих друг к другу молекул соседних клеток [24, 25]. Каждый домен образован семью β -тяжами, формирующими бочкообразную структуру. Внеклеточные домены Dsg3 разделены линкерными участками, которые координируют связывание трех ионов кальция (Ca^{2+}) каждый. Связывание кальция стабилизирует конформацию белка и способствует его адгезивной функции. Внеклеточные домены имеют высокую структурную гомологию (особенно EC1, EC2 и EC3), за исключением мембранного проксимального домена EC5 [25].

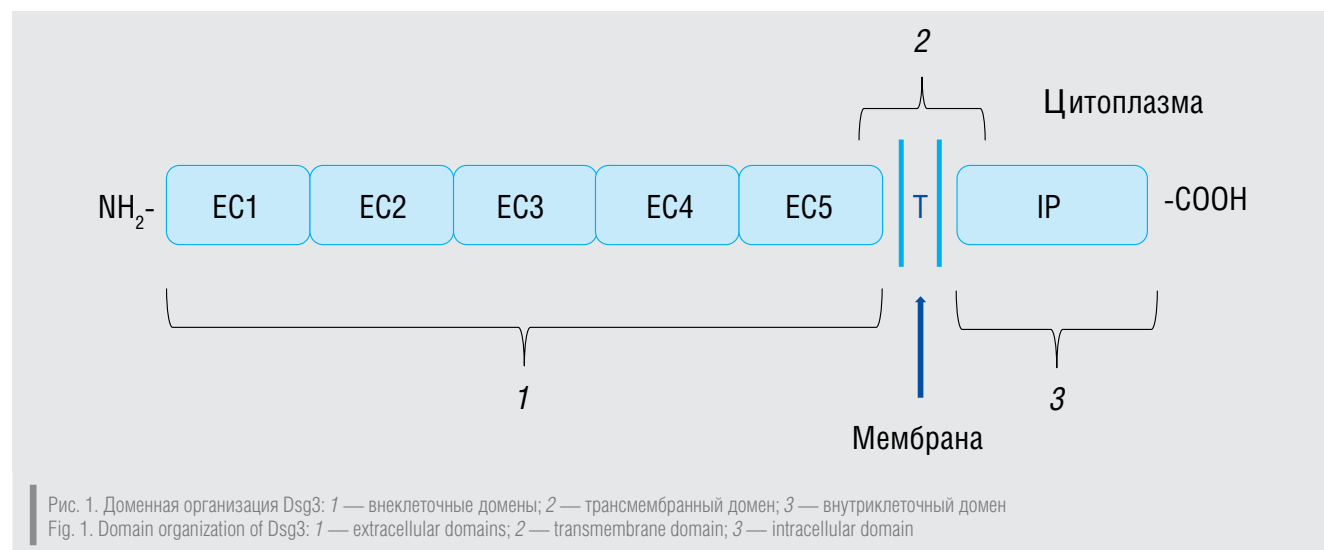
Антитела, направленные против внеклеточных доменов Dsg3, не всегда демонстрируют одинаковую степень патогенности [26]. В исследовании А. Раупе и соавт. (2005 г.) показано, что моноклональные антитела, нацеленные преимущественно на EC1, индуцируют акантолиз в модели неонатальных мышей, в то время как антитела к другим доменам такой способности почти не проявляли [27], а антитела против EC2 обладают умеренной патогенностью (в отличие от ранее прове-

денных исследований 1995 г.): они усиливают эффект антител к EC1 и могут быть недостаточными для самостоятельной индукции акантолиза [14, 28].

В работе К. Tsunoda и соавт. (2003 г.) описано, что изолированное связывание антител с EC2 в отсутствие антител к EC1 редко вызывает акантолиз [28]. В исследовании W. Neupel и соавт. (2008 г.) показано, что моноклональные IgG против определенной полосы (aa1–161) в пределах NH2-конца Dsg3 являются патогенными, т.е. вызывают внутриэпидермальную потерю адгезии у неонатальных мышей. При этом акантолиз вызывают в основном IgG, направленные против EC1, и в меньшей степени — против EC2 [26]. Н. Takeshita и соавт. (2009 г.) выявили, что аутоантитела, специфичные к EC3, EC4 и EC5, не индуцировали акантолиз в моделях *in vitro*, что подтвердило их непатогенный характер. Отмечено, что они способны изменять архитектуру десмосом, но не влияют на клеточную адгезию напрямую [29].

В работе Т. Schmitt и соавт. (2023 г.) сравнивали эффекты двух групп моноклональных антител к внеклеточным доменам Dsg3: 2G4 (направлены против EC5-домена) и AK23 (против EC1-домена). Описано, что AK23 значительно сильнее нарушает межклеточную адгезию по сравнению с 2G4. Обе группы антител вызывали ретракцию кератина и уменьшение количества десмосом, однако только AK23 индуцировал истощение Dsg3. Разная патогенность антител может быть обусловлена локализацией доменов: эпитопы EC1–EC2 расположены в наиболее внешней части молекулы и обладают большей доступностью для антител, в отличие от эпитопов EC3–EC5, которые находятся ближе к мембране [30]. Вместе с тем антитела, направленные против EC5, в отдельных случаях могут запускать акантолиз через альтернативные сигнальные пути [31]. Описано, что потеря межклеточной адгезии предположительно может осуществляться через сигнальную систему, зависящую от митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [32].

В исследовании S. Tavakolpour и соавт. (2024 г.), проведенном в Иране, установлено, что наиболее иммуногенным является N-концевой домен EC1, против которого формируются аутоантитела у 86% пациентов. Это может зависеть от многих факторов, вклю-



чая стадию и тяжесть заболевания ВП. Реактивность к другим доменам наблюдалась значительно реже: EC2 — у 26%, EC3 — у 14%, EC4 — у 29% и EC5 — у 23% пациентов [33]. Данные результаты подтверждают ранее опубликованную информацию, в которой подчеркивалась высокая иммуногенность N-конца (EC1 и/или EC2) Dsg3 у пациентов с ВП по сравнению с другими эктодоменами [34, 35].

Предполагаются два основных механизма воздействия антител на кератиноциты. Первый — физическое препятствие между Dsg3 и десмоколлинном, преимущественно со стороны N-конца [36, 37]. Второй механизм связан с индукцией внутриклеточных сигнальных путей в кератиноцитах, что приводит к кластеризации и интернализации Dsg3, т.е. активации сигнальных каскадов, приводящей к нарушению внутриэпидермального соединения [38–40]. М. Amagai и соавт. (2020 г.) описали, что у пациентов из Японии и Индии чаще выявляются антитела к EC2- и EC3-доменам Dsg3, тогда как у пациентов из Европы и Северной Америки преобладают антитела к EC1-домену. Это может быть связано с различиями в HLA-ассоциациях и генетической предрасположенностью [41]. Несмотря на то что аутоантитела против других отдельных доменов, включая EC3, EC4 и EC5, обнаруживаются при активном заболевании, они практически не вызывают акантолиз [29, 33, 42].

В работе S. Tavakolpour и соавт. (2024 г.) определено, что уровень антител к EC1, EC2-3, EC2-5 и EC3-4 коррелировал с индексом PDAI ($p < 0,05$), особенно значимыми были уровни аутоантител против EC1-домена [33]. Определение профиля аутоантител и их уровня против различных эктодоменов Dsg3 у пациентов может быть полезным для прогнозирования

тяжести заболевания, а также при разработке новых методов таргетной терапии, включая создание химерных иммунорецепторов на основе аутоантигена ВП — Dsg3, которые могут направлять Т-клетки на уничтожение аутореактивных В-лимфоцитов благодаря специфичности В-клеточного рецептора, что описано в работе С. Ellebrecht и соавт. (2016 г.) [43].

Вопрос о том, насколько точно профиль антител к Dsg3 коррелирует с клиническими проявлениями заболевания, до сих пор остается дискуссионным. В некоторых исследованиях показано, что высокие уровни IgG к Dsg3 связаны с большей степенью тяжести заболевания [44, 45]. Однако в других исследованиях результаты ИФА на анти-Dsg3 не коррелировали с фенотипом заболевания [46, 47]. В исследовании S. Tavakolpour и соавт. (2024 г.) отмечено, что уровень антител к EC1 значительно выше у пациентов в активной фазе по сравнению с пациентами в ремиссии, панели EC3-5 и EC2-5 также показывали различия между фазами заболевания, однако это не было подтверждено в многофакторном анализе [33], что требует проведения дальнейших исследований в разных популяциях.

Заключение

Современные данные о патогенезе вульгарной пузырчатки подчеркивают важную роль Dsg3 и его отдельных внеклеточных доменов, прежде всего EC1 и EC2, в инициации аутоиммунного процесса и формировании клинического фенотипа заболевания. Вариабельность патогенности антител в зависимости от их доменной специфичности может быть использована в качестве маркера оценки прогноза заболевания, а также открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических стратегий. ■

Литература/References

1. Stanley JR. Pemphigus. In: Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. (eds) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. Vol. 2. N.Y.: MacGraw-Hill; 2012. P. 606–614.
2. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin: pathogenesis, diagnosis, management. 3rd ed. N.Y.: Springer Wien; 2011. P. 593.
3. Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Белецкая Л.В. Аутоиммунная пузырчатка. От истоков развития до наших дней. М.: Издательские решения; 2016. С. 308. [Mahneva NV, Tepluk NP, Beletskaya LV. Autoimmune pemphigus. From the origins of development to the present day. Moscow: Publishing solutions; 2016. P. 308. (In Russ.)]
4. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. An Bras Dermatol. 2019;94(3):264–278. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199011
5. Rosi-Schumacher M, Baker J, Waris J, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Front Immunol. 2023;14:1159351. doi: 10.3389/fimmu.2023.1159351
6. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Non-Desmoglein Antibodies in Patients with Pemphigus Vulgaris. Front Immunol. 2018;9:1190. doi: 10.3389/fimmu.2018.01190
7. Amber KT, Staropoli P, Shiman MI, Elgart GW, Hertl M. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris. Exp Dermatol. 2013;22(11):699–704. doi: 10.1111/exd.12229
8. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths CEM. Rook's textbook of dermatology. N.J.: John Wiley & Sons; 2008. P. 4192.
9. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier; 2012. P. 469–471.
10. Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Городничев П.В., Краснова К.И., Плотнокова Е.Ю., Неведова М.А., и др. Эффективность применения ритуксимаба в лечении пациентов с вульгарной пузырчаткой. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):68–78. [Karamova AE, Znamenskaya LF, Gorodnichev PV, Krasnova KI, Plotnikova EU, Nefedova MA, et al. Effectiveness of rituximab in the treatment of patients with pemphigus vulgaris. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(5):68–78. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16803
11. Абрамова Т.В., Шпилева М.В., Кубанов А.А. Новый твердофазный иммуносорбент для селективного связывания аутоантител к десмоглеину 3 типа у больных вульгарной пузырчаткой. Acta Naturae. 2020;12(2):63–69. [Abramova TV, Spilevaya MV, Kubanov AA. A New Solid-Phase Immunosorbent for Selective Binding of Desmoglein 3 Autoantibodies in Patients with Pemphigus Vulgaris. Acta Naturae. 2020;12(2):63–69. (In Russ.)] doi: 10.32607/actanaturae.10893
12. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. Br J Dermatol. 2001;144(4):775–780. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04132.x

13. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В., Свищенко С.И. К вопросам диагностики истинной (акантолитической) пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии; 2014;90(6):121–130. [Kubanov AA, Znamenskaya LF, Abramova TV, Svishchenko SI. Revisited diagnostics of true (acantholytic) pemphigus. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2014;90(6):121–130. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-6-121-130
14. Bhol K, Natarajan K, Nagarwalla N, Mohimen A, Aoki V, Ahmed AR. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(11):5239–5243. doi: 10.1073/pnas.92.11.5239
15. Jones CC, Hamilton RG, Jordon RE. Subclass distribution of human IgG autoantibodies in pemphigus. J Clin Immunol. 1988;8(1):43–49. doi: 10.1007/BF00915155
16. Oloumi A, Le ST, Liu Y, Herbert S, Ji-Xu A, Merleev AA, et al. Pemphigus-Associated Desmoglein-Specific IgG1 and IgG4 Have a Dominant Agalactosylated Glycan Modification. J Invest Dermatol. 2024;144(11):2584–2587.e6. doi: 10.1016/j.jid.2024.03.044
17. Sitaru C, Mihai S, Zillikens D. The relevance of the IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases. Arch Dermatol Res. 2007;299(1):1–8. doi: 10.1007/s00403-007-0734-0
18. Torzecka JD, Woźniak K, Kowalewski C, Waszczykowska E, Sysa-Jedrzejowska A, Pas HH, et al. Circulating pemphigus autoantibodies in healthy relatives of pemphigus patients: coincidental phenomenon with a risk of disease development? Arch Dermatol Res. 2007;299(5–6):239–243. doi: 10.1007/s00403-007-0760-y
19. Golinski ML, Lemieux A, Maho-Vaillant M, Barry M, Drouot L, Schapman D, et al. The Diversity of Serum Anti-DSG3 IgG Subclasses Has a Major Impact on Pemphigus Activity and Is Predictive of Relapses after Treatment with Rituximab. Front Immunol. 2022;13:849790. doi: 10.3389/fimmu.2022.849790
20. Kitajima Y. New insights into desmosome regulation and pemphigus blistering as a desmosome-remodeling disease. Kaohsiung J Med Sci. 2013;29(1):1–13. doi: 10.1016/j.kjms.2012.08.001
21. Кубанова А.А., Карамова А.Э., Кубанов А.А. Поиск мишеней для таргетной терапии аутоиммунных заболеваний в дерматологии. Вестник РАМН. 2015;70(2):159–164. [Kubanov AA, Karamova AE, Kubanov AA. Future therapeutic targets in management of autoimmune skin diseases. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015;70(2):159–164. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308
22. Fuchs M, Foresti M, Radeva MY, Kugelmann D, Keil R, Hatzfeld M, et al. Plakophilin 1 but not plakophilin 3 regulates desmoglein clustering. Cell Mol Life Sci. 2019;76(17):3465–3476. doi: 10.1007/s00018-019-03083-8
23. Tselepis C, Chidgey M, North A, Garrod D. Desmosomal adhesion inhibits invasive behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(14):8064–8069. doi: 10.1073/pnas.95.14.8064
24. Müller R, Svoboda V, Wenzel E, Gebert S, Hunzelmann N, Müller HH, et al. IgG reactivity against non-conformational NH-terminal epitopes of the desmoglein 3 ectodomain relates to clinical activity and phenotype of pemphigus vulgaris. Exp Dermatol. 2006;15(8):606–614. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00451.x
25. Brasch J, Harrison OJ, Honig B, Shapiro L. Thinking outside the cell: how cadherins drive adhesion. Trends Cell Biol. 2012;22(6):299–310. doi: 10.1016/j.tcb.2012.03.004
26. Heupel WM, Zillikens D, Drenckhahn D, Waschke J. Pemphigus vulgaris IgG directly inhibit desmoglein 3-mediated transinteraction. J Immunol. 2008;181(3):1825–1834. doi: 10.4049/jimmunol.181.3.1825
27. Payne AS, Ishii K, Kacir S, Lin C, Li H, Hanakawa Y, Tsunoda K, et al. Genetic and functional characterization of human pemphigus vulgaris monoclonal autoantibodies isolated by phage display. J Clin Invest. 2005;115(4):888–899. doi: 10.1172/JCI24185
28. Tsunoda K, Ota T, Aoki M, Yamada T, Nagai T, Nakagawa T, et al. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. J Immunol. 2003;170(4):2170–2178. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.2170
29. Yokouchi M, Saleh MA, Kuroda K, Hachiya T, Stanley JR, Amagai M, et al. Pathogenic epitopes of autoantibodies in pemphigus reside in the amino-terminal adhesive region of desmogleins which are unmasked by proteolytic processing of prosequence. J Invest Dermatol. 2009;129(9):2156–2166. doi: 10.1038/jid.2009.61
30. Schmitt T, Hudemann C, Moztaaradeh S, Hertl M, Tikkanen R, Waschke J. Dsg3 epitope-specific signalling in pemphigus. Front Immunol. 2023;14:1163066. doi: 10.3389/fimmu.2023.1163066
31. Hudemann C, Maglie R, Llamazares-Prada M, Beckert B, Didona D, Tikkanen R, et al. Human Desmocollin 3 — Specific IgG Antibodies Are Pathogenic in a Humanized HLA Class II Transgenic Mouse Model of Pemphigus. J Invest Dermatol. 2022;142(3 Pt B):915–923.e3. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.017
32. Cirillo N, Lanza M, De Rosa A, Femiano F, Gombos F, Lanza A. At least three phosphorylation events induced by pemphigus vulgaris sera are pathogenically involved in keratinocyte acantholysis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008;21(1):189–195. doi: 10.1177/039463200802100121
33. Tavakolpour S, Noormohammadi Z, Daneshpazhooh M, Gholami A, Mahmoudi H. IgG reactivity to different desmoglein-3 ectodomains in pemphigus vulgaris: novel panels for assessing disease severity. Front Immunol. 2024;15:1469937. doi: 10.3389/fimmu.2024.1469937
34. Tsunoda K, Ota T, Aoki M, Yamada T, Nagai T, Nakagawa T, et al. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. J Immunol. 2003;170(4):2170–2178. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.2170
35. Ларина Е.Н., Карасев В.С., Шпилевая М.В., Алиев Т.К., Бочкова О.П., Карамова А.Е., и др. Рекомбинантный фрагмент внеклеточного домена десмоглеина 3 человека, слитый с Fc-фрагментом человеческого IgG1, селективно адсорбирует аутореактивные антитела из сыворотки пациентов с пузырчаткой. Доклады Академии наук. 2022;507(6):708–712. [Larina EN, Karasev VS, Shpilevaya MV, Aliiev TK, Bochkova OP, Karamova AE, et al. Recombinant fragment of the extracellular domain of human desmoglein 3 fused with the Fc-fragment of human IgG1 selectively adsorbs autoreactive antibodies from the sera of pemphigus patients. Doklady Akademii Nauk. 2022;507(6):708–712. (In Russ.)] doi: 10.31857/S0869565222060103
36. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. Cell. 1991;67(5):869–877. doi: 10.1016/0092-8674(91)90360-b
37. Saito M, Stahley SN, Caughman CY, Mao X, Tucker DK, Payne AS, et al. Signaling dependent and independent mechanisms in pemphigus vulgaris blister formation. PLoS One. 2012;7(12):e50696. doi: 10.1371/journal.pone.0050696
38. Seishima M, Esaki C, Osada K, Mori S, Hashimoto T, Kitajima Y. Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1,4,5-triphosphate in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. J Invest Dermatol. 1995;104(1):33–37. doi: 10.1111/1523-1747.ep12613469
39. Esaki C, Seishima M, Yamada T, Osada K, Kitajima Y. Pharmacologic evidence for involvement of phospholipase C in pemphigus IgG-induced inositol 1,4,5-trisphosphate generation, intracellular calcium increase, and plasminogen activator secretion in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. J Invest Dermatol. 1995;105(3):329–333. doi: 10.1111/1523-1747.ep12319948
40. Schmitt T, Waschke J. Autoantibody-specific signalling in pemphigus. Front Med (Lausanne). 2021;8:701809. doi: 10.3389/fmed.2021.701809
41. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(4):1031–1047. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.013
42. Strandmoe AL, Bremer J, Diercks GFH, Gostyrński A, Ammatuna E, Pas HH, et al. Beyond the skin: B cells in pemphigus vulgaris, tolerance and treatment. Br J Dermatol. 2024;191(2):164–176. doi: 10.1093/bjd/ljae107
43. Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, Choi EJ, Mao X, Cho MJ, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted

therapy of autoimmune disease. *Science*. 2016;353(6295):179–184. doi: 10.1126/science.aaf6756

44. Schmidt E, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol*. 2010;19(5):458–463. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01069.x

45. Van ATT, Nguyen TV, Huu SN, Thi LP, Minh PPT, Huu N, et al. Improving treatment outcome of pemphigus vulgaris on Vietnamese patients by using desmoglein elisa test. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(2):195–197. doi: 10.3889/oamjms.2019.003

46. Mohebi F, Tavakolpour S, Teimourpour A, Toosi R, Mahmoudi H, Balighi K, et al. Estimated cut-off values for pemphigus severity classification according to pemphigus disease area index (PDAI), autoimmune bullous skin disorder intensity score (ABSIS), and anti-desmoglein 1 autoantibodies. *BMC Dermatol*. 2020;20(1):13. doi: 10.1186/s12895-020-00105-y

47. Delavarian Z, Layegh P, Pakfetrat A, Zarghi N, Khorashadizadeh M, Ghazi A. Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(5):e440–e445. doi: 10.4317/jced.56289

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн статьи, редактирование — А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Е.В. Гирько, В.В. Чикин, Е.С. Куклина. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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. Concept and design of the article, editing — Arfenya E. Karamova, Lyudmila F. Znamenskaya; literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Ekaterina V. Girkov, Vadim V. Chikin, Ekaterina S. Kuklina. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

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

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

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

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

Куклина Екатерина Сергеевна — клинический ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8923-2228>; e-mail: ekaterina.kuklina.00@mail.ru

Information about the authors

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

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

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

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

Ekaterina S. Kuklina — Clinical Resident; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8923-2228>; e-mail: ekaterina.kuklina.00@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 05.05.2025

Принята к публикации: 06.08.2025

Опубликована онлайн: 20.08.2025

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 06.08.2025

Published online: 20.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16898>

EDN: nwrtrp

Лейконихия, ассоциированная с наследственными синдромами

© Саранюк Р.В.^{1,2}, Полоников А.В.³, Гостева Т.А.^{1,4*}¹Общество интегративной дерматологии, Курск, Россия²Кабинет дерматологии и венерологии «Derma Эксперт», Курск, Россия³Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия⁴Курчатовский центр современной медицины, Курчатова, Курская область, Россия

Лейконихия представляет собой появление на ногтевых пластинах участков белого цвета. Данный тип ониходистрофии имеет разные анатомические и морфологические типы и может быть обусловлен целым рядом как экзогенных, так и эндогенных факторов. Диагностика лейконихии как клинического симптома поражения ногтей не представляет трудностей. Однако в ряде случаев наличие у пациента поражения ногтей по типу лейконихии требует более пристального внимания. Если приобретенная лейконихия чаще всего является результатом механического повреждения матрицы ногтя, то врожденная лейконихия, помимо идиопатического течения, может быть одним из признаков тяжелой наследственной патологии. Врожденная лейконихия может выступать частью различных наследственных болезней и синдромов, являясь одним из признаков или обязательной составляющей заболевания. Несмотря на бессимптомное течение и отсутствие риска для жизни по сравнению с другими клиническими проявлениями наследственных синдромов и болезней, диагностика лейконихии может помочь врачам различных специальностей выявить синдромальную природу данного расстройства с дальнейшей организацией диагностического поиска других компонентов предполагаемого заболевания. Данный вопрос особенно важен при междисциплинарном взаимодействии врачей различных специальностей, особенно в случаях трудностей в постановке диагноза. В статье рассмотрены наследственные заболевания и синдромы, характеризующиеся наличием лейконихии у пациентов, представлена краткая информация об этиопатогенезе и клинической картине данных расстройств.

Ключевые слова: лейконихия; FLOTCH-синдром; ониходистрофии; наследственные синдромы

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Саранюк Р.В., Полоников А.В., Гостева Т.А. Лейконихия, ассоциированная с наследственными синдромами. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(4):17–26.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16898> EDN: nwrtrp



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16898>

EDN: nwrtp

Leukonychia associated with hereditary syndromes

© Roman V. Saranyuk^{1,2}, Alexey V. Polonikov³, Tatyana A. Gosteva^{1,4*}

¹Society for Integrative Dermatology, Kursk, Russia

²Dermatology and Venereology Clinic "Derma Expert", Kursk, Russia

³Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁴Kurchatov Center for Modern Medicine, Kurchatov, Kursk Region, Russia

Leukonychia is the development of white patches on the nail plates. This type of onychodystrophy has different anatomical and morphological types and may be caused by a variety of both exogenous and endogenous factors. Diagnosis of leukonychia as a clinical symptom of nail damage is not difficult. However, in some cases, the presence of leukonychia in a patient requires closer attention. While acquired leukonychia is most commonly the result of a mechanical damage to the nail matrix, congenital leukonychia, in addition to its idiopathic nature, can be a sign of severe hereditary pathology. Congenital leukonychia may be part of various hereditary diseases and syndromes, being one of the symptoms or an essential component of the disease. Despite the asymptomatic course and lack of life-threatening risk compared to other clinical manifestations of hereditary syndromes and diseases, the diagnosis of leukonychia can help multidisciplinary physicians to identify the syndromal nature of this disorder, with further organization of the diagnostic search for other components of the suspected disease. This issue is especially important in the interdisciplinary collaboration of physicians of various specialties, especially when diagnosis is challenging. The article discusses hereditary diseases and syndromes characterized by leukonychia in patients, and provides summary on the etiopathogenesis and clinical presentation of these disorders.

Keywords: leukonychia; FLOTCH syndrome; onychodystrophies; hereditary syndromes

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

Funding source: the manuscript was prepared at the personal expense of the team of authors.

For citation: Saranyuk RV, Polonikov AV, Gosteva TA. Leukonychia associated with hereditary syndromes. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(4):17–26. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16898> EDN: nwrtp



Введение

Лейконихия представляет собой тип дистрофии (дисхромии) ногтей, при котором на ногтевых пластинах отмечается появление участков белого цвета. Лейконихия как клинический симптом неоднородна и имеет различные классификации в зависимости от клинических проявлений и локализации патологического процесса. Согласно морфологической классификации лейконихия подразделяется на очаговую, полосовидную (продольную) и субтотальную/тотальную [1] (рис. 1).

Анатомическая классификация выделяет истинную, кажущуюся/ложную и псевдолейконихию [2] (рис. 2).

Синдром-ассоциированная лейконихия — условное обозначение изменения цвета ногтей при раз-

личных наследственных заболеваний и синдромах. Данные изменения ногтей могут выступать дополнительным признаком заболевания либо являться одним из его обязательных составляющих. Чаще всего синдром-ассоциированная лейконихия представляет собой истинную, субтотальную/тотальную лейконихию и может возникать как на всех, так и на нескольких ногтевых пластинах кистей и стоп. Данный морфологический и анатомический тип лейконихии как проявление наследственных заболеваний и синдромов, по всей видимости, обусловлен связанными с болезнью генетическими факторами, которые влияют на процессы деления клеток в матрице ногтя [3]. Диагностика лейконихии как клинического симптома не представляет трудностей в связи с доступностью области осмотра

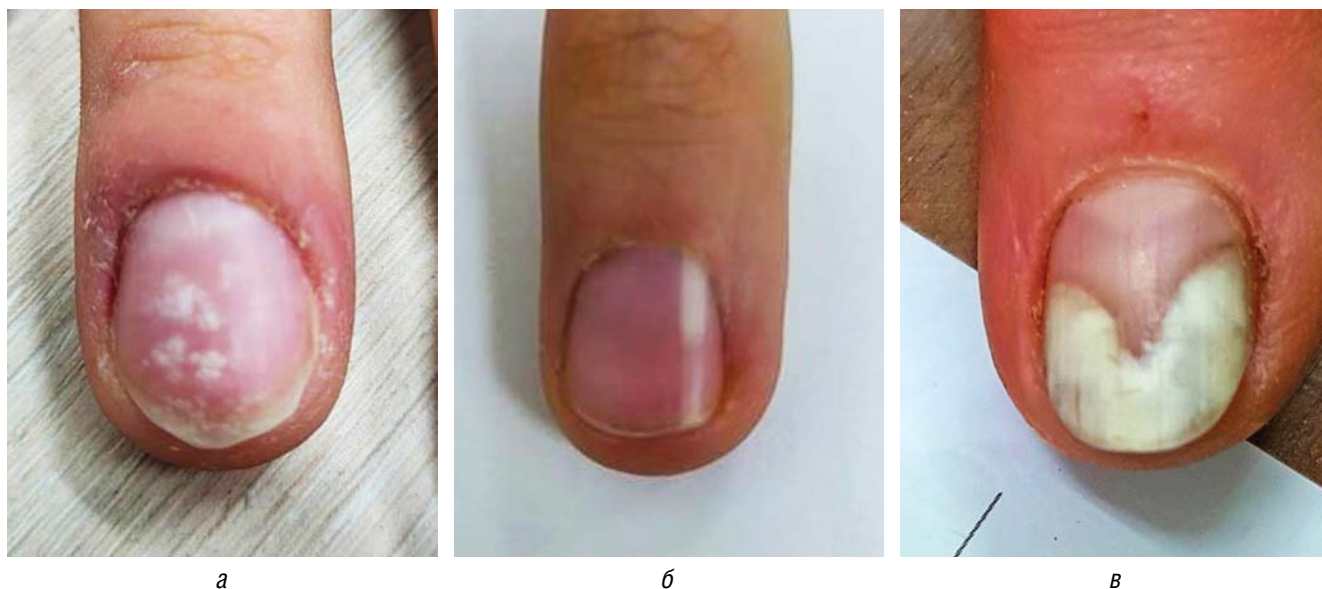


Рис. 1. Морфологическая классификация лейконихии: а — очаговая лейконихия; б — полосовидная (продольная) лейконихия; в — тотальная/субтотальная лейконихия
Fig. 1. Morphological classification of leukonychia: а — focal leukonychia; б — streaked (longitudinal) leukonychia; в — total/subtotal leukonychia

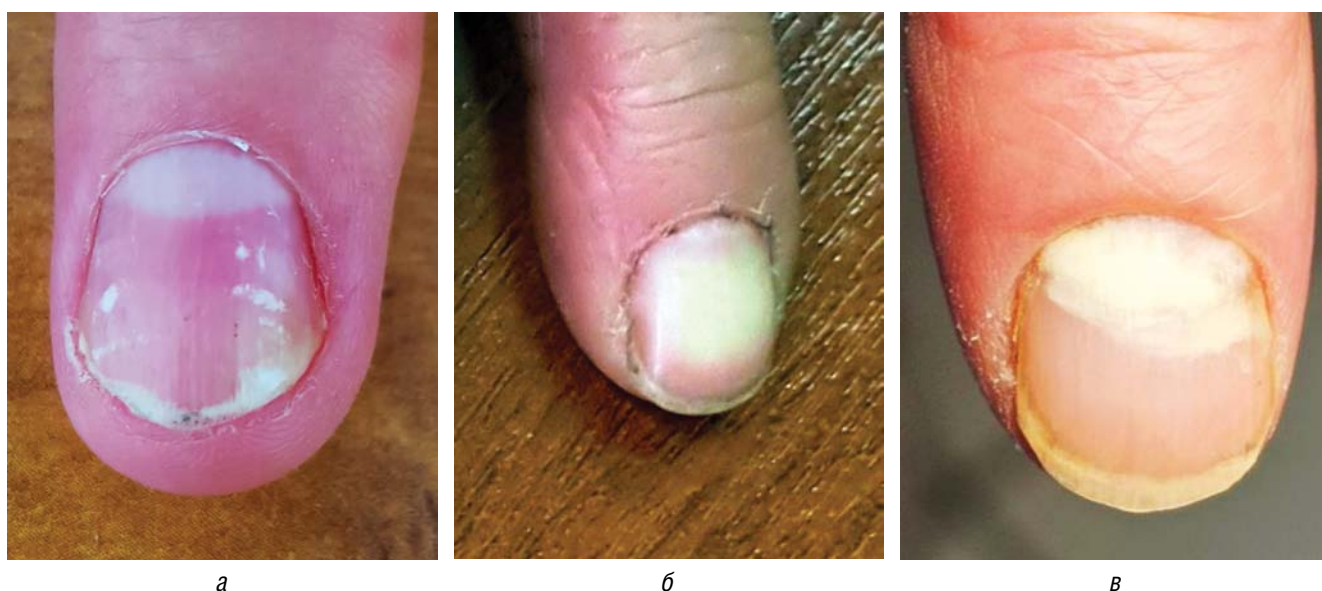


Рис. 2. Анатомическая классификация лейконихии: а — истинная лейконихия; б — кажущаяся/ложная лейконихия; в — псевдолейконихия
Fig. 2. Anatomical classification of leukonychia: а — true leukonychia; б — apparent/false leukonychia; в — pseudoleukonychia

и характера морфологических изменений. Однако если белый цвет ногтей является частью наследственного заболевания и/или синдрома, выявление лейконихии в дополнение к другим известным критериям может существенно ускорить процесс диагностического поиска и постановки диагноза. В рамках данного обзора представлена информация о наследственных заболеваниях и синдромах, для которых характерно развитие лейконихии, освещены вопросы этиопатогенеза и клинических особенностей данных расстройств.

В период с октября 2024 по январь 2025 г. был проведен анализ отечественных и зарубежных баз данных, включая библиотеку Elibrary (<https://elibrary.ru>) и базу данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), на предмет поиска информации по теме обзора. Использовались следующие поисковые запросы на английском и русском языках: «leukonychia», «heregitary leukonychia», «syndrome-associated leukonychia», «nails in systemic diseases», «skin heregitary syndromes», «inherited nail dystrophies», «поражения ногтей при наследственных синдромах», «наследственная лейконихия». При этом анализировались обзоры литературы, описания клинических случаев и оригинальные исследования, затрагивающие вопросы генетических основ заболеваний. В работу не включались реферативные сообщения, тезисы или мнения отдельных авторов по различным аспектам обозначенной темы.

Лейконихия в рамках наследственных болезней и синдромов: общие положения

Этиопатогенез синдром-ассоциированной лейконихии остается не до конца изученным. Следует отметить, что этот тип ониходистрофии может иметь идиопатический характер и в подавляющем числе случаев встречается у мужчин [4]. Наследственная лейконихия может существовать как изолированно, так и в сочетании с наследственными синдромами [5]. Известно, что наследственная лейконихия передается преимущественно по аутосомно-доминантному типу, хотя был описан и аутосомно-рецессивный тип наследования. Предполагается, что в основе данного нарушения лежит мутация в гене *PLCD1* на хромосоме 3p22.2, кодирующем фосфолипазу C дельта-1 [6, 7].

Как часть клинических проявлений наследственных синдромов, некоторые авторы рассматривают лейконихию в качестве одного из признаков эктодермальной дисплазии с вовлечением в патологический процесс генов, отвечающих за созревание кератина [3]. Также отдельные авторы отмечают, что в развитии лейконихии играет роль ген *GJB2* на хромосоме 13, кодирующий белок коннексин 26 (Cx26) [8–11].

Если рассматривать лейконихию как одно из клинических проявлений эктодермальной дисплазии, то нельзя говорить о специфичности данного признака при некоторых расстройствах. Лейконихия в рамках наследственных болезней и синдромов может выступать как в качестве одного из основных диагностических признаков, так и часто наблюдаемым симптомом в сочетании с другими типами ониходистрофий (табл. 1).

Лейконихия как обязательный диагностический признак наследственных болезней и синдромов *Синдром FLOTCH*

Синдром FLOTCH (leukonychia totalis-trichilemmal cysts-ciliary syndrome) — редкое наследственное за-

болевание, характеризующееся поражением кожи и ее придатков (тотальная лейконихия, койлонихия, множественные кисты сальных желез), органов зрения (цилиарная дистрофия) и мочекаменной болезнью [12, 13]. Частота встречаемости данного синдрома < 1:1 000 000 [14]. Впервые сочетание кист сальных желез и лейконихии было описано A.W. Bauer в 1920 г. [15]. Позже аббревиатура «FLOTCH» была предложена J. Friedel и соавт. для обозначения сочетания различных проявлений данного синдрома [16]. Этиопатогенез заболевания остается неизвестным. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования данного синдрома. Лейконихия при синдроме FLOTCH является истинной, ее распространенность может быть как тотальной, так и субтотальной, выступая одним из основных диагностических критериев постановки диагноза [13].

Синдром Барта–Памффри

Синдром Барта–Памффри (синдром Шванна) — редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежит мутация в гене *GJB2*, кодирующем белок коннексин 26 [17, 18]. Частота встречаемости данного синдрома < 1:1 000 000 [19]. Клинически он проявляется сочетанием бородавчатых узелков на межфаланговых суставах стоп и кистей, лейконихии, ладонно-подошвенной кератодермии и сенсоневральной глухоты [9]. Высыпания на межфаланговых суставах пальцев стоп и кистей — первая и основная жалоба пациентов при обращении к врачу. Лейконихия, хотя и не является наиболее распространенным симптомом данного синдрома, представляет собой один из его ключевых компонентов. Лейконихия при синдроме Барта–Памффри может быть тотальной или очаговой, вовлекать различное количество ногтевых пластин пальцев кистей и стоп [20].

Синдром тотальной лейконихии — черного акантоза — дисплазии волос

Синдром тотальной лейконихии — черного акантоза — дисплазии волос (leukonychia totalis-acanthosis-nigricans-like lesions-abnormal hair syndrome) является очень редким наследственным синдромом с неизвестным этиопатогенезом. Болезнь проявляется с рождения и в первые годы жизни [21]. Частота встречаемости данного синдрома < 1:1 000 000 [22]. Заболевание проявляется тотальным поражением ногтей, а также высыпаниями на коже шеи, подмышечных впадин и живота по типу черного акантоза. Также отмечается дисплазия волос.

Синдром PLACK

Синдром PLACK (акроним: Peeling, Leukonychia, Acral punctate keratoses, Cheilitis, Knuckle pads) — аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся с рождения. Частота встречаемости данного синдрома < 1:1 000 000 [23]. Развитие заболевания связывают с мутациями в гене *CAST*. На сегодняшний день выявлено шесть мутаций, связанных с развитием данного синдрома: c.607dup (p.Ile203Asnfs*8), c.424A > T c.1750delG (p.Val584Trpfs*37), c.461dupGCAT (p.Ser154Cysfs*6), c.544G > T (p.Glu182*) и (c.507_508insA) [24–27]. Заболевание проявляется генерализованным ксерозом и шелушением кожи, тотальной или субтотальной

Таблица 1. Лейконихия как проявление наследственных болезней и синдромов
Table 1. Leukonychia as a manifestation of hereditary diseases and syndromes

Наследственная болезнь или синдром (альтернативное название)	Идентификационный номер болезни в каталоге Мак-Кьюсика OMIM (https://www.omim.org/)
<i>Лейконихия как обязательный диагностический признак</i>	
FLOTCH-синдром (несиндромное врожденное заболевание ногтей 3-го типа, NDNСЗ)	151600
Синдром Барта–Памфри (BAPS)	149200
Синдром врожденной тотальной лейконихии — черного акантоза — дисплазии волос	*
Синдром кератодермии — гипотрихоза — тотальной лейконихии (ладонно-подошвенная кератодермия и врожденная алопеция 1-го типа, RPKCA1)	104100
Синдром тотальной лейконихии — фолликулярного кератоза — гипергидроза	*
Синдром PLACK (шелушение кожи с лейконихией, акральный точечный кератоз, хейлит и узелки на суставах пальцев)	616295
Болезнь Гюфта	236300
<i>Лейконихия как часто встречающийся диагностический признак</i>	
Синдром Лоури–Вуда (LWS)	226960
Синдром Наксосу/Карвахалья (NXD/дилатационная кардиомиопатия с шерстисто-курчавыми волосами и кератодермией, DCWHK)	601214/ 605676
Трихоринофалангеальный синдром 1-го типа (TRPS1)	190350
Ладонно-подошвенная кератодермия с глухотой (кератодермия ладонно-подошвенная с глухотой)	148350
Синдром POEMS	*
Болезнь Хейли–Хейли (HHD)	169600
Туберозный склероз (туберозный склероз 1-го типа, TSC1)	191100
Болезнь Гопфа (AKV)	101900
Синдром Алажилля (синдром Алажилля 1-го типа, ALGS1)	118450
Врожденный фиброз экстраокулярных мышц 1-го типа (фиброз экстраокулярных мышц врожденный 1-го типа, CFEOМ1)	135700
Фолликулярный шиловидный подрывающий кератоз Сименса (X-связанный фолликулярный шиловидный подрывающий кератоз, KFSDX)	308800
Линейная атрофодермия Мулена	*
Синдром кист сальных желез — мочекаменной болезни (мультиплексная стеатоцистома)	184500
Синдром Геймлера 1-го и 2-го типов (HMLR1, HMLR2)	234580/616617
Гипотрихоз и рецидивирующие пузырьки кожи (HYPTSV)	613102
Детская аутосомно-доминантная Т-клеточная лимфопения с или без дистрофии ногтей (TLIND)	618806
Ихтиоз с эритрокератодермией (IEKD)	620507
Червеобразная атрофодермия (AVA)	209700

* Данные о нозологии в каталоге OMIM отсутствуют.

лейконихией, точечным кератозом конечностей, а также узелками на подушечках пальцев [24]. Существуют данные, свидетельствующие о возможной генетической связи данного синдрома с гнездной алопецией [28].
Также лейконихия является обязательным диагностическим признаком ряда крайне редких гене-

тических синдромов, описания клинических случаев которых в мировой медицинской литературе не превышает 10 пациентов. К таким заболеваниям относятся синдром кератодермии — гипотрихоза — тотальной лейконихии (keratoderma — hypotrichosis — leukonychia totalis syndrome) [29], синдром тотальной лейконихии — фолликулярного кератоза — гипергидроза (leukonychia

totalis-keratosis pilaris — hyperhidrosis syndrome) [30], болезнь Гупта [31].

Лейконихия как часто встречающийся диагностический признак наследственных болезней и синдромов

Синдром POEMS

Синдром POEMS (акроним: Polyradiculoneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal plasmacell disorder, Skin changes; остеосклеротическая миелома, синдром Такадзуки, синдром Кроу–Фукаса) — редкое наследственное жизнеугрожающее состояние, которое характеризуется неврологическими, эндокринологическими и гематологическими нарушениями [32, 33]. Случаи заболевания описаны в различных популяциях, включая США, Францию, Китай и Индию [34–38], однако эпидемиологические данные синдрома POEMS остаются неизвестными. По данным S. Nasu и соавт. частота встречаемости данного синдрома в японской популяции составляет 0,3 на 100 000 [39]. Впервые данный синдром был описан P.A. Bardwick в 1980 г., который и предложил настоящий акроним для обозначения клинической картины заболевания [40]. Несмотря на то что изменения кожи и ее придатков выступают малыми критериями диагностики данного синдрома, клиническая картина указанных изменений достаточно разнообразна и заслуживает внимания клиницистов. У пациентов с синдромом POEMS отмечаются наличие очагов гиперпигментации, множественные гемангиомы, склеродермоподобные изменения кожи в виде атрофических очагов, также у них отмечается гипертрихоз. Со стороны ногтей наиболее частыми поражениями являются гипертрофическая остеоартропатия и лейконихия [35, 38, 41–43].

Синдром Наксоса/Карвахалы

Синдром Карвахалы — редкий вариант синдрома Наксоса. Развитие данного синдрома связано с мутацией генов, кодирующих функции белка клеточной адгезии — плакоглобина (JUP, болезнь Наксоса) и десмоплакина (DSP, синдром Карвахалы) [44–46]. В целом для данных расстройств характерна триада симптомов — кардиомиопатия, ладонно-подошвенный кератоз и поражение волос. Наличие лейконихии также было описано у пациентов с данными расстройствами, причем в ассоциации с олигодонтией [47].

Семейная доброкачественная пузырчатка

Семейная доброкачественная пузырчатка (болезнь Хейли–Хейли, болезнь Гужеро–Хейли–Хейли) — наследственное заболевание кожи, характеризующееся появлением везикуло-буллезной сыпи в местах складок. Частота заболевания оценивается в 1/50 000 случаев [48]. Предполагается, что в основе заболевания лежит мутация в гене *ATP2C1* в хромосоме 3q21–q24, кодирующей изоформу 1 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ -АТФазы секреторного пути аппарата Гольджи [49, 50]. Клинически заболевание проявляется возникновением симметрично расположенных сгруппированных везикул, булл и эрозий в местах повышенного трения и складок. Высыпания обычно сопровождаются сильным зудом. Очаги склонны к вторичному инфицированию [51]. В отличие от большинства представленных расстройств, при болезни Хейли–Хейли отмечается не тотальная, а продольная лейконихия,

которая обнаруживается у 70% пациентов. Продольная лейконихия при болезни Хейли–Хейли многими авторами рассматривается как один из основных клинических симптомов заболевания [52, 53].

Туберозный склероз

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля, болезнь Прингла–Бурневилля, триада Фохта, EPILOIA) представляет собой редкое нейродерматологическое расстройство с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наличием клеточной и тканевой дисплазии [54]. Частота заболевания оценивается в 1:6000–10 000 случаев [55]. На сегодняшний день развитие заболевания связывают с мутациями *de novo* в генах *TSC1* и *TSC2*, кодирующих белки гамартин и туберин соответственно [56, 57]. Впервые данное заболевание было описано Recklinghausen и Virchow в 1862 г. [58]. Поражения кожи и ее придатков отмечаются у 90% пациентов с туберозным склерозом [59]. Характерными поражениями являются гиперпигментированные пятна, напоминающие «листья ясеня» [60], и ангиофибromы кожи лица [61]. Что касается изменений ногтей, то характерным признаком заболевания выступают фибромы аппарата ногтя (опухоль Кеннена) [62]. Помимо этого в работе C.S. Aldrich и соавт. было отмечено, что выявление на ногтевых пластинах продольных борозд, подногтевых геморрагий и продольной лейконихии — полезные диагностические находки наравне с новообразованиями аппарата ногтя [63].

Болезнь Гопфа

Болезнь Гопфа (бородавчатый акрокератоз Гопфа) — редкое, генетически обусловленное заболевание кожи с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся появлением очагов гиперкератоза на тыльной поверхности кистей и стоп. Частота встречаемости заболевания неизвестна. Впервые данное заболевание было описано Hopf в 1931 г. [64]. Предполагается, что в основе заболевания лежит мутация в гене *ATP2A2*, расположенном на хромосоме 12q24 [64]. Клинически болезнь проявляется возникновением на тыльной поверхности кистей и стоп гиперкератотических папул и бляшек с редкими случаями поражения локтевых и коленных суставов, а также кожи голеней [65]. В случае болезни Гопфа лейконихия выступает в качестве одного из симптомов общедистрофических изменений ногтей, наравне с их истончением и появлением множественных продольных борозд [64].

Синдром Алажиллы

Синдром Алажиллы (артерио-печеночная дисплазия, синдром Алажиллы–Уотсона, синдром Уотсона–Миллера, синдромальная недостаточность желчных протоков) — редкое генетическое полисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся тяжелыми поражениями печени, почек, органов зрения, легких, костной системы, включая фациальные структуры [66]. Частота встречаемости заболевания варьируется от 1:30 000 до 1:100 000 случаев [66]. Сигнальные пути Notch играют центральную роль в патофизиологии синдрома Алажиллы [67], обычно вызываемого делецией или дупликацией в гене *JAG1* (хромосома 20p12.2), который кодирует белковый Notch лиганд и объясняет 94–96% случаев синдрома

Алажилля [67]. Лейконихия также описана у пациентов с синдромом Алажилля [68], но она не является результатом наследственной патологии. Можно предположить, что появление лейконихии у пациентов с синдромом Алажилля связано с тяжелыми системными нарушениями, в частности с поражением печени, для которого характерно изменение цвета ногтей на белый.

Ладонно-подошвенная кератодермия с глухотой

Ладонно-подошвенная кератодермия с глухотой (palmoplantar keratoderma with deafness) — редкое генетическое заболевание, связанное с мутацией гена *GJB2* (коннексин-26) [69]. Клинически данный синдром проявляется наличием ладонно-подошвенной кератодермии и двусторонней сенсо-невральной глухоты. Лейконихия в рамках данного синдрома встречается и, по-видимому, является одним из проявлений эктодермальной дисплазии [10, 11].

Ихтиоз с эритрокератодермией

Ихтиоз с эритрокератодермией (ichthyosis with erythrokeratoderma) — редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся появлением на коже эритематозных гиперкератотических бляшек [70, 71]. В основе заболевания лежит мутация в гене *KLK11* на хромосоме 19q13, кодирующем фермент калликреин-связанную пептидазу 11 (KLK11) [70]. Учитывая, что в основе заболевания лежат нарушения процессов кератинизации, его клиническая картина очень схожа с дерматозами из этой группы. Так, при ихтиозе с эритрокератодермией отмечаются эритема и зуд кожи в сочетании с выраженным гиперкератозом на разгибательных поверхностях конечностей и сливающимися гиперкератотическими бляшками на коже туловища. Также у пациентов отмечается наличие очаговой либо диффузной ладонно-

подошвенной кератодермии. Поражения ногтей у пациентов с данным расстройством включают точечные углубления ногтевых пластин и лейконихию преимущественно на пальцах стоп [70, 71].

Также описаны случаи лейконихии у пациентов с синдромом Лоури–Вуда (Lowry–Wood syndrome) [72], врожденным фиброзом окологлазных мышц 1-го типа (congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1) [73], фолликулярным шиловидным подрывающим кератозом Сименса (keratosis follicularis spinulosa decalvans) [74], линейной атрофодермией Мулена (linear atrophoderma of Moulin) [75], синдромом кист салъных желез — мочекаменной болезни (leukonychia totalis — sebaceous cysts-renal calculi syndrome) [76], трихоринофалангеальным синдромом 1-го типа [77], синдромом Геймлера 1-го и 2-го типов [78, 79], с гипотрихозом и рецидивирующими пузырьками кожи [80], детской аутосомно-доминантной Т-клеточной лимфопенией с или без дистрофии ногтей [81], червеобразной атрофодермией [82].

Заключение

Несмотря на то что большинство описанных наследственных заболеваний и синдромов очень редки и лейконихия — далеко не всегда их ведущий клинический признак, необходимо повышенное внимание клиницистов к данной ониходистрофии. Своевременное выявление возможного синдромального компонента лейконихии может сыграть важную роль как в диагностике основного заболевания, так и в выборе тактики ведения пациента в целом. Врожденная лейконихия как проявление эктодермальной дисплазии может быть одним из первых и хорошо визуализируемых клинических признаков тяжелого мультисистемного заболевания, что также следует учитывать специалистам различного профиля при работе с данной группой пациентов. ■

Литература/References

- Weber FP. Some pathologic conditions of the nails. *Int Clin.* 1989;28(1):108–130.
- Grossman M, Scher RK. Leukonychia: review and classification. *Int J Dermatol.* 1990;29(8):535–541. doi: 10.1111/j.1365-4362.1990.tb03463.x
- Grosshans EM. Familial leukonychia totalis. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(6):481. doi: 10.1080/000155598442836
- Davis-Fontenot K, Hagan C, Emerson A, Gerdes M. Congenital isolated leukonychia. *Dermatol Online J.* 2017;23(7):13030/qt85b4w7z3.
- Pathipati AS, Ko JM, Yost JM. A case and review of congenital leukonychia. *Dermatol Online J.* 2016;22(10):13030/qt9tf3f7ws.
- Nakamura Y, Kanemaru K, Fukami K. Physiological functions of phospholipase C61 and phospholipase C63. *Adv Biol Regul.* 2013;53(3):356–562. doi: 10.1016/j.jbior.2013.07.003
- Farooq M, Kurban M, Abbas O, Obeidat O, Fujikawa H, Kibbi AG, et al. A novel mutation in the PLCD1 gene, which leads to an aberrant splicing event, underlies autosomal recessive leukonychia. *Br J Dermatol.* 2012;167(4):946–949. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10962.x
- DeMille D, Carlston CM, Tam OH, Palumbos JC, Stalker HJ, Mao R, et al. Three novel GJB2 (connexin 26) variants associated with autosomal dominant syndromic and nonsyndromic hearing loss. *Am J Med Genet A.* 2018;176(4):945–950. doi: 10.1002/ajmg.a.38648
- Bart RS, Pumphrey RE. Knuckle pads, leukonychia and deafness: a dominantly inherited syndrome. *N Engl J Med.* 1967;276(4):202–207. doi: 10.1056/NEJM196701262760403
- Crosti C, Sala F, Bertani E, Gasparini G, Menni S. Leukonychia totalis and ectodermal dysplasia: report of 2 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1983;110(8):617–622.
- Schwann J. Keratosis palmaris et plantaris with congenital deafness and total leukonychia. *Dermatologica.* 1963;126:335–353.
- URL: <https://globalgenes.org/disorder/flotch-syndrome/>
- Mansour M, Brothers R, Brothers R. FLOTCH Syndrome: A Case of Leukonychia Totalis and Multiple Pilar Cysts. *Cutis.* 2023;112(4):200–202. doi: 10.12788/cutis.0895
- URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2045#:~:text=FLOTCH%20syndrome%20is%20a%20rare,calculi%20have%20also%20been%20reported>
- Bauer AW. Beiträge zur klinischen Konstitutionspathologie, V. heredofamiliäre leukonychie und multiple atherombildung der kopfhaut. *Z Menschl Vererb. Konstitutionslehre.* 1920;5:47–48.
- Friedel J, Heid E, Grosshans E. The FLOTCH syndrome. Familial occurrence of total leukonychia, trichilemmal cysts and ciliary dystrophy with dominant autosomal heredity. *Ann Dermatol Venereol.* 1986;113(6-7):549–553.

17. Alexandrino F, Sartorato EL, Marques-de-Faria AP, Steiner CE. G59S Mutation in the GJB2 (connexin 26) gene in patient with bart-pumphrey syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;136(3):282–284. doi: 10.1002/ajmg.a.30822
18. Lee JR, White TW. Connexin-26 mutations in deafness and skin disease. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e35. doi: 10.1017/S1462399409001276
19. URL: [https://www.orpha.net/en/disease/detail/2698#:~:text=A%20rare%2C%20syndromic%20genetic%20deafness,mild%20to%20moderate%20sensorineural%20deafness.&text=Synonym\(s\)%3A,Bart-Pumphrey%20syndrome](https://www.orpha.net/en/disease/detail/2698#:~:text=A%20rare%2C%20syndromic%20genetic%20deafness,mild%20to%20moderate%20sensorineural%20deafness.&text=Synonym(s)%3A,Bart-Pumphrey%20syndrome)
20. Gönül M, Gül Ü, Hizli P, Hizli Ö. A family of Bart–Pumphrey syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(2):178–181. doi: 10.4103/0378-6323.93636
21. Le Corre Y, Steff M, Croue A, Filmon R, Verret JL, Le Clech C. Hereditary leukonychia totalis, acanthosis-nigricans-like lesions and hair dysplasia: a new syndrome? *Eur J Med Genet*. 2009;52(4):229–233. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.04.003
22. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/210133>
23. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/444138?name=plack%20syndrome&mode=name>
24. Lin Z, Zhao J, Nitoiu D, Scott CA, Plagnol V, Smith FJD, et al. Loss-of-function mutations in CAST cause peeling skin, leukonychia, acral punctate keratoses, cheilitis, and knuckle pads. *Am J Hum Genet*. 2015;96(3):440–447. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.026
25. Alkhalifah A, Chiaverini C, Giudice PD, Suprsisunjai C, Hsu CK, Liu L, et al. PLACK syndrome resulting from a new homozygous insertion mutation in CAST. *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):256–258. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.06.004
26. Temel ŞG, Karakaş B, Şeker Ü, Turkgenç B, Zorlu Ö, Sarıcaoğlu H, et al. A novel homozygous nonsense mutation in CAST associated with PLACK syndrome. *Cell Tissue Res*. 2019;378(2):267–277. doi: 10.1007/s00441-019-03077-9
27. Mohamad J, Samuelov L, Ben-Amitai D, Malchin N, Sarig O, Sprecher E. PLACK syndrome shows remarkable phenotypic homogeneity. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(5):580–583. doi: 10.1111/ced.13887
28. Vidya AS, Khader A, Devi K, Archana GA, Reeshma J, Reshma NJ. PLACK syndrome associated with alopecia areata and a novel homozygous base pair insertion in exon 18 of CAST gene. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;90(1):102–105. doi: 10.25259/IJDVL_1138_2021
29. Wang H, Cao X, Lin Z, Lee M, Jia X, Ren Y, et al. Exome sequencing reveals mutation in GJA1 as a cause of keratoderma — hypotrichosis — leukonychia totalis syndrome. *Hum Mol Genet*. 2015;24(1):243–250. doi: 10.1093/hmg/ddu442
30. Galadari I, Mohsen S. Leukonychia totalis associated with keratosis pilaris and hyperhidrosis. *Int J Dermatol*. 1993;32(7):524–525. doi: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb02841.x
31. Hooft C, De Laey P, Herpold J, De Loore F, Verbeeck J. Familial hypolipidaemia and retarded development without steatorrhea: another inborn error of metabolism? *Helv Paediatr Acta*. 1962;17:1–23.
32. Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol*. 1983;13(3):543–555.
33. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, et al. The Crow–Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984;34(6):712–720. doi: 10.1212/wnl.34.6.712
34. Singh D, Wadhwa J, Kumar L, Raina V, Agarwal A, Kochupillai V. POEMS syndrome: experience with fourteen cases. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(10):1749–1752. doi: 10.1080/1042819031000111044
35. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. *French Study Group on POEMS Syndrome*. *Am J Med*. 1994;97(6):543–553. doi: 10.1016/0002-9343(94)90350-6
36. Zhang B, Song X, Liang B, Hou Q, Pu S, Ying JR, et al. The clinical study of POEMS syndrome in China. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31(2):229–237.
37. Li J, Zhou DB, Huang Z, Jiao L, Duan MH, Zhang W, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol*. 2011;90(7):819–826. doi: 10.1007/s00277-010-1149-0
38. Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, Yasha TC, Seshagiri KS, Nalini A, et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J Clin Neurosci*. 2011;18(3):356–360. doi: 10.1016/j.jocn.2010.07.124
39. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):476–479. doi: 10.1136/jnnp-2011-301706
40. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59(4):311–322. doi: 10.1097/00005792-198007000-00006
41. Singh D, Wadhwa J, Kumar L, Raina V, Agarwal A, Kochupillai V. POEMS syndrome: experience with fourteen cases. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(10):1749–1752. doi: 10.1080/1042819031000111044
42. Barete S, Mouawad R, Choquet S, Viala K, Leblond V, Musset L, et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome: impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):615–623. doi: 10.1001/archdermatol.2010.100
43. Bachmeyer C. Acquired facial atrophy: a neglected clinical sign of POEMS syndrome. *Am J Hematol*. 2012;87(1):131. doi: 10.1002/ajh.22204
44. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(3):418–421. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70317-2
45. Malčić I, Buljević B. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Naxos island disease and Carvajal syndrome. *Central Eur J Paed*. 2017;13(2):93–106. doi: 10.5457/p2005-114.177
46. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13(4):185–194. doi: 10.1016/j.carpath.2004.03.609
47. Boule S, Fressart V, Laux D, Mallet A, Simon F, de Groote P, et al. Expanding the phenotype associated with a desmoplakin dominant mutation: Carvajal/Naxos syndrome associated with leukonychia and oligodontia. *Int J Cardiol*. 2012;161(1):50–52. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.068
48. Foggia L, Hovnanian A. Calcium pump disorders of the skin. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;131C(1):20–31. doi: 10.1002/ajmg.c.30031
49. 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
50. 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
51. Konstantinou MP, Krasagakis K. Benign Familial Pemphigus (Hailey–Hailey Disease). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585136/>
52. Kostaki D, Castillo JC, Ruzicka T, Sárdy M. Longitudinal leukonychia striata: is it a common sign in Hailey–Hailey and Darier disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(1):126–127. doi: 10.1111/jdv.12133
53. Kirtschig G, Effendy I, Happle R. Leukonychia longitudinalis as the primary symptom of Hailey–Hailey disease. *Hautarzt*. 1992;43(7):451–452.
54. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol*. 2000;57(5):662–665. doi: 10.1001/archneur.57.5.662

55. Uysal SP, Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-2):1665–1676. doi: 10.3906/sag-2002-133
56. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993;75(7):1305–1315. doi: 10.1016/0092-8674(93)90618-z
57. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997;277(5327):805–808. doi: 10.1126/science.277.5327.805
58. Roach ES. Applying the Lessons of Tuberous Sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol.* 2016;63:6–22. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.003
59. Wheless JW, Almoazen H. A novel topical rapamycin cream for the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2013;28(7):933–936. doi: 10.1177/0883073813488664
60. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielek J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol.* 1998;37(12):911–917. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00495.x
61. Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, Józwiak S. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;30(4):586–594. doi: 10.1111/jdv.13356
62. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IMC. Tuberous sclerosis complex. *An Bras Dermatol.* 2012;87(2):184–196. doi: 10.1590/s0365-05962012000200001
63. Aldrich CS, Hong CH, Groves L, Olsen C, Moss J, Darling TN. Acral lesions in tuberous sclerosis complex: insights into pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(2):244–251. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.042
64. Andrade TC, Silva GV, Silva TM, Pinto AC, Nunes AJ, Martelli AC. Acrokeratosis verruciformis of Hopf — Case report. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):639–641. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164919
65. Williams GM, Lincoln M. Acrokeratosis Verruciformis of Hopf. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537250/>
66. Diaz-Frias J, Kondamudi NP. Alagille Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507827/>
67. Fabris L, Fiorotto R, Spirli C, Cadamuro M, Mariotti V, Perugorria MJ, et al. Pathobiology of inherited biliary diseases: a roadmap to understand acquired liver diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(8):497–511. doi: 10.1038/s41575-019-0156-4
68. Cambiaghi S, Riva S, Ramaccioni V, Gridelli B, Gelmetti C. Steatocystoma multiplex and leuconychia in a child with Alagille syndrome. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):150–154. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02043.x
69. Lee JY, In SI, Kim HJ, Jeong SY, Choung YH, Kim YC. Hereditary palmoplantar keratoderma and deafness resulting from genetic mutation of Connexin 26. *J Korean Med Sci.* 2010;25(10):1539–1542. doi: 10.3346/jkms.2010.25.10.1539
70. Gong Z, Dai S, Jiang X, Lee M, Zhu X, Wang H, et al. Variants in KLK11, affecting signal peptide cleavage of kallikrein-related peptidase 11, cause an autosomal-dominant cornification disorder. *Br J Dermatol.* 2023;188(1):100–111. doi: 10.1093/bjd/ljac029
71. Takeichi T, Ito Y, Lee JYW, Murase C, Okuno Y, Muro Y, et al. KLK11 ichthyosis: large truncal hyperkeratotic pigmented plaques underscore a distinct autosomal dominant disorder of cornification. *Br J Dermatol.* 2023;189(1):134–136. doi: 10.1093/bjd/ljad082
72. Yamamoto T, Tohyama J, Koeda T, Maegaki Y, Takahashi Y. Multiple epiphyseal dysplasia with small head, congenital nystagmus, hypoplasia of corpus callosum, and leukonychia totalis: a variant of Lowry-Wood syndrome? *Am J Med Genet.* 1995;56(1):6–9. doi: 10.1002/ajmg.1320560103
73. Karadeniz N, Erkek E, Taner P. Unexpected clinical involvement of hereditary total leukonychia with congenital fibrosis of the extraocular muscles in three generations. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):e570–2. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03246.x
74. Azakli HN, Agirgol S, Takmaz S, Dervis E. Keratosis follicularis spinulosa decalvans associated with leukonychia. *West Indian Med J.* 2014;63(5):552–553. doi: 10.7727/wimj.2013.096
75. Atasoy M, Aliagaoglu C, Sahin O, Ikbali M, Gursan N. Linear atrophoderma of Moulin together with leukonychia: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2006;20(3):337–340. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01434.x
76. Bushkell LL, Gorlin RJ. Leukonychia Totalis, Multiple Sebaceous Cysts, and Renal Calculi: A Syndrome. *Arch Dermatol.* 1975;111(7):899–901. doi: 10.1001/archderm.1975.01630190089011
77. Izumi K, Takagi M, Parikh AS, Hahn A, Miskovsky SN, Nishimura G, et al. Late manifestations of tricho-rhino-pharyngeal syndrome in a patient: Expanded skeletal phenotype in adulthood. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(8):2115–2119. doi: 10.1002/ajmg.a.33511
78. Heimler A, Fox JE, Hershey JE, Crespi P. Sensorineural hearing loss, enamel hypoplasia, and nail abnormalities in sibs. *Am J Med Genet.* 1991;39(2):192–195. doi: 10.1002/ajmg.1320390214
79. Ong KR, Visram S, McKaig S, Brueton LA. Sensorineural deafness, enamel abnormalities and nail abnormalities: a case report of Heimler syndrome in identical twin girls. *Eur J Med Genet.* 2006;49(2):187–193. doi: 10.1016/j.ejmg.2005.07.003
80. Onoufriadi A, Ahmed N, Bessar H, Guy A, Liu L, Marantzidis A, et al. Homozygous Nonsense Mutation in DSC3 Resulting in Skin Fragility and Hypotrichosis. *J Invest Dermatol.* 2020;140(6):1285–1288. doi: 10.1016/j.jid.2019.10.015
81. Pignata C, Fiore M, Guzzetta V, Castaldo A, Sebastio G, Porta F, et al. Congenital Alopecia and nail dystrophy associated with severe functional T-cell immunodeficiency in two sibs. *Am J Med Genet.* 1996;65(2):167–170. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961016)65:2<167::AID-AJMG17>3.0.CO;2-O
82. Carol WLL, Godfried EG, Prakken JR, Prick JGGV. Recklinghausensche Neurofibromatosis, Atrophoderma vermiculata and kongenitale Herzanomalie als Hauptkennzeichen eines familiaer-hereditaeren Syndroms. *Dermatologica.* 1940;81:345–365.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала — Р.В. Саранюк, А.В. Полоников, Т.А. Гостева; написание текста — Р.В. Саранюк, А.В. Полоников; редактирование — Т.А. Гостева, Р.В. Саранюк, А.В. Полоников. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Collection and processing of material — Roman V. Saranyuk, Alexey V. Polonikov, Tatyana A. Gosteva; writing the text — Roman V. Saranyuk, Alexey V. Polonikov; editing — Tatyana A. Gosteva, Roman V. Saranyuk, Alexey V. Polonikov. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

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

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

Полоников Алексей Валерьевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>; eLibrary SPIN: 6373-6556; e-mail: polonikov@rambler.ru

Information about the authors

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

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

Alexey V. Polonikov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>; eLibrary SPIN: 6373-6556; e-mail: polonikov@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 12.05.2025

Принята к публикации: 06.08.2025

Опубликована онлайн: 19.08.2025

Submitted: 12.05.2025

Accepted: 06.08.2025

Published online: 19.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16916>

EDN: ydlayv

Экспериментальное моделирование врожденного буллезного эпидермолиза — инструмент изучения патогенеза и мишеней генной терапии заболевания

© Карамова А.Э., Гирько Е.В., Аулова К.М.*, Плахова К.И.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это фенотипически и генетически гетерогенная группа наследственных дерматозов, характеризующаяся образованием пузырей на коже и/или слизистых оболочках при минимальном механическом воздействии. Изучение патогенеза и разработка терапевтических стратегий при ВБЭ сопряжены с существенными трудностями, которые обусловлены орфанным характером заболевания и этическими ограничениями, накладываемыми на проведение исследований с участием пациентов. В связи с этим экспериментальные модели ВБЭ на животных, особенно с использованием лабораторных мышей, приобретают ключевое значение в современной науке. Генетически модифицированные линии, воспроизводящие ключевые мутации в соответствующих генах (*Krt5*, *Krt14*, *Plec*, *Lama3*, *Lamb3*, *Lamc2*, *Col7a1* и др.), успешно имитируют фенотипические проявления, характерные для человеческих форм ВБЭ, и позволяют исследовать этапы развития патологического процесса, а также изучать молекулярные основы заболевания и инициировать разработку новых эффективных методов лечения. Появление редактирования генома с помощью CRISPR-Cas9, дающее возможность вносить целевые мутации в интересующие гены, упростило процесс моделирования заболевания. Дальнейшее совершенствование моделей необходимо для эффективной трансляции экспериментальных данных в клиническую практику.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз; пузырь; модель; ген**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00003-24-02 на 2025 г. и на плановый период 2025–2026 гг. «Разработка лекарственного препарата на основе соматических клеток для лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом».**Для цитирования:** Карамова А.Э., Гирько Е.В., Аулова К.М., Плахова К.И. Экспериментальное моделирование врожденного буллезного эпидермолиза — инструмент изучения патогенеза и мишеней генной терапии заболевания. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(4):27–39.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16916> EDN: ydlayv

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16916>

EDN: ydlayv

Experimental modeling of congenital epidermolysis bullosa — a tool for studying the pathogenesis and gene therapy targets of the disease

© Arfenya E. Karamova, Ekaterina V. Girko, Kseniya M. Aulova*, Xenia I. Plakhova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Epidermolysis bullosa (EB) is a phenotypically and genetically heterogeneous group of hereditary dermatoses characterized by the formation of blisters on the skin and/or mucous membranes with minimal mechanical exposure. The study of the pathogenesis and development of therapeutic strategies for EB present significant challenges. In this regard, experimental animal models of EB, especially using laboratory mice, are important in modern science. Genetically modified lines reproducing key mutations in the corresponding genes (*Krt5*, *Krt14*, *Plec*, *Lama3*, *Lamb3*, *Lamc2*, *Col7a1*, etc.) successfully mimic phenotypic manifestations characteristic of human forms of EB and allow us to study the stages of the pathological process development, as well as to study the molecular basis of the disease and initiate the development of new effective methods of treatment. The advent of genome editing using CRISPR-Cas9, which allows targeted mutations in genes of interest, has simplified the disease modeling process. Further improvement of models is necessary for effective translation of experimental data into clinical practice.

Keywords: epidermolysis bullosa; blister; model; gene

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

Funding source: the manuscript was prepared and published as part of the fulfillment of the Federal State Budgetary Institution “SSCDC” of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00003-24-02 for 2025 and for the planned period 2025–2026 “Development of a medicinal product based on somatic cells for the treatment of patients with congenital epidermolysis bullosa”.

For citation: Karamova AE, Girko EV, Aulova KM, Plakhova XI. Experimental modeling of congenital epidermolysis bullosa — a tool for studying the pathogenesis and gene therapy targets of the disease. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2025;101(4):27–39. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16916> EDN: ydlayv



Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это фенотипически и генетически гетерогенная группа наследственных дерматозов, характеризующаяся образованием пузырей на коже и/или слизистых оболочках при минимальном механическом воздействии [1]. На сегодняшний день в 16 генах структурных белков кожи выявлено более 1000 мутаций, способных приводить к развитию различных клинических типов ВБЭ: простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ), пограничный буллезный эпидермолиз (ПогрБЭ), дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) и синдром Киндлера [2]. Каждый тип обусловлен мутациями в определенных генах, кодирующих белки, обеспечивающие интраэпидермальные или дермо-эпидермальные соединения. Например, мутации генов *KRT5*, *KRT14*, *PLEC*, *KLHL24*, *DST*, *EXPH5* и *CD151* вызывают ПБЭ; дефекты генов *COL17A1*, *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*, *ITGA6*, *ITGB4* и *ITGA3* — различные формы ПогрБЭ; мутации гена *COL7A1* — ДБЭ, а *FERMT1* — синдром Киндлера [3–7]. В связи с более глубоким уровнем поражения кожи при рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе (РДБЭ), подтипе ДБЭ, и ПогрБЭ возрастает риск присоединения вторичной инфекции, развития сепсиса, а также быстро метастазирующего плоскоклеточного рака кожи в области хронических кожных язв и/или на рубцах [2]. В 2016 г. распространенность ВБЭ на территории 60 из 85 субъектов Российской Федерации составила 3,9 на 1 млн населения, заболеваемость — 0,33 на 1 млн населения, при этом отмечено преобладание больных ПБЭ и ДБЭ (соответственно 48 и 24%) [8].

Изучение патогенеза и разработка терапевтических стратегий при ВБЭ сопряжены с существенными трудностями, обусловленными орфанным характером заболевания и этическими ограничениями, накладываемыми на проведение исследований с участием пациентов. В связи с этим экспериментальные модели ВБЭ на животных, особенно с использованием лабораторных мышей, приобретают ключевое значение в современной науке. Данные модели позволяют репродуцировать специфические генетические дефекты (например, мутации в *Col7a1*, *Krt14* и др.), лежащие в основе различных типов ВБЭ, имитировать патологические процессы, ассоциированные с нарушением целостности интраэпидермального и дермо-эпидермального соединения, а также обеспечивать платформу для доклинической оценки перспективных методов терапии в условиях *in vivo*.

Цель данного обзора — представить современные подходы к созданию моделей ВБЭ на животных (табл. 1). Поиск информации осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, e-library, Google Scholar, PubMed, MedLine с использованием следующих запросов: epidermolysis bullosa (врожденный буллезный эпидермолиз), epidermolysis bullosa simplex (простой буллезный эпидермолиз), junctional epidermolysis bullosa (пограничный буллезный эпидермолиз), dystrophic epidermolysis bullosa (дистрофический буллезный эпидермолиз), kindler syndrome (синдром Киндлера), animal models of epidermolysis bullosa (модели врожденного буллезного эпидермолиза на лабораторных животных), epidermolysis bullosa mouse model (модели врожденного буллезного эпидермолиза на мышах). Глубина поиска — с 1995 по 2025 г.

Простой буллезный эпидермолиз

ПБЭ характеризуется образованием пузырей в верхних слоях эпидермиса и является наиболее распространенным типом ВБЭ с аутосомно-доминантным наследованием [3, 9]. В 75% случаев он обусловлен миссенс-мутациями в генах *KRT5* и *KRT14* белков из группы кератинов II типа, формирующих промежуточные филаменты и экспрессирующихся в основном в базальных кератиноцитах [3]. Мутация приводит к нарушению функции филаментов, но не вызывает их полную элиминацию [10].

В исследовании В. Peters и соавт. (2001 г.) инаktivация гена кератина 5 (*Krt5*) вызывает множественные эрозии у мышей и гибель в первые часы жизни из-за отсутствия кератиновых филаментов в базальном эпидермисе [11]. С. Lloyd и соавт. (1995 г.) определили, что нокаут гена кератина 14 (*Krt14*) позволяет сохранить часть цитоскелета за счет компенсаторной экспрессии кератина 15 (*Krt15*), хотя и приводит к распространенным эрозивным дефектам кожи и смерти вскоре после рождения [12]. Инаktivация генов *Krt5* и *Krt14* у мышей ассоциирована с тотальной деструкцией эпидермиса и неонатальной летальностью, что подчеркивает фундаментальную роль *KRT5* и *KRT14* в обеспечении механической прочности эпидермиса [11, 12].

Задолго до разработки нокаутных моделей R. Vassar и соавт. (1991 г.) установили, что экспрессия мутантного гена *Krt14* в эпидермисе мышей приводит к обширным кожным поражениям, как при ПБЭ у людей [13]. В дальнейшем Т. Сао и соавт. (2001 г.) разработана линия мышей с индуцированной точечной мутацией C→T в кодоне 131 (приводящей к замене аргинина на цистеин) в гене *Krt14* [14]. Данная мутация аналогична той, которая встречается у пациентов с ПБЭ [15]. Такая модель позволяет локально активировать мутантный аллель *Krt14*, приводит к появлению пузырей *in vivo* и воспроизводит фенотип ПБЭ в контролируемых условиях. Заживление пузырей происходит за счет миграции неповрежденных стволовых клеток из прилегающих зон, тем самым объясняя мозаичность заживления у пациентов с ПБЭ. При активации мутантного аллеля во всей коже мыши погибали в течение первой недели вследствие наличия обширных очагов поражения.

Исследование подчеркивает потенциальные возможности тестирования новых методов генной терапии ПБЭ на жизнеспособных моделях мышей [14]. Химерные РНК–ДНК-олигонуклеотиды могут быть использованы для исправления точечной мутации в мутантном аллеле K14 посредством гомологичной рекомбинации и исправления несоответствий [16, 17].

В редких случаях ПБЭ связан с мутациями в генах *PLEC*, *KLHL24*, *DST*, *EXPH5* и *CD151* [4]. Описано, что в 8% ПБЭ ассоциирован с мутациями гена, экспрессирующего плектин (*PLEC*), который является ключевым компонентом промежуточных филаментов, обеспечивает механическую прочность и стабильность клеток, особенно в эпидермисе и мышечной ткани [18]. В работе К. Andrä и соавт. (1997 г.) нокаут *Plec* у мышей приводит к образованию множественных, быстро вскрывающихся пузырей в базальном слое эпидермиса, прогрессирующей мышечной дистрофии, сердечной недостаточности и последующему летальному исходу на 2–3-й день после рождения [19].

Позже R. Ackerl и соавт. (2007 г.) создали модели мышей с мозаичной схемой делеции *Plec*, ограничен-

ной кожей. Такие животные оказались жизнеспособными, а клиническая картина соответствовала очаговому характеру поражения кожи при ПБЭ у людей. Данная модель позволяет понять фенотипические проявления дефицита плектина в многослойном эпителии, а также проанализировать его функцию в других тканях, поражающихся при ПБЭ, таких как скелетные мышцы и мозг, что может быть использовано в качестве тест-систем для разработки новых методов терапии заболевания [20].

Пограничный буллезный эпидермолиз

ПогрБЭ — это тип ВБЭ, характеризующийся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках на уровне светлой пластинки (*lamina lucida*) базальной мембраны [21]. Развитие ПогрБЭ связано с мутациями семи генов — *COL17A1*, *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*, *ITGA6*, *ITGB4* и *ITGA3*, кодирующих соответственно коллаген XVII типа, $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепи ламинина-332, $\alpha 6$ -, $\beta 4$ - и $\alpha 3$ -субъединицы интегрина [5, 22, 23]. Для заболевания характерен аутосомно-рецессивный тип наследования болезни, при котором манифестация болезни происходит в случае носительства мутаций на обоих аллелях соответствующего гена [22]. Аутосомно-доминантное наследование ПогрБЭ регистрируется крайне редко [24].

К двум основным субтипам относят тяжелый ПогрБЭ (ранее — тяжелый генерализованный ПогрБЭ Герлица) и ПогрБЭ средней тяжести (ранее — генерализованный ПогрБЭ средней тяжести не-Герлица) [22]. Тяжелый ПогрБЭ связан с полным отсутствием ламинина-332 — мультидоменного белка из семейства белков ламининов, функциями которых являются поддержание адгезии эпителия и эндотелия на подлежащих тканях, а также передача сигналов, регулирующих миграцию и пролиферацию клеток, сохранение жизнеспособности и дифференцировку стволовых клеток, поэтому часто приводит к летальному исходу в первые месяцы и годы жизни больного [4].

В исследовании M. Ryan и соавт. (1999 г.) описано, что нокаут *Lama3* ассоциирован с появлением множественных пузырей и эрозивных дефектов у мышей и высоким уровнем неонатальной смертности [25]. X. Meng и соавт. (2003 г.) отметили, что инактивация гена *Lamc2* путем направленной делеции экзона 8 со сдвигом рамки считывания приводит к обширным поражениям кожи на 1–2-й день жизни мышей и гибели в течение 5 дней после рождения [26]. J. Kuster и соавт. (1997 г.) обнаружили, что спонтанная вставка *intracisternal-A particle* (IAP) на стыке экзона и интрона в ген *Lamb3* вызывает у мышей нарушение структуры полудесмосом, образование множественных пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках с последующим летальным исходом [27]. В связи с тяжелым течением заболевания модели с мутациями в генах *Lama3*, *Lamb3*, *Lamc2* были нежизнеспособными, что затрудняло их использование в исследованиях [25–27]. J. Bubier и соавт. (2010 г.) выявили спонтанную мутацию, которая не полностью отключает ген, а лишь снижает уровень $\gamma 2$ -цепи ламинина-332, что помогло в создании моделей мышей, совместимых с жизнью. Гомозиготные мыши рождались живыми со стремительным развитием прогрессирующего пузырно-эрозивного поражения кожи и слизистых, очень похожего на ПогрБЭ средней тяжести у человека. Такие мыши стра-

дали хроническими незаживающими ранами, деформацией когтей, также у них были отмечены внекожные проявления: остеопения (снижение минеральной плотности костей), нарушение роста зубов и дыхательная недостаточность. Жизнеспособная модель, описанная в работе J. Bubier и соавт. (2010 г.), представляет собой важный доклинический инструмент, который может быть использован для оценки эффективности и безопасности генной терапии перед переходом к клиническим испытаниям на пациентах [28].

A. Capri и соавт. (2005 г.) сообщили, что рецессивные мутации в генах *Lama3* и *Lamb3* приводят к ПогрБЭ у немецких пойнтеров — породистых собак [29]. Данная модель подходит для оценки новых разрабатываемых методов генной терапии, основанных на доставке рекомбинантной цепи $\alpha 3$ -цепи ламинина-332 и/или стратегий сплайсинга генов, а также представляет возможность исследования толерантности к трансплантации стволовых клеток кератиноцитов, экспрессирующих $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепи ламинина-332 с мутированными эпитопами [29, 30]. F. Spirito и соавт. (2002 г.) описали первую «большую» животную модель с тяжелым ПогрБЭ — у бельгийских жеребят быстро вскрывающиеся пузыри с формированием эрозий вызваны мутацией (гомозиготной вставкой пары оснований — 1368insC) в гене *Lamc2*, который по аминокислотной последовательности и строению цепи практически идентичен человеческому [31]. Данные модели не были целенаправленно выведены, но стали подтверждением важной роли ламинина-332 в обеспечении прочности дермо-эпидермального соединения и могут быть использованы в качестве тестирования новых методов генной терапии *in vivo* [29, 31].

ПогрБЭ с атрезией пилорического отдела вызван в основном мутациями генов *ITGA6* и *ITGB4*, экспрессия которых обнаруживается в различных участках эпителия — в коже, слизистых оболочках мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта [32, 33]. В исследовании E. Georges-Labouesse и соавт. (1996 г.) описано, что отсутствие $\alpha 6$ -субъединицы интегрина у мышей приводит к нарушению структуры полудесмосом, появлению на коже множественных пузырей, эрозий и к смерти сразу после рождения [34]. Почти одновременно R. van der Neut и соавт. (1996 г.) независимым путем вывели линию мышей без $\beta 4$ -субъединицы интегрина. Отсутствие полудесмосом приводило к повсеместной отслойке эпидермиса и высокой летальности [35]. Данные работы подтверждают важную роль $\alpha 6\beta 4$ -интегрина в прикреплении эпидермиса к базальной мембране, при отсутствии которого у моделей наблюдается клиническая картина, аналогичная тяжелому ПогрБЭ [34, 35].

В дальнейших исследованиях предпринимались попытки смягчить фенотип. Например, K. Raymond и соавт. (2005 г.) получили условно-нокаутных мышей по $\beta 4$ -субъединице интегрина (выключение гена в коже осуществлялось только после определенного возраста), что позволило избежать неонатальной смерти и изучить влияние потери полудесмосом на развитие заболевания [36]. У пациентов гомозиготная нонсенс-мутация в гене *ITGA3* приводит к появлению быстро вскрывающихся пузырей на коже, развитию врожденного нефротического синдрома, интерстициальной болезни легких, чем обуславливает летальный исход заболевания в младенчестве или раннем детском возрасте [37]. Случаи с миссенс-мутациями ха-

рактируются более легким течением, выживанием до позднего детства или зрелого возраста [38, 39]. В исследовании С. DiPersio и соавт. (1997 г.) описано, что выключение гена, кодирующего $\alpha 3$ -субъединицу интегрина, к 15,5 дню эмбрионального развития мышшей вызывало структурные дефекты базальной мембраны, включая прерывистое распределение ламинина-332 и коллагена IV типа, способствовало появлению и быстрому распространению субэпидермальных пузырей в коже и летальному исходу вскоре после рождения. Таким образом, авторы определили важную роль $\alpha 3\beta 1$ -интегрина в формировании структурной целостности базальной мембраны кожи и обеспечении адгезии эпидермиса к дерме [40].

Мутации гена коллагена XVII типа (*COL17A1*) обычно ассоциированы с развитием ПогрБЭ средней тяжести [41]. Коллаген XVII типа (также известный как 180 кДа антиген буллезного пемфигоида, BP180 и BPAG2) является основным структурным компонентом полудесмосом — высокоспециализированного мультибелкового комплекса, который обеспечивает крепление базальных эпителиальных клеток к подлежащей базальной мембране в многослойном, псевдомногослойном и переходном эпителии. Помимо участия в формировании полудесмосом коллаген XVII типа регулирует дифференцировку амелобластов и тем самым участвует в развитии зубов [42–44]. В работе Y. Katoh и соавт. (2024 г.) описаны модели крыс с ПогрБЭ, который вызван мутацией в гене *Col17a1*. Несмотря на то что у гомозиготных крыс, у которых полностью отсутствовал коллаген XVII типа, при рождении кожа выглядела почти нормальной, в течение первого дня жизни возникали множественные пузыри по всему телу, приводящие к гибели детенышей. С помощью электронной микроскопии выявлено отсутствие составных частей полудесмосом — BP230 и плектина, хотя экспрессия мРНК этих молекул, по крайней мере во время фетального периода, не была нарушена [45]. Как и в ранее проводимых исследованиях на моделях мышшей, так и в данной работе показано, что коллаген XVII типа не так важен для развития кожи в пренатальный период, но критически необходим для поддержания стабильности дермо-эпидермальных связей после рождения, поэтому предложенная модель ПогрБЭ может быть использована для дальнейшего тестирования терапевтических подходов, включая генетическую коррекцию мутаций *Col17a1* [45, 46].

Дистрофический буллезный эпидермолиз

ДБЭ — это тип буллезного эпидермолиза, характеризующийся образованием пузырей в верхней части дермы, ниже темной пластинки (*lamina densa*) базальной мембраны. Все подтипы ДБЭ обусловлены мутациями в гене *COL7A1* на хромосоме 3p21.31, кодирующем альфа-1 цепь коллагена VII типа — основного белка якорных фибрилл, структуры, участвующей в прикреплении эпидермиса к подлежащей дерме. В зависимости от типа наследования выделяют аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный ДБЭ [47, 48]. Часто встречающимися клиническими формами заболевания считаются тяжелый рецессивный ДБЭ, рецессивный ДБЭ средней тяжести, доминантный ДБЭ средней тяжести и локализованный доминантный ДБЭ [49]. Наиболее тяжелое течение характерно для заболеваний с рецессивным типом наследования, обусловленных

полным отсутствием или значительным уменьшением экспрессии коллагена VII типа в коже и слизистых оболочках [50–52]. Помимо кожи происходит поражение внутренних органов, включая желудочно-кишечный тракт, мочеполовые пути, почки и сердце [53, 54]. В литературе описан ряд моделей — от полных нокаут до гипоморфных аллельных вариаций *Col7a1*, отражающих весь спектр разнообразия и тяжести заболевания [55, 56].

S. Heinonen и соавт. (1999 г.) описали животную модель, полученную путем целенаправленной гомологичной рекомбинации. Нацеливающий вектор заменил экзоны 46–69 *Col7a1* геном устойчивости к неомицину в ориентации обратной транскрипции, что привело к элиминации большей части альфа-1 цепи коллагена VII типа. Гетерозиготные (+/–) мышши *Col7a1* были фенотипически нормальными. При скрещивании мышшей *Col7a1* (+/–) у потомства с генотипом *Col7a1* (–/–) наблюдалась полная потеря якорных фибрилл во время рождения, появление множественных субэпидермальных пузырей на коже, что приводило к смерти мышшей в течение 1–2 недель жизни, полностью имитируя картину тяжелого рецессивного ДБЭ у человека. Данная модель может быть использована для изучения патогенеза ДБЭ и тестирования генной терапии [55].

Позже A. Fritsch и соавт. (2008 г.) удалось создать модели с гипоморфными аллелями *Col7a1* — с пониженным, но ненулевым уровнем коллагена VII типа. Мыши, экспрессирующие около 10% нормального уровня коллагена VII типа, были жизнеспособны, но демонстрировали тяжелое течение заболевания кожи с самого рождения: множественные пузыри на слизистых и коже, ониходистрофию, заживление хронических ран с формированием контрактур и псевдосиндактилий. Данная модель впервые воспроизвела прогрессирующее рубцевание при рецессивном ДБЭ, а также подтвердила склонность к развитию опухолей — у пожилых мышшей с гипоморфными аллелями *Col7a1* наблюдались предраковые изменения, как и у пациентов с РДБЭ, у которых к 30–40 годам часто возникает плоскоклеточный рак кожи. Внутрикожное введение фибробластов у мышшей приводило к функциональному восстановлению дермально-эпидермального соединения и сопровождалось устойчивостью обработанных участков к фрикционному стрессу, в то время как необработанные участки демонстрировали разделение слоев кожи при таком же воздействии [56].

В другом исследовании S. Hong и соавт. (2022 г.) обнаружили, что перенос отредактированных кожных эквивалентов (кератиноцитов и фибробластов) с использованием прайм-редакторов *ex vivo*, полученных от пациента с рецессивным ДБЭ, на кожу иммунодефицитных мышшей приводит к отложению коллагена VII типа и закреплению фибрилл в дермально-эпидермальном соединении [57]. Жизнеспособная модель, описанная в работе A. Fritsch и соавт. (2008 г.), представляет собой важный доклинический инструмент, который может быть использован для оценки эффективности и безопасности новых методов терапии, в том числе генной, перед переходом к клиническим испытаниям на больных [56, 57].

S. Takaki и соавт. (2022 г.) создали животную модель рецессивного ДБЭ, содержащую мутации с использованием технологии редактирования генома i-GONAD, основанной на CRISPR. Наиболее часто встречающиеся

в группах японских пациентов две мутации *Col7a1* — с.5818delC и E2857X — были введены в геном мышей. Гомозиготы по мутации с.5818delC умирали сразу после рождения, в то время как у гомозигот по мутации E2857X продолжительность жизни не сокращалась. У взрослых гомозиготных мышей E2857X наблюдались аномалии роста волос, синдактилия и дистрофия ногтей, что подтверждает патогенность данной мутации. Мыши со сложной гетерозиготной мутацией с.5818delC/E2857X представляли промежуточный фенотип между гомозиготными мышами с.5818delC и E2857X с нарушением в регуляции клеточного цикла интрафолликулярных кератиноцитов. Предлагаемая стратегия получения сложных гетерозиготных мышей в дополнение к существующей линии мышей перспективна для изучения патогенеза рецессивного ДБЭ и дальнейшей разработки новых методов терапии [58].

F. Alipour и соавт. (2022 г.) также описали использование технологии CRISPR/Cas9 при разработке иммортализованных клеточных линий кератиноцитов с дефицитом *COL7A1*, предназначенных для использования в качестве клеточной модели рецессивного ДБЭ в исследованиях *ex vivo* [59]. Несмотря на то что коррекция гена *COL7A1* *ex vivo* путем редактирования генов в клетках пациентов была достигнута не в одном исследовании [57–59], для непосредственного лечения пузырей при рецессивном ДБЭ необходимы методы редактирования *in vivo*. M. Garcia и соавт. (2022 г.) создали аденовирусные векторы для доставки CRISPR-Cas9 с целью удаления экзона 80 гена *COL7A1*, который содержит мутацию, вызывающую сдвиг рамки. Для тестирования *in vivo* была использована модель мыши с гуманизированной кожей. Эффективная вирусная трансдукция кожи наблюдалась после того, как эксцизионные раны, образованные хирургическим перфоратором на регенерированных кожных лоскутах пациента, были заполнены аденовирусными векторами, помещенными в фибриновый гель. Отложение коллагена VII типа в зоне базальной мембраны поврежденных участков, обработанных векторами, коррелировало с восстановлением дермально-эпидермальной адгезии, демонстрируя, что поражение кожи пациентов с рецессивным ДБЭ можно лечить непосредственно с помощью доставки CRISPR-Cas9 *in vivo* [60].

B. Webber и соавт. (2017 г.) объединили кластеризованные короткие палиндромные повторы с регулярными промежутками и ассоциированную с ними систему нуклеазы (CRISPR/Cas9) с микроинъекцией в эмбрионы NOD/SCID IL2rynull (NSG) для быстрого создания иммунодефицитной *Col7a1*(–/–) модели рецессивного ДБЭ на мышах. Благодаря оптимизации дозы B. Webber и соавт. достигли эффективности биаллельного нокаута F0, превышающей 80%, что позволило получать большое количество мышей за короткий промежуток времени. В исследовании также обнаружена способность недавно идентифицированных кожных резидентных иммуномодулирующих мезенхимальных стволовых клеток, маркированных ABCB5, уменьшать патологию рецессивного ДБЭ и значительно продлевать продолжительность жизни мышей за счет уменьшения инфильтрации кожи воспалительными производными миелоида. Данная модель мышей является ценным инструментом для изучения механизмов заболевания и тестирования новых терапевтических подходов, включая клеточные и генные методы терапии [61].

В исследовании W. Stone и соавт. (2024 г.) описана новая модель рецессивного ДБЭ на крысе, которая имеет преимущества над созданными ранее моделями мышей (большая площадь поверхности, легкий уход). У крыс в гене *Col7a1* была индуцирована делеция из восьми пар оснований, которая вызывает преждевременное изменение стоп-кодона ниже по потоку. У гомозиготных мутантов в постнатальном периоде были обнаружены пузыри, дальнейший гистологический анализ выявил субэпидермальные трещины и отсутствие фиксирующих фибрилл. Данная модель играет важную роль для тестирования новых методов терапии ВБЭ [62].

Заболевания с доминантным типом наследования вызваны в основном миссенс-мутациями гена *COL7A1*, приводящими к нарушению структуры коллагена VII типа, но не полному его отсутствию, поэтому протекают обычно легче [63]. A. Nyström и соавт. (2013 г.) описали, что спонтанная мутация в гене *Col7a1*, вызывающая замену глицина на аспарагиновую кислоту (p.G1867D), аналогична одной из человеческих и, вызывая дестабилизацию фибрилл, способствует формированию первой жизнеспособной модели доминантного ДБЭ на крысе. Впервые показан эффект дозы гена: гомозиготные носители мутации страдают более тяжело, чем гетерозиготные. Модель повторяет все признаки человеческого заболевания — хрупкость эпителиальных структур кожи, склонность к образованию пузырей и формированию рубцов, ониходистрофию и представляет перспективы для дальнейшего изучения молекулярных механизмов болезни, роли модифицирующих генов и разработки новых методов терапии для пациентов с доминантным ДБЭ, таких как глушение генов, химически индуцированное сшивание экзонов или модуляция сплайсов [64–66].

В рамках исследования B. Smith и соавт. (2021 г.) выделены две наиболее распространенные мутации гена *COL7A1* (p.G2034R и p.G2043R). Используя технологию CRISPR-Cas9, данные мутации были введены в ген *Col7a1* (p.G2028R и p.G2037R). Полученные гетерозиготные модели мышей демонстрируют фенотип, сходный с клиническими проявлениями доминантного ДБЭ у людей, включая рецидивирующее образование пузырей и сниженную термостабильность коллагена VII типа. Данные модели оказались жизнеспособными, тем самым представляя возможности для проведения исследований в условиях, близких к хроническому течению доминантного ДБЭ у человека [67].

Синдром Киндлера

Синдром Киндлера представляет собой редкую форму ВБЭ с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленную мутациями в гене *FERMT1* (*KIND1*), кодирующем белок kindlin-1, который играет важную роль в адгезии и экспрессируется преимущественно в базальных кератиноцитах кожи, тканях пародонта и толстой кишки [7, 68]. Клинические проявления синдрома Киндлера развиваются с рождения и включают в себя образование пузырей на коже и слизистых оболочках, последующее рубцевание с формированием рубцовых деформаций, контрактур, псевдосиндактилий, микростомии и анкилоглоссии, прогрессирующую пойкилодермию, фоточувствительность, стенозирующие процессы желудочно-кишечного и урогенитального тракта, ониходистрофию,

Таблица 1. Модели врожденного буллезного эпидермолиза Table 1. Models of congenital epidermolysis bullosa				
Авторы, год	Тип врожденного буллезного эпидермолиза (БЭ)	Модель врожденного буллезного эпидермолиза	Выживаемость	Перспективы в применении
B. Peters и соавт. (2001 г.)	Простой БЭ	Мышь, нокаут <i>Krt5</i>	Гибель в первые часы жизни	—
C. Lloyd и соавт. (1995 г.)	Простой БЭ	Мышь, нокаут <i>Krt14</i>	Гибель в первые часы жизни	—
R. Vassag и соавт. (1991 г.), A. Cole-Strauss и соавт. (1996 г.), V. Alexeev и соавт. (2000 г.).	Простой БЭ	Мышь, индуцированная точечная мутация C→T в кодоне 131 (приводящая к замене аргинина на цистеин) в гене <i>Krt14</i>	Жизнеспособная модель — при активации мутантного аллеля на определенных участках кожного покрова. Гибель в первую неделю жизни — при активации мутантного аллеля во всей коже	Тестирования новых методов генной терапии ПБЭ <i>in vivo</i> . Химерные РНК–ДНК-олигонуклеотиды могут быть использованы для исправления точечной мутации в мутантном аллеле <i>Krt14</i> посредством гомологичной рекомбинации и репарации несоответствий
K. Andrä и соавт. (1997 г.)	Простой БЭ	Мышь, нокаут <i>Plec</i>	Летальный исход на 2–3-й день после рождения	—
Ackerl R. и соавт. (2007 г.)	Простой БЭ	Мышь, мозаичная схема делеции <i>Plec</i>	Жизнеспособная модель	Позволяет понять фенотипические проявления дефицита плектина в многослойном эпителии, а также проанализировать функцию плектина в других тканях, поражающихся при ПБЭ, таких как скелетные мышцы и мозг, что может быть использовано в качестве тест-систем для разработки новых методов терапии заболевания
M. Ryan и соавт. (1999 г.)	Пограничный БЭ	Мышь, нокаут <i>Lam3</i>	Неонатальная смертность	—
X. Meng и соавт. (2003 г.)	Пограничный БЭ	Мышь, нокаут <i>Lamc2</i>	Гибель в течение 5 дней после рождения	—
J. Kuster и соавт. (1997 г.)	Пограничный БЭ	Мышь, мутация в гене <i>LamB3</i> (спонтанная вставка intracisternal-A particle (IAP) на стыке экзона и интрона)	Гибель в течение 24 ч после рождения	—
J. Bubier и соавт. (2010 г.), F. Mavilio и соавт. (2006 г.)	Пограничный БЭ	Мышь, мутация в гене <i>Lamc2</i>	Жизнеспособная модель	Может быть использована для доклинической оценки эффективности и безопасности генной терапии (эпидермальные стволовые клетки, модифицированные с использованием ретровирусного вектора, экспрессирующего комплементарную ДНК гена <i>LAMB3</i>) перед переходом к клиническим испытаниям на пациентах

Таблица 1. Продолжение Table 1. Continuation				
Авторы, год	Тип врожденного буллезного эпидермолиза (БЭ)	Модель врожденного буллезного эпидермолиза	Выживаемость	Перспективы в применении
A. Сарт и соавт. (2005 г.), A. Сарт и соавт. (2003 г.)	Пограничный БЭ	Немецкий пойнтер, мутация в генах <i>Lama3</i> и <i>Lamb3</i>	Жизнеспособная модель	Подтверждение важной роли ламинина-332 в обеспечении прочности дермо-эпидермального соединения; подходит для оценки новых разрабатываемых методов генной терапии, основанных на доставке рекомбинантной α3-цепи ламинина-332 и/или стратетий сплайсинга генов, а также представляет возможность исследования толерантности к трансплантации стволовых клеток кератиноцитов, экспрессирующих β3- и γ2-цепи ламинина-332 с мутированными эпитопами
F. Spirito и соавт. (2002 г.)	Пограничный БЭ	Бельгийский жеребенок, мутация (гомозиготная вставка пары оснований — 1368insC) в гене <i>Lamc2</i>	Жизнеспособная модель	Подтверждение важной роли ламинина-332 в обеспечении прочности дермо-эпидермального соединения, может быть использована в качестве тестирования новых методов генной терапии <i>in vivo</i>
E. Georges-Labouessie и соавт. (1996 г.)	Пограничный БЭ	Мышь, нокаут <i>Itga6</i>	Гибель сразу после рождения	—
R. van der Neut и соавт. (1996 г.)	Пограничный БЭ	Мышь, нокаут <i>Itgb4</i>	Летальный исход на 2–3-й день после рождения	—
K. Raymond и соавт. (2005 г.)	Пограничный БЭ	Мышь, нокаут <i>Itgb4</i> (условно-нокаутная модель — выключение гена в коже осуществлялось только после определенного возраста)	Жизнеспособная модель	Позволяет изучить влияние потери полудомосом на развитие заболевания
C. DiPersio и соавт. (1997 г.)	Пограничный БЭ	Мышь, нокаут гена, кодирующего α3-субъединицу α3β1-интегрина	Гибель сразу после рождения	—
Y. Katoh и соавт. (2024 г.)	Пограничный БЭ	Крыса, мутация в гене <i>Col17a1</i>	Гибель в течение первых нескольких дней или недель после рождения	Может быть использовано для тестирования терапевтических подходов, включая генетическую коррекцию мутаций <i>Col17a1</i>
S. Heinonen и соавт. (1999 г.)	Дистрофический БЭ	Мышь, нокаут <i>Col7a1</i>	Гибель в течение 1–2 недель жизни	Может быть использована для изучения патогенеза ДБЭ и тестирования генной терапии
S. Takaki и соавт. (2022 г.)	Дистрофический БЭ	Мышь, мутации с.5818delC и E2857X в <i>Col7a1</i>	Гомозиготы по мутации с.5818delC — гибель сразу после рождения, гомозиготы по мутации E2857X — жизнеспособная модель, мыши со сложной гетерозиготной мутацией с.5818delC/E2857X — жизнеспособная модель	Предлагаемая стратегия получения сложных гетерозиготных мышей в дополнение к существующей линии мышей перспективна для изучения патогенеза рецессивного ДБЭ и дальнейшей разработки новых методов терапии
A. Fritsch и соавт. (2008 г.), S. Hong и соавт. (2022 г.)	Дистрофический БЭ	Мышь с гипоморфными аллелями <i>Col7a1</i>	Жизнеспособная модель	Может быть использована для оценки эффективности и безопасности новых методов терапии, в том числе генной, перед переходом к клиническим испытаниям на пациентах

Таблица 1. Окончание Table 1. Ending					
Авторы, год	Тип врожденного буллезного эпидермолиза (БЭ)	Модель врожденного буллезного эпидермолиза	Выживаемость	Перспективы в применении	
M. García и соавт. (2022 г.)	Дистрофический БЭ	Мышь с гуманизированной кожей	Жизнеспособная модель	Может быть использована для исследования лечения БЭ с помощью доставки CRISPR-Cas9 <i>in vivo</i>	
B. Webber и соавт. (2017 г.)	Дистрофический БЭ	Мышь, нокаут <i>Col7a1</i> с помощью технологии CRISPR/Cas9	Жизнеспособная иммунодефицитная модель	Является ценным инструментом для изучения механизмов заболевания и тестирования новых терапевтических подходов, включая клеточные и генные методы терапии	
A. Nystrom и соавт. (2013 г.)	Дистрофический БЭ	Крыса, мутация в гене <i>Col7a1</i> , вызывающая замену глицина на аспарагиновую кислоту (p.G1867D)	Жизнеспособная модель	Повторяет все признаки человеческого заболевания и представляет перспективы для дальнейшего изучения молекулярных механизмов болезни, роли модифицирующих генов и разработки новых методов терапии, таких как глушение генов, химически индуцированное считывание экзонов или модуляция сплайсов	
B. Smith и соавт. (2021 г.)	Дистрофический БЭ	Мышь, мутации гена <i>COL7A1</i> (p.G2034R и p.G2043R)	Жизнеспособная модель	Представляет возможности для проведения исследований в условиях, близких к хроническому течению доминантного ДБЭ у человека	
X. Zhang и соавт. (2017 г.)	Синдром Киндлера	Мышь, дефицит <i>Kind1</i>	Жизнеспособная модель	Помогает в более детальном исследовании механизма фоточувствительности при синдроме Киндлера	
E. Rognoni и соавт. (2014 г.)	Синдром Киндлера	Мышь, нокаут <i>Kind1</i>	Жизнеспособная модель	Помогает в более детальном изучении патогенеза синдрома Киндлера	

эктропион нижних век, ладонно-подошвенную кератодермию, псевдоингуи, лейкокератоз губ, нарушение потоотделения и скелетные аномалии. Во взрослом возрасте у пациентов с синдромом Киндлера повышается риск развития плоскоклеточного рака кожи и слизистых оболочек [68–72].

X. Zhang и соавт. (2017 г.) создали кожные трансплантаты из кератиноцитов человека с дефицитом *KIND1* и контрольных клеток, которые затем имплантировали на иммунодефицитных мышей, и выявили, что это повышает чувствительность кератиноцитов к повреждению ДНК и воспалительным реакциям, вызванным ультрафиолетовым излучением, тем самым объясняя механизм фоточувствительности при синдроме Киндлера [73]. E. Rognoni и соавт. (2014 г.) описали мышей с нокаутом *KIND1*, клиническая картина которых воспроизводит симптомы синдрома Киндлера у людей. Нокаут *KIND1* приводит к увеличению и гиперактивности стволовых клеток, а это, в свою очередь, — к утолщению эпидермиса, развитию эктопических волосяных фолликулов и повышенной восприимчивости к кожным опухолям. Авторы отметили, что *KIND1* играет важную роль в интеграции сигналов от интегринов и других рецепторов, влияя таким образом на адгезию клеток и сигнальные пути [74]. Использование моделей мышей помогает в более детальном исследовании данных механизмов [73, 74].

Обсуждение

Рассмотренные в настоящем обзоре экспериментальные модели ВБЭ на животных позволили существенно продвинуться в понимании молекулярных механизмов патогенеза различных форм заболевания (см. табл. 1). Генетически модифицированные линии, воспроизводящие ключевые мутации в соответствующих генах (*Krt5*, *Krt14*, *Plec*, *Lama3*, *Lamb3*, *Lamc2*, *Col7a1* и др.), успешно имитируют фенотипические проявления, характерные для человеческих форм ВБЭ, и позволяют исследовать как ранние, так и поздние этапы развития патологического процесса.

Особое значение имеют модели, воспроизводящие доминантные формы ВБЭ, такие как ПБЭ, поскольку они характеризуются относительно легким течением, отсутствием выраженных нарушений роста и высокой выживаемостью животных. Это создает уникальные условия для длительных доклинических исследований, тестирования новых терапевтических подходов, включая генные и клеточные технологии, а также для изучения механизмов спонтанного заживления и мозаичности поражений [14–17, 20].

В то же время модели тяжелых рецессивных форм ВБЭ (ПогрБЭ, ДБЭ), несмотря на их высокую клиническую релевантность, часто сопровождаются неонатальной летальностью, что существенно ограничивает их применение в длительных исследованиях и требует разработки новых стратегий по смягчению фенотипа или созданию условных нокаутов [25–57].

Моделирование ВБЭ на лабораторных животных, прежде всего на мышах, дает возможность изучать молекулярные основы заболевания и инициировать разработку новых эффективных методов лечения. Появление редактирования генома с помощью CRISPR-Cas9 [58–61], позволяющее вносить целевые мутации — как делеции, так и точечные мутации — в интересующие гены, упростило процесс моделирования заболевания.

Заключение

Экспериментальные модели ВБЭ на животных, в первую очередь на мышах, являются незаменимым инструментом для изучения патогенеза и доклинической оценки новых методов терапии данного орфанного заболевания. Создание и совершенствование животных моделей, отражающих как легкие, так и тяжелые формы ВБЭ, позволило существенно расширить представления о роли структурных белков в обеспечении целостности кожного покрова, а также выявить ключевые мишени для генной и клеточной терапии. Дальнейшее совершенствование моделей необходимо для эффективной трансляции экспериментальных данных в клиническую практику. ■

Литература/References

1. Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y, Ishiko A, Tamai K, et al. Current topics in Epidermolysis bullosa: pathophysiology and therapeutic challenges. *J Dermatol Sci.* 2021;104(3):164–176. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.004
2. Hou PC, Wang HT, Abhee S, Tu WT, McGrath JA, Hsu CK. Investigational treatments for epidermolysis bullosa. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(6):801–817. doi: 10.1007/s40257-021-00626-3
3. Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GH, Jonkman MF. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):637–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10146.x
4. Коталевская Ю.Ю., Степанов В.А. Молекулярно-генетические основы буллезного эпидермолиза. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2023;27(1):18–27. [Kotalevskaya YuYu, Stepanov VA. Molecular genetic basis of epidermolysis bullosa. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2023;27(1):18–27. (In Russ.)] doi: 10.18699/VJGB-23-04
5. Hirsch T, Rothoef T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017;551(7680):327–332. doi: 10.1038/nature24487
6. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020;95(5):551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001
7. Stefanescu BI, Radaschin DS, Mitrea G, Anghel L, Beznea A, Constantin GB, et al. Epidermolysis Bullosa-A Kindler Syndrome Case Report and Short Literature Review. *Clin Pract.* 2023;13(4):873–880. doi: 10.3390/clinpract13040079
8. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Богданова Е.В., Мончаковская Е.С. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. Вестник РАМН. 2018;73(6):420–430. [Kubanov AA, Karamova AA, Chikin VV, Bogdanova EV, Monchakovskaya ES. Epidemiology and Providing of Healthcare for Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018;73(6):420–430. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn980

9. So JY, Fulchand S, Wong CY, Li S, Nazarov J, Gorell ES, et al. A global, cross-sectional survey of patient-reported outcomes, disease burden, and quality of life in epidermolysis bullosa simplex. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):270. doi: 10.1186/s13023-022-02433-3
10. Lane EB, McLean WH. Keratins and skin disorders. *J Pathol.* 2004;204(4):355–366. doi: 10.1002/path.1643
11. Peters B, Kirfel J, Büsow H, Vidal M, Magin TM. Complete cytolysis and neonatal lethality in keratin 5 knockout mice reveal its fundamental role in skin integrity and in epidermolysis bullosa simplex. *Mol Biol Cell.* 2001;12(6):1775–1789. doi: 10.1091/mbc.12.6.1775
12. Lloyd C, Yu QC, Cheng J, Turksen K, Degenstein L, Hutton E, et al. The basal keratin network of stratified squamous epithelia: defining K15 function in the absence of K14. *J Cell Biol.* 1995;129(5):1329–1344. doi: 10.1083/jcb.129.5.1329
13. Vassar R, Coulombe PA, Degenstein L, Albers K, Fuchs E. Mutant keratin expression in transgenic mice causes marked abnormalities resembling a human genetic skin disease. *Cell.* 1991;64(2):365–380. doi: 10.1016/0092-8674(91)90645-f
14. Cao T, Longley MA, Wang XJ, Roop DR. An inducible mouse model for epidermolysis bullosa simplex: implications for gene therapy. *J Cell Biol.* 2001;152(3):651–656. doi: 10.1083/jcb.152.3.651
15. Lane EB, Rugg EL, Navsaria H, Leigh IM, Heagerty AH, Ishida-Yamamoto A, et al. A mutation in the conserved helix termination peptide of keratin 5 in hereditary skin blistering. *Nature.* 1992;359(6396):670–673. doi: 10.1038/356244a0
16. Cole-Strauss A, Yoon K, Xiang Y, Byrne BC, Rice MC, Gryn J, et al. Correction of the mutation responsible for sickle cell anemia by an RNA–DNA oligonucleotide. *Science.* 1996;273(5280):1386–1389. doi: 10.1126/science.273.5280.1386
17. Alexeev V, Igoucheva O, Domashenko A, Cotsarelis G, Yoon K. Localized in vivo genotypic and phenotypic correction of the albino mutation in skin by RNA–DNA oligonucleotide. *Nat Biotechnol.* 2000;18(1):43–47. doi: 10.1038/71901
18. Bolling MC, Jongbloed JD, Boven LG, Diercks GF, Smith FJ, McLean WH, et al. Plectin mutations underlie epidermolysis bullosa simplex in 8% of patients. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):273–276. doi: 10.1038/jid.2013.277
19. Andrä K, Lassmann H, Bittner R, Shorny S, Fässler R, Propst F, et al. Targeted inactivation of plectin reveals essential function in maintaining the integrity of skin, muscle, and heart cytoarchitecture. *Genes Dev.* 1997;11(23):3143–3156. doi: 10.1101/gad.11.23.3143
20. Ackerl R, Walko G, Fuchs P, Fischer I, Schmutz M, Wiche G. Conditional targeting of plectin in prenatal and adult mouse stratified epithelia causes keratinocyte fragility and lesional epidermal barrier defects. *J Cell Sci.* 2007;120(Pt 14):2435–2443. doi: 10.1242/jcs.004481
21. Aumailley M. Laminins and interaction partners in the architecture of the basement membrane at the dermal-epidermal junction. *Exp Dermatol.* 2021;30(1):17–24. doi: 10.1111/exd.14239
22. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
23. Uitto J, Has C, Vahidnezhad H, Youssefian L, Bruckner-Tuderman L. Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases: The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2017;57–58:76–85. doi: 10.1016/j.matbio.2016.07.009
24. Turcan I, Pasmooij AMG, van den Akker PC, Lemmink H, Halmos GB, Sinke RJ, et al. Heterozygosity for a novel missense mutation in the ITGB4 gene associated with autosomal dominant epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatol.* 2016;152(5):558–562. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.5236
25. Ryan MC, Lee K, Miyashita Y, Carter WG. Targeted disruption of the LAMA3 gene in mice reveals abnormalities in survival and late stage differentiation of epithelial cells. *J Cell Biol.* 1999;145(6):1309–1323. doi: 10.1083/jcb.145.6.1309
26. Meng X, Klement JF, Leperi DA, Birk DE, Sasaki T, Timpl R, et al. Targeted inactivation of murine laminin gamma2-chain gene recapitulates human junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2003;121(4):720–731. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12515.x
27. Kuster JE, Guarnieri MH, Ault JG, Flaherty L, Swiatek PJ. IAP insertion in the murine Lamb3 gene results in junctional epidermolysis bullosa. *Mamm Genome.* 1997;8(9):673–681. doi: 10.1007/s003359900535
28. Bubier JA, Sproule TJ, Alley LM, Webb CM, Fine JD, Roopenian DC, et al. A mouse model of generalized non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2010;130(7):1819–1828. doi: 10.1038/jid.2010.46
29. Capt A, Spirito F, Guaguere E, Spadafora A, Ortonne JP, Meneguzzi G. Inherited junctional epidermolysis bullosa in the German Pointer: establishment of a large animal model. *J Invest Dermatol.* 2005;124(3):530–535. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23584.x
30. Capt A, Spirito F, Guyon R, André C, Ortonne JP, Meneguzzi G. Cloning of laminin gamma2 cDNA and chromosome mapping of the genes for the dog adhesion ligand laminin 5. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;312(4):1256–1265. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.11.058
31. Spirito F, Charlesworth A, Linder K, Ortonne JP, Baird J, Meneguzzi G. Animal models for skin blistering conditions: absence of laminin 5 causes hereditary junctional mechanobullous disease in the Belgian horse. *J Invest Dermatol.* 2002;119(3):684–691. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01852.x
32. Lucky AW, Gorell E. Epidermolysis bullosa with pyloric atresia. In: GeneReviews. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. (eds) University of Washington, Seattle, WA; 1993.
33. Pereda JM de, Lillo MP, Sonnenberg A. Structural basis of the interaction between integrin alpha6beta4 and plectin at the hemidesmosomes. *EMBO J.* 2009;28(8):1180–1190. doi: 10.1038/emboj.2009.48
34. Georges-Labouesse E, Messaddeq N, Yehia G, Cadalbert L, Dierich A, Le Meur M. Absence of integrin alpha 6 leads to epidermolysis bullosa and neonatal death in mice. *Nat Genet.* 1996;13(3):370–373. doi: 10.1038/ng0796-370
35. van der Neut R, Krimpenfort P, Calafat J, Niessen CM, Sonnenberg A. Epithelial detachment due to absence of hemidesmosomes in integrin beta 4 null mice. *Nat Genet.* 1996;13(3):366–369. doi: 10.1038/ng0796-366
36. Raymond K, Kreft M, Janssen H, Calafat J, Sonnenberg A. Keratinocytes display normal proliferation, survival and differentiation in conditional beta4-integrin knockout mice. *J Cell Sci.* 2005;118(Pt 5):1045–1060. doi: 10.1242/jcs.01689
37. Has C, Sparta G, Kiritsi D, Weibel L, Moeller A, Vega-Warner V, et al. Integrin $\alpha 3$ mutations with kidney, lung, and skin disease. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1508–1514. doi: 10.1056/NEJMoa1110813
38. Kinyó Á, Kovács AL, Degrell P, Kálmán E, Nagy N, Kárpáti S, et al. Homozygous ITGA3 Missense Mutation in Adults in a Family with Syndromic Epidermolysis Bullosa (ILNEB) without Pulmonary Involvement. *J Invest Dermatol.* 2021;141(11):2752–2756. doi: 10.1016/j.jid.2021.03.029
39. Colombo EA, Spaccini L, Volpi L, Negri G, Cittaro D, Lazarevic D, et al. Viable phenotype of ILNEB syndrome without nephrotic impairment in siblings heterozygous for unreported integrin alpha3 mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):136. doi: 10.1186/s13023-016-0514-z
40. DiPersio CM, Hodivala-Dilke KM, Jaenisch R, Kreidberg JA, Hynes RO. alpha3beta1 Integrin is required for normal development of the epidermal basement membrane. *J Cell Biol.* 1997;137(3):729–742. doi: 10.1083/jcb.137.3.729
41. Vaz SO, Dâmaso C, Liu L, Ozoemena L, Mota-Vieira L. Severe phenotype of junctional epidermolysis bullosa generalised intermediate type caused by homozygous COL17A1:c.505C>T (p.Arg169*) mutation. *Eur J Dermatol.* 2018;28(3):412–413. doi: 10.1684/ejd.2018.3279
42. Van den Bergh F, Giudice GJ. BP180 (type XVII collagen) and its role in cutaneous biology and disease. *Adv Dermatol.* 2003;19:37–71.
43. Franzke CW, Tasanen K, Schumann H, Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: collagen XVII as a prototype. *Matrix Biol.* 2003;22(4):299–309. doi: 10.1016/s0945-053x(03)00051-9

44. Koster J, Borradori L, Sonnenberg A. Hemidesmosomes: molecular organization and their importance for cell adhesion and disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2004;165:243–280. doi: 10.1007/978-3-540-68170-0-9
45. Katoh Y, Sato A, Takahashi N, Nishioka Y, Shimizu-Endo N, Ito T, et al. Junctional Epidermolysis Bullosa in Sprague Dawley Rats Caused by a Frameshift Mutation of Col17a1 Gene. *Lab Invest*. 2024;104(10):102132. doi: 10.1016/j.labinv.2024.102132
46. Sproule TJ, Bubier JA, Grandi FC, Sun VZ, Philip VM, McPhee CG, et al. Molecular identification of collagen 17a1 as a major genetic modifier of laminin gamma 2 mutation-induced junctional epidermolysis bullosa in mice. *PLoS Genet*. 2014;10(2):e1004068. doi: 10.1371/journal.pgen.1004068
47. Parente MG, Chung LC, Ryyänen J, Woodley DT, Wynn KC, Bauer EA, et al. Human type VII collagen: cDNA cloning and chromosomal mapping of the gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(16):6931–6935. doi: 10.1073/pnas.88.16.6931
48. Christiano AM, Greenspan DS, Lee S, Uitto J. Cloning of human type VII collagen. Complete primary sequence of the alpha 1(VII) chain and identification of intragenic polymorphisms. *J Biol Chem*. 1994;269(32):20256–20262.
49. Кубанов АА, Чикин ВВ, Карамова АЭ. Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(4):60–83. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE. Dystrophic epidermolysis bullosa: genotype-phenotype correlations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):60–83. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv13281
50. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
51. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):107–114. doi: 10.1016/j.det.2009.10.020
52. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):70–77. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.012
53. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–384. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052
54. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):387–402. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053
55. Heinonen S, Männikkö M, Klement JF, Whitaker-Menezes D, Murphy GF, Uitto J. Targeted inactivation of the type VII collagen gene (Col7a1) in mice results in severe blistering phenotype: a model for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Cell Sci*. 1999;112(Pt 21):3641–3648. doi: 10.1242/jcs.112.21.3641
56. Fritsch A, Loeckermann S, Kern JS, Braun A, Bösl MR, Bley TA, et al. A hypomorphic mouse model of dystrophic epidermolysis bullosa reveals mechanisms of disease and response to fibroblast therapy. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1669–1679. doi: 10.1172/JCI34292
57. Hong SA, Kim SE, Lee AY, Hwang GH, Kim JH, Iwata H, et al. Therapeutic base editing and prime editing of COL7A1 mutations in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2022;30(8):2664–2679. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.06.005
58. Takaki S, Shimbo T, Ikegami K, Kitayama T, Yamamoto Y, Yamazaki S, et al. Generation of a recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse model with patient-derived compound heterozygous mutations. *Lab Invest*. 2022;102(6):574–580. doi: 10.1038/s41374-022-00735-5
59. Alipour F, Ahmadraji M, Yektadoost E, Mohammadi P, Baharvand H, Basiri M. CRISPR/Cas9-Mediated Generation of COL7A1-Deficient Keratinocyte Model of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Cell J*. 2023;25(10):665–673. doi: 10.22074/cellj.2023.1989321.1225
60. García M, Bonafont J, Martínez-Palacios J, Xu R, Turchiano G, Svensson S, et al. Preclinical model for phenotypic correction of dystrophic epidermolysis bullosa by *in vivo* CRISPR-Cas9 delivery using adenoviral vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022;27:96–108. doi: 10.1016/j.omtm.2022.09.005
61. Webber BR, O'Connor KT, McElmurry RT, Durgin EN, Eide CR, Lees CJ, et al. Rapid generation of Col7a1^{-/-} mouse model of recessive dystrophic epidermolysis bullosa and partial rescue via immunosuppressive dermal mesenchymal stem cells. *Lab Invest*. 2017;97(10):1218–1224. doi: 10.1038/labinvest.2017.85
62. Stone W, Strega C, Miller W, Geurts AM, Grzybowski M, Riddle M, et al. Creation and characterization of novel rat model for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Frameshift mutation of the Col7a1 gene leads to severe blistered phenotype. *PLoS One*. 2024;19(5):e0302991. doi: 10.1371/journal.pone.0302991
63. Chung HJ, Uitto J. Type VII collagen: the anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):93–105. doi: 10.1016/j.det.2009.10.011
64. Nyström A, Buttgerit J, Bader M, Schmidt T, Ozcelik C, Hausser I, et al. Rat model for dominant dystrophic epidermolysis bullosa: glycine substitution reduces collagen VII stability and shows gene-dosage effect. *PLoS One*. 2013;8(5):e64243. doi: 10.1371/journal.pone.0064243
65. Nishida A, Kataoka N, Takeshima Y, Yagi M, Awano H, Ota M, et al. Chemical treatment enhances skipping of a mutated exon in the dystrophin gene. *Nat Commun*. 2011;2:308. doi: 10.1038/ncomms1306
66. Goto M, Sawamura D, Nishie W, Sakai K, McMillan JR, Akiyama M, et al. Targeted skipping of a single exon harboring a premature termination codon mutation: implications and potential for gene correction therapy for selective dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Invest Dermatol*. 2006;126(12):2614–2620. doi: 10.1038/sj.jid.5700435
67. Smith BRC, Nyström A, Nowell CJ, Hausser I, Gretzmeier C, Robertson SJ, et al. Mouse models for dominant dystrophic epidermolysis bullosa carrying common human point mutations recapitulate the human disease. *Dis Model Mech*. 2021;14(6):dmm048082. doi: 10.1242/dmm.048082
68. Youssefian L, Vahidnezhad H, Uitto J. Kindler syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds) *Gene Reviews*. Seattle, Seattle (WA): University of Washington; 1993.
69. Krishna CV, Parmar NV, Has C. Kindler syndrome with severe mucosal involvement in childhood. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(3):340–343. doi: 10.1111/ced.12293
70. Krämer S, Hillebrecht AL, Wang Y, Badea MA, Barrios JI, Danescu S, et al. Orofacial Anomalies in Kindler Epidermolysis Bullosa. *JAMA Dermatol*. 2024;160(5):544–549. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.0065
71. El Hachem M, Diociaiuti A, Proto V, Fortugno P, Zambruno G, Castiglia D, et al. Kindler syndrome with severe mucosal involvement in a large Palestinian pedigree. *Eur J Dermatol*. 2015;25(1):14–19. doi: 10.1684/ejd.2014.2457
72. Wiebe CB, Penagos H, Luong N, Slots J, Epstein E Jr, Siegel D, et al. Clinical and microbiologic study of periodontitis associated with Kindler syndrome. *J Periodontol*. 2003;74(1):25–31. doi: 10.1902/jop.2003.74.1.25
73. Zhang X, Luo S, Wu J, Zhang L, Wang WH, Degan S, et al. KIND1 Loss Sensitizes Keratinocytes to UV-Induced Inflammatory Response and DNA Damage. *J Invest Dermatol*. 2017;137(2):475–483. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.023
74. Rognoni E, Widmaier M, Jakobson M, Ruppert R, Ussar S, Katsougri D, et al. Kindlin-1 controls Wnt and TGF- β availability to regulate cutaneous stem cell proliferation. *Nat Med*. 2014;20(4):350–359. doi: 10.1038/nm.3490

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Е.В. Гирько, К.М. Аулова, А.Э. Карамова; концепция и дизайн статьи, редактирование текста статьи — А.Э. Карамова, К.И. Плахова. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article, all authors read and accepted the final version of the article before publication. Literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Ekaterina V. Girko, Kseniya M. Aulova, Arfenya E. Karamova; concept and design of the article, editing the text of the article — Arfenya E. Karamova, Xenia I. Plakhova. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

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

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

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

Плахова Ксения Ильинична — д.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plakhova_xenia@mail.ru

Information about the authors

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

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

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

Xenia I. Plakhova — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plakhova_xenia@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 19.06.2025

Принята к публикации: 06.08.2025

Опубликована онлайн: 21.08.2025

Submitted: 19.06.2025

Accepted: 06.08.2025

Published online: 21.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16877>

EDN: olgqly

Результаты ретроспективного наблюдательного исследования CRYSTAL в России: тяжесть заболевания, подходы к лечению и качество жизни у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающих системную терапию в рутинной клинической практике

© Кохан М.М.¹, Руднева Н.С.², Альбукерке Т.³, Прилуцкая В.Ю.^{4*}, Магдыч О.В.⁴, Хотко А.А.⁵¹Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия²Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Тула, Россия³ООО «ЭббВи», Амадора, Португалия⁴ООО «ЭббВи», Москва, Россия⁵Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Россия

Обоснование. Псориаз — это распространенное хроническое заболевание кожи с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, оказывающее значительное влияние на здоровье и имеющее негативное социально-экономическое воздействие. Данные о контроле заболевания и стратегиях лечения в рутинной клинической практике в России ограничены.

Цель исследования. Описать тяжесть заболевания, ответ на терапию и качество жизни у пациентов, получавших непрерывную системную терапию в течение ≥ 24 недель по поводу среднетяжелого и тяжелого псориаза.

Методы. В Российской Федерации в ретроспективном наблюдательном поперечном исследовании CRYSTAL приняли участие взрослые (18–75 лет) пациенты ($n = 100$) со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получавшие непрерывное системное лечение в течение ≥ 24 недель.

Результаты. Для большинства пациентов (99,0%) текущее лечение проводилось в виде монотерапии, включавшей ГИБП (96,0% пациентов) или другие системные препараты (3,0% пациентов); 1 пациент получал комбинированную терапию. Средний абсолютный PASI в группе ГИБП и других системных препаратов составил соответственно $3,4 \pm 4,0$ и $6,7 \pm 9,6$. Абсолютные значения PASI > 1 , > 3 и > 5 наблюдались соответственно у 55,2%, 39,6% и 28,1% пациентов, получавших ГИБП, и у 66,7%, 66,7% и 33,3% пациентов, принимавших другие системные препараты. Средний общий балл DLQI составил $2,6 \pm 4,2$.

Заключение. У значительной части пациентов наблюдались низкие абсолютные значения по индексу PASI после непрерывного лечения в течение не менее 24 недель и хорошая удовлетворенность терапией. Однако только у 21,0% пациентов удалось достичь регресса псориазических высыпаний, а более одной трети пациентов сообщили о влиянии заболевания на качество жизни, что все еще указывает на необходимость улучшения стратегии лечения в России для оптимизации результатов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Ключевые слова: псориаз; биологическая терапия; качество жизни; исходы, сообщаемые пациентами

Конфликт интересов: финансирование исследования проводилось компанией ООО «ЭббВи». М.М. Кохан являлась главным исследователем CRYSTAL, выступала в качестве исследователя для ООО «ЭббВи», Agen, Biocad, Generium, Janssen, Novartis, а также в качестве докладчика для ООО «ЭббВи», Biocad, Galderma, Janssen, LEO, Novartis, Sun Farma, Pfizer; Н.С. Руднева являлась главным исследователем CRYSTAL; Т. Альбукерке — штатный сотрудник компании ООО «ЭббВи», может владеть акциями компании AbbVie; В.Ю. Прилуцкая, О.В. Магдыч — сотрудники компании ООО «ЭббВи»; А.А. Хотко являлся главным исследователем CRYSTAL.

Источник финансирования: финансовая поддержка исследования осуществлялась компанией ООО «ЭббВи». Компания ООО «ЭббВи» принимала участие в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, написании, рецензировании и утверждении окончательной версии статьи.

Для цитирования: Кохан М.М., Руднева Н.С., Альбукерке Т., Прилуцкая В.Ю., Магдыч О.В., Хотко А.А. Результаты ретроспективного наблюдательного исследования CRYSTAL в России: тяжесть заболевания, подходы к лечению и качество жизни у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающих системную терапию в рутинной клинической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(4):40–54. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16877> EDN: olgqly



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16877>

EDN: olgqly

Results of CRYSTAL retrospective observational study in Russia: severity of the disease, treatment landscapes and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis receiving systemic therapy in routine clinical practice

© Muza M. Kokhan¹, Natalia S. Rudneva², Teotonio Albuquerque³, Victoria Yu. Prilutskaya^{4*}, Olesya V. Magdych⁴, Alkes A. Khotko⁵

¹Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia

²Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

³AbbVie, Amadora, Portugal

⁴AbbVie, Moscow, Russia

⁵Clinical Dermatovenereological Dispensary, Krasnodar, Russia

Background. Psoriasis is a common chronic skin disease with frequent pathological musculoskeletal changes which has a significant impact on health and has a negative socioeconomic effect. Data on disease control and treatment strategies in routine clinical practice in Russia are limited.

Aim. To describe the severity of the disease, response to therapy, and quality of life in patients who received continuous systemic therapy for ≥ 24 weeks for moderate to severe psoriasis.

Methods. In the Russian Federation, CRYSTAL retrospective observational crossover study enrolled adult (18–75 years old) patients ($n = 100$) with moderate to severe psoriasis who received continuous systemic treatment for ≥ 24 weeks.

Results. For most patients (99.0%), their current treatment was monotherapy with a genetically engineered biological agent (GEBA) (96.0% of patients) or other systemic drugs (3.0% of patients); 1 patient received combination therapy. The average absolute PASI score was 3.4 ± 4.0 and 6.7 ± 9.6 in GEBA group and the group receiving other systemic drugs, respectively. Absolute PASI score of > 1 , > 3 , and > 5 was observed in 55.2%, 39.6%, and 28.1% of patients receiving GEBA, and in 66.7%, 66.7%, and 33.3% of patients receiving other systemic drugs. The average overall DLQI score was 2.6 ± 4.2 .

Conclusion. A significant number of patients had low absolute PASI scores after continuous treatment for at least 24 weeks and good satisfaction with the therapy. However, only 21.0% of patients achieved regression of psoriatic lesions, and more than one-third of patients reported that the disease had an impact on their quality of life, which still indicated the need to improve treatment strategies in Russia to optimize outcomes in patients with moderate to severe psoriasis.

Keywords: psoriasis; biologic therapy; quality of life; patient-reported outcomes

Conflict of interest: funding for the study was provided by AbbVie Ltd. Muza Kokhan has been a principal investigator for CRYSTAL, has served as an investigator for AbbVie Ltd., Agen, Biocad, Generium, Janssen, Novartis, and as a speaker for AbbVie Ltd., Biocad, Galderma, Janssen, LEO, Novartis, Sun Farma, and Pfizer. Natalia Rudneva was the principal investigator of CRYSTAL. Teotonio Albuquerque is a full-time employee of AbbVie Ltd. and may own AbbVie Ltd. stock. Victoria Prilutskaya Olesya Magdych are employees of AbbVie Ltd. Alkes Khotko was the principal investigator of CRYSTAL.

Funding source: financial support for the study was provided by AbbVie Ltd. AbbVi LLC participated in the study design, data collection, analysis and interpretation, writing, reviewing and approving the final version of the article.

For citation: Kokhan MM, Rudneva NS, Albuquerque T, Prilutskaya VYu, Magdych OV, Khotko AA. Results of CRYSTAL retrospective observational study in Russia: severity of the disease, treatment landscapes and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis receiving systemic therapy in routine clinical practice. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(4):40–54. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16877> EDN: olgqly



Обоснование

Псориаз является хроническим, иммуноопосредованным воспалительным заболеванием кожи, поражающим 2–4% населения в целом в западных странах и создающим большое бремя с точки зрения качества жизни пациентов, сопутствующих заболеваний и социальных последствий [1–4]. Группа «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease) опубликовала данные о 64,6 млн случаев псориаза во всем мире в 2017 г. и 4 622 594 новых случаях в 2019 г. [5, 6]. По данным официальной государственной статистики в Российской Федерации распространенность псориаза в 2022 г. составила 252,6 случая на 100 тыс. населения, заболеваемость — 64,1 на 100 тыс. населения [7].

Тяжесть псориаза в значительной степени зависит от распространенности поражений на коже, которые могут быть представлены единичными красноватыми шелушащимися бляшками или поражать значительную площадь поверхности тела, что серьезно влияет на качество жизни человека. Ряд факторов, таких как тяжесть заболевания, пол, возраст, особая локализация поражения кожи (лицо, половые органы и др.), сопутствующие заболевания, психологический стресс и нагрузка, а также необходимость для пациента затрачивать время на проведение терапии, приводит к снижению качества жизни, связанного со здоровьем [8]. Большинство пациентов с псориазом также испытывают негативное влияние заболевания на продуктивность работы, психоэмоциональное состояние и межличностные отношения [9].

Несмотря на доступность разных вариантов терапии, пациенты часто не достигают регресса псориатических высыпаний и клинически значимого улучшения качества жизни [10, 11]. В качестве меры удовлетворенности пациентов терапией в условиях рутинной клинической практики предложены эффективность и удобство лечения, при этом схемы терапии могут корректироваться лечащими врачами для достижения максимальной эффективности [12].

Существуют различные инструменты, с помощью которых можно оценить тяжесть псориаза и эффективность доступных методов лечения. В настоящее время оценка ответа на терапию основана на степени улучшения кожного процесса, исчисляемой при помощи индекса распространенности и тяжести псориаза — PASI. Исходы, сообщаемые пациентами в отношении влияния псориаза на качество жизни, также учитываются при оценке тяжести заболевания [13].

В клинических исследованиях в качестве конечной точки эффективности зачастую используют относительное снижение по индексу PASI по сравнению с исходным уровнем. Однако в рутинной практике абсолютное значение PASI может давать преимущества при определении ответа на терапию по сравнению с относительными изменениями [14]. На международном уровне принято, что абсолютный показатель PASI со значениями ≤ 2 или ≤ 3 баллов следует рассматривать в качестве цели лечения независимо от исходного балла PASI. Более того, в настоящее время признано, что абсолютное значение PASI лучше коррелирует с дерматологическим индексом качества жизни (DLQI), чем относительное значение PASI [15, 16].

В настоящее время Российские клинические рекомендации по ведению больных псориазом согласуются

с клиническими руководствами, действующими в других странах. Клинические рекомендации предполагают использование разнообразных средств и методов лечения псориаза в зависимости от тяжести и распространенности заболевания. Как правило, при легких формах заболевания применяют топические препараты. Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза используют фототерапию, системные лекарственные препараты (метотрексат, циклоспорин, системные ретиноиды). При отсутствии клинического эффекта от применения системных методов терапии либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению пациентам с распространенными высыпаниями (псориазом средней и тяжелой степени тяжести) назначают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [17, 18].

Биологическая терапия показала хорошую эффективность в условиях рутинной клинической практики и более высокие результаты в улучшении качества жизни пациентов по сравнению с обычными средствами [19–21]. Однако последние данные о применении ГИБП у больных псориазом в условиях рутинной практики в Российской Федерации ограничены.

Цель исследования — описание тяжести псориаза с использованием абсолютных значений индекса PASI у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получавших непрерывную системную терапию в реальной клинической практике. Дополнительные задачи включали описание схем терапии, качества жизни, производительности труда и повседневной активности, а также удовлетворенности терапией у данных пациентов.

Методы

Дизайн исследования

Настоящее наблюдательное исследование являлось эпидемиологическим, международным, многоцентровым, ретроспективным и поперечным. Исследование включало один визит, во время которого оценивалось соответствие пациента критериям включения, собирались данные, а также подписывалось информированное согласие. Терапия псориаза проводилась в соответствии с рутинной клинической практикой.

Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты, отвечавшие всем критериям отбора и подписавшие информированное согласие.

Критерии включения:

- возраст 18–75 лет;
- наличие подтвержденного диагноза среднетяжелого или тяжелого хронического бляшечного псориаза;
- какая-либо одобренная системная терапия псориаза (монотерапия или комбинированная) непрерывно в течение не менее 24 недель;
- наличие оцененного абсолютного показателя PASI в начале текущей системной терапии (включая 30 дней до и 7 дней после ее начала);
- возможность оценки абсолютного значения PASI при включении (т.е. на визите исследования).

Критерии исключения: пациенты, которым проводилось любое экспериментальное вмешательство или лечение в течение 1 месяца или 5 периодов полувыведения препарата.

Условия проведения

Исследование CRYSTAL проводилось в 29 клинических центрах/клиниках/учреждениях (государственных или частных) дерматологического профиля из семи стран Центральной и Восточной Европы: Болгарии, Эстонии, Венгрии, Латвии, Литвы, Румынии и России [22]. Публикуемые результаты являются частью многонационального исследования и включают данные, полученные в четырех клинических центрах России (Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва; Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар; Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург; Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Тула).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2020 по февраль 2021 г.

Описание исследования

Ретроспективное наблюдательное поперечное исследование без активного медицинского вмешательства. Все виды лечения проводились в соответствии с рутинной клинической практикой.

Исходы исследования

Основным исходом исследования являлся абсолютный балл PASI на визите исследования, при этом значения < 2 или < 3 указывают на успех лечения, а > 5 — на необходимость изменения текущей терапии независимо от исходных значений. Дополнительные конечные точки включали оценку качества жизни, производительности труда и повседневной активности, удовлетворенности пациентов терапией.

Анализ в подгруппах

Исходы, сообщаемые пациентами, и распределение пациентов по баллам PASI проводилось в анализируемых субпопуляциях в зависимости от варианта текущей системной терапии. Показатели домена «Нарушение производительности труда и повседневной активности – Псориаз» (WPAI–PSO) были проанализированы по различным значениям абсолютного значения PASI на визите исследования.

Методы регистрации исходов

Во время исследовательского визита у пациентов были собраны: социально-демографические и антропометрические данные, данные о статусе табакокурения, тяжести заболевания по абсолютному значению PASI, клинические характеристики, информация о сопутствующих заболеваниях, лечении псориаза, дерматологическом индексе качества жизни (DLQI), нарушении производительности труда и повседневной активности (WPAI) и удовлетворенности пациентов терапией [23, 24]. Ретроспективными данными, собиравшимися для последующего анализа, были характеристики заболевания при постановке диагноза псориаза, клинически значимый медицинский анамнез (включая псориатический артрит), предшествующее лечение псориаза и информация о текущем лечении с момента его начала до включения в исследование. Все данные были введены врачом

в защищенную паролем электронную систему сбора данных через интернет.

Пациенты заполняли опросник DLQI, опросник качества жизни EQ-5D-5L (включая визуальную аналоговую шкалу EuroQoL (EQ–VAS)) и WPAI–PSO (бумажные формы), по каждому из которых были подсчитаны баллы [25].

Этическая экспертиза

Во всех странах-участницах были получены разрешения на проведение исследования от национальных и/или локальных этических комитетов (выписка из протокола № 12 Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 03.07.2020). Исследование разработано и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, рекомендациями по надлежащей фармакоэпидемиологической практике Международного общества по фармакоэпидемиологии, а также местными нормативными актами.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Расчет размера выборки для исследования CRYSTAL основывался на первичной конечной точке. Дополнительно определения размера выборки для каждой страны не проводилось. В Российской Федерации было включено 100 пациентов.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ носил в основном описательный характер и проводился в анализируемой группе всех включенных в исследование пациентов с доступными данными. В соответствии с задачами исследования в подгруппах также проводился дополнительный анализ по варианту текущей системной терапии и по абсолютному значению PASI на визите исследования, где это было применимо. Непрерывные переменные были представлены с помощью среднего значения, стандартного отклонения (CO), медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума, а также исследования с помощью теста Шапиро–Уилка на нормальность распределения. Качественные переменные были представлены с помощью частот, долей и процентов. Сравнение полученных данных с уже опубликованными данными или с данными глобального исследования было выполнено с использованием точного критерия Фишера или критерия Хи-квадрат Пирсона, а также с помощью вычисления отношения шансов. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистического программного обеспечения SAS (США).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании CRYSTAL приняли участие 694 пациента, из них 100 пациентов — из России.

Исходные демографические и клинические характеристики российских пациентов представлены в табл. 1. Медиана возраста при включении в исследование составила 42,7 года, большинство пациентов были мужчинами (67; 67,0%). Более четверти (26; 26,0%) пациентов имели хотя бы одно сопутствующее заболевание (см. табл. 1). На момент начала текущей системной терапии псориаза активный псориатический артрит, в том числе дактилит, спондилит, энтезит, наблюдали соответственно у 32 (32,0%), 25 (25,0%),

23 (23,0%) и 12 (12,0%) пациентов. У 47 (47,0%) пациентов была псориатическая ониходистрофия (поражение ногтевых пластин).

Медиана продолжительности заболевания составила 13,9 года (межквартильный размах: 9,4–20,9) (табл. 2). К моменту начала текущей системной терапии 94 (94,0%) пациента ранее получали лечение по крайней мере одним методом терапии в виде системных (85; 85,0%) и топических (92; 92,0%) препаратов, использование которых было прекращено к началу текущей системной терапии. Предшествующая системная терапия включала традиционные препараты (62,0% пациентов (55,0% — метотрексат, 17,0% — ацитретин, 15,0% — циклоспорин, 4,0% — апремиласт, 3,0% — тофацитиниб, 1,0% — дексаметазон)), фото(химио)-терапию (70,0%), ГИБП (34,0% (21,0% — ингибиторы ФНО, 9,0% — ингибиторы IL-12/23 и 7,0% — ингибиторы IL-17)). Предшествующая топическая терапия включала в основном кортикостероиды (91,0%) и средства, содержащие кератолитические агенты, такие как салициловая кислота (83,0%). Медиана продолжительности текущей системной терапии составила 14,3 месяца. Монотерапия получали 99 (99,0%) пациентов с псориазом, среди которых монотерапия ГИБП проводилась 96 (96,0%) пациентам, другими системными препаратами — 3 (3,0%) пациентам, а 1 пациент находился на комбинированном лечении (см. табл. 2).

На момент визита исследования активный псориатический артрит, в том числе дактилит, спондилит, энтезит, наблюдали соответственно у 8 (8,0%), 6 (6,0%), 9 (9,0%) и 7 (7,0%) пациентов. У 23 (23,0%) пациентов была псориатическая ониходистрофия. Свободная от высыпаний кожа (отсутствие псориатических бляшек) отмечалась в 21,0% случаев.

Основные результаты исследования

Оценка PASI. Средний (СО) абсолютный балл PASI составил 3,5 (4,3) в общей популяции пациентов (см. табл. 2), 3,4 (4,0) и 6,7 (9,6) среди пациентов, получавших соответственно ГИБП и другие системные препараты. Абсолютные значения PASI ≤ 1 , ≤ 3 и ≤ 5 были отмечены соответственно у 45,0%, 60,0% и 72,0% пациентов. Абсолютный балл PASI < 1 был достигнут у 44,8% и 33,3% пациентов, получавших соответственно ГИБП (монотерапия) и небиологические препараты. Абсолютные значения PASI > 1 , > 3 и > 5 наблюдались соответственно у 55,2%, 39,6% и 28,1% пациентов, получавших монотерапию ГИБП, и у 66,7%, 66,7% и 33,3% пациентов, получавших монотерапию другими системными препаратами (рис. 1).

Наблюдаемые между группами системной биологической терапии и других системных препаратов различия в долях пациентов с абсолютным баллом PASI ≤ 3 — 60,4% по сравнению с 33,3% (отношение шансов (ОШ) = 3,05; 95%-й доверительный интервал (ДИ): (0,267; 34,850); $p = 0,563$, точный критерий Фишера), а также в долях пациентов с абсолютным баллом > 5 — 28,1% по сравнению с 33,3% (ОШ = 0,783; 95%-й ДИ (0,068; 8,991); $p = 1$, точный критерий Фишера) не являлись статистически значимыми. Следует отметить, что доля пациентов, получавших монотерапию ГИБП и имевших абсолютные баллы PASI > 3 и > 5 , в российской популяции была выше, чем в общей популяции исследования CRYSTAL, — соответственно 39,6% против

Таблица 1. Социально-демографические, антропометрические, клинические характеристики и показатели образа жизни пациентов, полученные на визите исследования ($N = 100$)
Table 1. Socio-demographic, anthropometric, clinical, and lifestyle characteristics of patients collected at the study visit ($N = 100$)

Показатель	Значение
Медиана (МКР) возраста, годы	42,7 (32,1–50,7)
Мужской пол, n (%)	67 (67,0)
Раса, n (%):	
европеоидная	99 (99,0)
не уточняется	1 (1,0)
Место жительства, n (%):	
городской	85 (85,0)
полугородской	6 (6,0)
деревенский	9 (9,0)
Уровень образования, n (%):	
7–9 лет обучения	4 (4,0)
10–12 лет обучения	17 (17,0)
≥ 13 лет обучения	78 (78,0)
не сообщается	1 (1,0)
Семейное положение, n (%):	
замужем/женат	66 (66,0)
одинокая/одинок	26 (26,0)
разведена/разведен	7 (7,0)
вдова/вдовец	1 (1,0)
Статус занятости, n (%):	
наемный работник или самозанятый	68 (68,0)
безработный	18 (18,0)
пенсионер	3 (3,0)
ведение домашнего хозяйства	7 (7,0)
студент	4 (4,0)
Средняя (СО) масса тела, кг*	82,5 (16,6)
Средний (СО) рост, см*	172,2 (9,2)
Средний (СО) ИМТ**	27,8 (4,8)
Статус курения, n (%):	
никогда не курил	75 (75,0)
периодический курильщик	12 (12,0)
текущий курильщик	9 (9,0)
бывший курильщик	4 (4,0)
Потребление алкоголя в предыдущем месяце, n (%):	
нет	52 (52,0)
периодически (1–2 единицы в неделю)	48 (48,0)
Клинически значимый медицинский/хирургический анамнез и сопутствующие заболевания, n (%):	
по крайней мере одно перенесенное медицинское событие/заболевание/операция в прошлом	8 (8,0)
по крайней мере одно сопутствующее заболевание	26 (26,0)

Примечание. N — общее количество пациентов; МКР — межквартильный размах; СО — стандартное отклонение; n (%) — количество (процент) пациентов в каждой категории; ИМТ — индекс массы тела. * — по данным, полученным от 99 пациентов; ** — по данным, полученным от 95 пациентов.

Notes: N — total number of patients; IQR — interquartile range; SD — standard deviation; n (%) — number (percentage) of patients in each category; BMI — body mass index. * — data were available for 99 patients. ** — data were available for 95 patients.

Таблица 2. Медицинский и фармакологический анамнез российских пациентов, включенных в исследование CRYSTAL (N = 100)
Table 2. Medical and pharmacological history of Russian patients enrolled in CRYSTAL (N = 100)

Показатель	Значение
Медиана (МКР) возраста, годы: появления признаков и симптомов псориаза	24,1 (17,5–32,7)
на момент постановки диагноза бляшечного псориаза	24,6 (18,2–34,4)
Медиана (МКР) времени, годы: от появления признаков и симптомов псориаза до постановки диагноза бляшечного псориаза	0,1 (0,0–0,7)
от появления признаков и симптомов псориаза до визита исследования	14,7 (10,8–21,6)
от постановки диагноза бляшечного псориаза до визита исследования	13,9 (9,4–20,9)
Степень тяжести псориаза при первоначальном диагнозе, n (%):	
легкая	19 (19,0)
средняя	51 (51,0)
тяжелая	7 (7,0)
неизвестно	23 (23,0)
Медиана (МКР) балла PASI при первоначальном диагнозе псориаза*	7,0 (2,0–13,0)
Наличие псориаза в семейном анамнезе, n (%):	
да	29 (29,0)
нет	63 (63,0)
неизвестно	8 (8,0)
Псориатический артрит в анамнезе, n (%):	
да	32 (32,0)
нет	66 (66,0)
неизвестно	2 (2,0)
Характеристики заболевания в начале текущей системной терапии псориаза, n (%):	
активный псориатический артрит	32 (32,0)
дактилит	25 (25,0)
спондилит	23 (23,0)
энтезит	12 (12,0)
псориатическая ониходистрофия	47 (47,0)
Характеристики заболевания на момент визита исследования, n (%):	
активный псориатический артрит	8 (8,0)
дактилит	6 (6,0)
спондилит	9 (9,0)
энтезит	7 (7,0)
псориатическая ониходистрофия	23 (23,0)
наличие псориатических бляшек на коже	79 (79,0)
регресс псориатических высыпаний	21 (21,0)
Сильный зуд за последние 7 дней, n (%)	8 (8,0)
Предшествующая терапия псориаза, n (%):	
По крайней мере один предшествующий метод терапии	94 (94,0)
Системные препараты	85 (85,0)
ГИБП В том числе:	34 (34,0)
ингибиторы ФНО	21 (21,0)

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Показатель	Значение
ингибиторы IL-12/23	9 (9,0)
ингибиторы IL-17	7 (7,0)
Другие системные препараты В том числе:	62 (62,0)
метотрексат	55 (55,0)
ацитретин	17 (17,0)
циклоспорин	15 (15,0)
апремиласт	4 (4,0)
тофацитиниб	3 (3,0)
дексаметазон	1 (1,0)
Фото(химио)терапия	70 (70,0)
Топические препараты В том числе:	92 (92,0)
кортикостероиды	91 (91,0)
салициловая кислота	83 (83,0)
ингибитор кальциневрина	16 (16,0)
аналог витамина D	14 (14,0)
препарат на основе дегтя	3 (3,0)
Текущая системная терапия псориаза, n (%):	
Монотерапия ГИБП В том числе:	96 (96,0)
ингибитор IL-17	55 (55,0)
ингибитор IL-23	17 (17,0)
ингибитор ФНО	17 (17,0)
ингибитор IL-12/23	7 (7,0)
Монотерапия другими системными препаратами	3 (3,0)
Комбинированная терапия	1 (1,0)
Ингибитор ФНО + другой системный препарат	1 (1,0)
Медиана (МКР) продолжительности текущей системной терапии, месяцы	14,3 (9,1–28,4)
Монотерапия В том числе:	14,6 (9,1–29,6)
ГИБП	14,7 (9,1–31,1)
Другие системные препараты	9,7 (7,0–20,9)
Комбинированная терапия	7,8 (7,8–7,8)
Изменение дозировки/режима дозирования препарата текущей системной терапии, n (%):	
Монотерапия	
ГИБП: изменение дозировки	29 (30,2)
изменение режима дозирования	0 (0,0)
Другие системные препараты: изменение дозировки	1 (33,3)
изменение режима дозирования	1 (33,3)

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Показатель	Значение
Комбинированная терапия: изменение дозировки	0 (0,0)
изменение режима дозирования	0 (0,0)
Медиана (МКР) балла PASI в начале текущей системной терапии	24,4 (20,9–32,1)
Монотерапия	24,7 (21,0–32,3)
ГИБП	24,9 (21,4–32,3)
Другие системные препараты	20,8 (15,0–26,1)
Комбинированная терапия	14,0 (14,0–14,0)
Средний (СО) балл PASI на визите исследования	3,5 (4,3)
Монотерапия	3,6 (4,3)
ГИБП	3,4 (4,0)
Другие системные препараты	8,8 (10,6)
Комбинированная терапия	0,3 (-)
Медиана (МКР) балла PASI на визите исследования	1,4 (0,4–5,6)
Монотерапия	1,5 (0,4–5,7)
ГИБП	1,4 (0,4–5,6)
Другие системные препараты	4,8 (0,8–20,8)
Комбинированная терапия	0,3 (0,3–0,3)

Примечание. *N* — общее количество пациентов; МКР — межквартильный размах; *n* (%) — количество (процент) пациентов в каждой категории; СО — стандартное отклонение; ФНО — фактор некроза опухоли; IL — интерлейкин. Проценты рассчитаны относительно числа пациентов с доступными данными. Продолжительность лечения (месяцы) рассчитывали как: (Дата визита в рамках исследования – Дата начала лечения + 1) / 30,42. Все частичные отсутствующие даты были вписаны: 1) для дат начала, если отсутствовали только день или месяц, они устанавливались как первый день месяца или первый месяц года соответственно; 2) для дат окончания применялось обратное; 3) если был доступен только год, день и месяц, рассчитывались, как описано в 1) и 2). * — рассчитано для 11 пациентов с доступными данными.

Notes. *N* — total number of patients; IQR — interquartile range; *n* (%) — number (percentage) of patients per category; SD — standard deviation; TNF — tumor necrosis factor; IL — interleukin. Percentages are calculated relative to the number of patients with available data. The percentages were calculated based on the number of patients with available data. (Date of the study visit — Date of treatment initiation + 1) / 30.42. All partially missing dates were filled in: (i) for start dates, if only the day or month was missing, it was set to the first day of the month or the first month of the year, respectively; (ii) for end dates, the opposite was applied; (iii) if only the year was available, the day and month were calculated as described in (i) and (ii). * Calculated for 11 patients with available data.

28,0% (ОШ = 1,682; 95%-й ДИ (1,077; 2,626); $p = 0,029$, критерий Хи-квадрат Пирсона) и 28,1% против 17,4% (ОШ = 1,861; 95%-й ДИ (1,138; 3,042); $p = 0,018$, критерий Хи-квадрат Пирсона).

Качество жизни. Средний (СО) суммарный балл по опроснику DLQI в общей популяции составил 2,6 (4,2) (табл. 3). У 38,0% пациентов балл по опроснику DLQI был > 1, а у 13% пациентов — > 5 (рис. 2).

Средний (СО) балл анкеты EQ-5D-5L в общей популяции составил 0,9 (0,2). Наиболее часто пациенты сообщали о проблемах, связанных с болью/дискомфортом и подвижностью. Средний (СО) балл по EQ-BASH составил 78,0 (28,8) (см. табл. 3).

Производительность труда и нарушение повседневной активности. Всего опросник WPAI-PSO заполнили 100 (100,0%) пациентов, из них 68 (68,0%) были трудоустроены (см. табл. 3). Наибольшее влияние тяжесть заболевания оказывала на домены «презентизм» (снижение трудоспособности при фактическом присутствии на работе), «потеря производительности труда» и «нарушение активности». Влияние псориаза на производительность труда и повседневную активность нарастало при более высоких значениях PASI (рис. 3, табл. 4).

Удовлетворенность пациента. Все пациенты (100,0%) заполняли опросник удовлетворенности терапией. Большинство пациентов (98,0%) были удовлетворены контролем заболевания, достигнутым с помощью текущей системной терапии. Доля пациентов, удовлетворенных системным лечением, составила 97,9%, 100,0% и 100,0% среди пациентов, получавших соответственно монотерапию ГИБП, монотерапию другими системными препаратами и комбинированную терапию (см. табл. 3).

Обсуждение

Субанализ данных многонационального исследования CRYSTAL позволил получить информацию о существующих подходах к лечению и ответе на терапию псориаза у российских пациентов в условиях рутинной клинической практики, влиянии псориаза на качество жизни, повседневную активность и удовлетворенность пациентов терапией.

Подходы к лечению псориаза были в первую очередь основаны на биологической терапии, что обусловлено появлением за последнее десятилетие большого количества ГИБП с доказанной эффективностью и безопасностью.

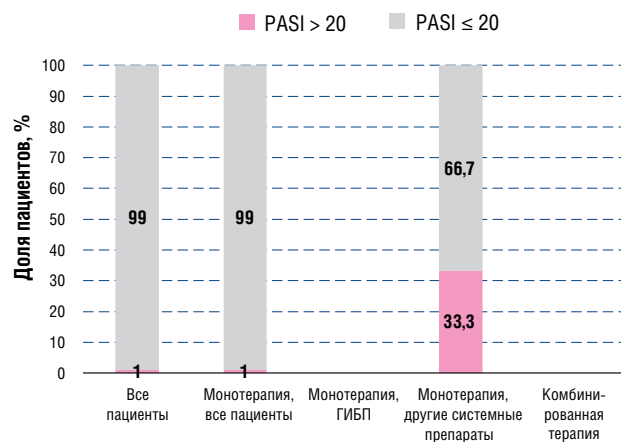
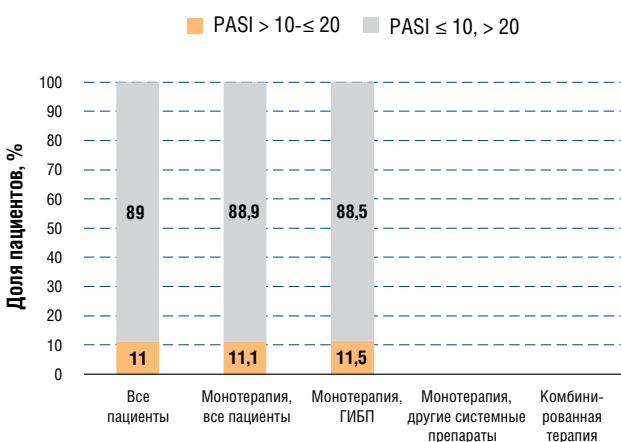
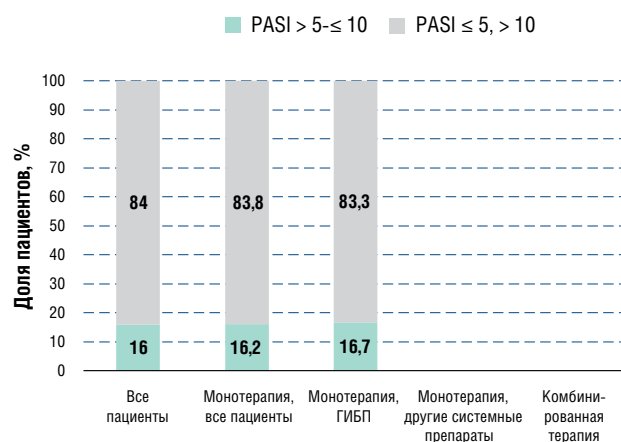
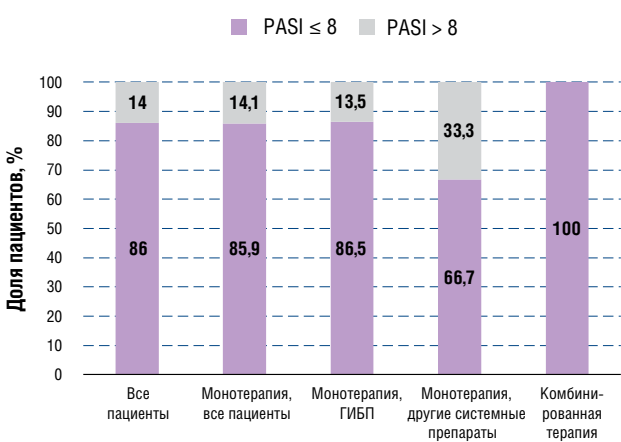
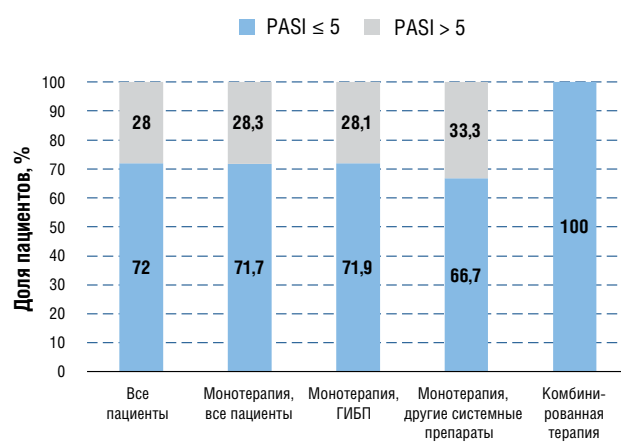
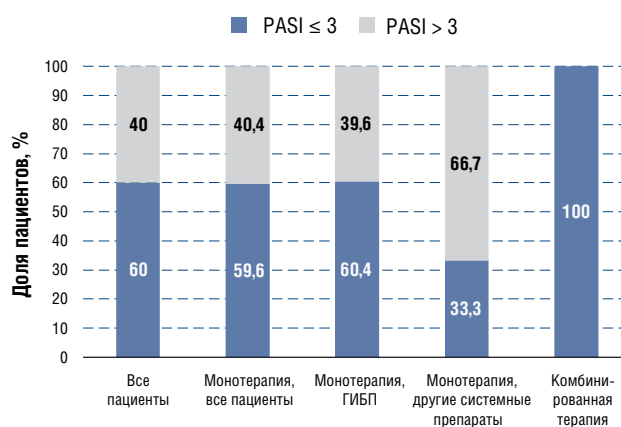
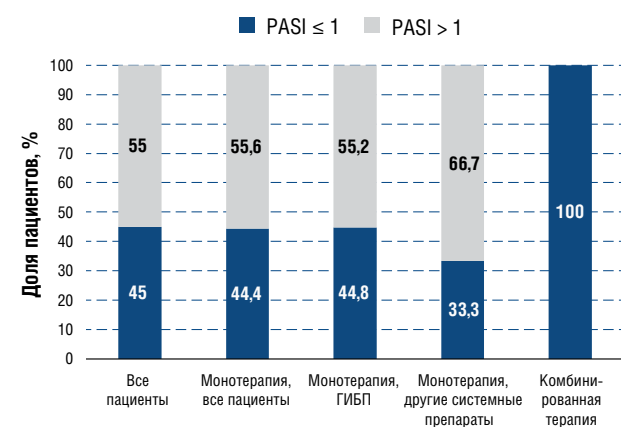


Рис. 1. Распределение пациентов по баллам PASI на визите исследования в общей популяции и по группам текущей системной терапии (популяция полного анализа)
Fig. 1. Distribution of patients by PASI score at the study visit in the overall population and by current systemic therapy groups (full analysis set)

Таблица 3. Исходы, сообщаемые пациентами на визите исследования, в общей популяции пациентов и по группам текущей системной терапии (популяция полного анализа)
 Table 3. Patient-reported outcomes at the study visit in the overall patient population and by current systemic therapy groups (full analysis set)

Показатель	Все пациенты (N = 100)		Монотерапия		Комбинированная терапия (N = 1)
	Все пациенты (N = 99)	ГИБП (N = 96)	Другие системные препараты (N = 3)		
Дерматологический индекс качества жизни, связанного с состоянием здоровья					
Пациенты с доступными данными	100	99	96	3	1
Средний (CO) общий балл DLQI	2,6 (4,2)	2,4 (3,9)	2,3 (3,9)	6,3 (5,0)	18,0 (—)
Общее качество жизни, связанное с состоянием здоровья					
Пациенты с доступными данными	100	99	96	3	1
Доля пациентов, сообщивших о проблемах по каждому параметру EQ-5D-5L, n (%):					
подвижность	18 (18,0)	17 (17,2)	15 (15,6)	2 (66,7)	1 (100,0)
уход за собой	10 (10,0)	9 (9,1)	8 (8,3)	1 (33,3)	1 (100,0)
привычная повседневная деятельность	14 (14,0)	13 (13,1)	12 (12,5)	1 (33,3)	1 (100,0)
боль/дискомфорт	24 (24,0)	23 (23,2)	20 (20,8)	3 (100,0)	1 (100,0)
тревога/депрессия	10 (10,0)	9 (9,1)	8 (8,3)	1 (33,3)	1 (100,0)
Средний (CO) балл индекса полезности EQ-5D-5L	0,9 (0,2)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,7 (0,1)	0,2 (—)
Средний (CO) балл EQ-ВАШ	78,0 (28,8)	78,2 (28,9)	78,3 (29,2)	75,7 (19,1)	60,0 (—)
Снижение производительности труда и снижение активности при псориазе, n (%)					
Пациенты с доступными данными	100	99	96	3	1
Работающие пациенты	68 (68,0)	67 (67,7)	66 (68,8)	1 (33,3)	1 (100,0)
Средний (CO) балл по доменам WPAI-PSO:					
абсентеизм (отсутствие на рабочем месте в связи с псориазом)	0,5 (3,5)	0,5 (3,5)	0,4 (3,5)	5,0 (—)	0,0 (—)
презентеизм (присутствие на рабочем месте, но со сниженной трудоспособностью в связи с псориазом)	8,2 (16,1)	7,2 (13,6)	7,1 (13,7)	10,0 (—)	80,0 (—)
потеря производительности труда	8,7 (16,5)	7,6 (14,0)	7,5 (14,1)	14,5 (—)	80,0 (—)
нарушение активности	12,6 (20,3)	11,9 (19,2)	10,8 (17,5)	46,7 (40,4)	80,0 (—)
Удовлетворенность пациента контролем над псориазом					
Пациенты с доступными данными	100	99	96	3	1
Доля пациентов с оценками по 7-балльной шкале Лайкерта, n (%):					
удовлетворен	98 (98,0)	97 (98,0)	94 (97,9)	3 (100,0)	1 (100,0)
полностью удовлетворен	78 (78,0)	78 (78,8)	77 (80,2)	1 (33,3)	0 (0,0)
в основном удовлетворен	16 (16,0)	16 (16,2)	14 (14,6)	2 (66,7)	0 (0,0)
частично удовлетворен	4 (4,0)	3 (3,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	1 (100,0)
не определен (удовлетворен или не удовлетворен)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
не удовлетворен	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
частично не удовлетворен	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
в основном не удовлетворен	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
полностью не удовлетворен	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
не ответили	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

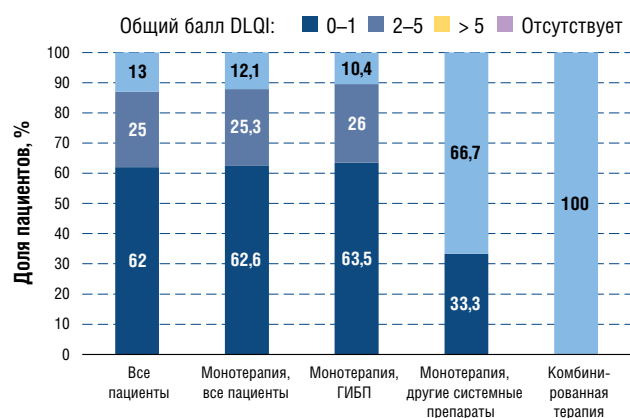


Рис. 2. Распределение пациентов по баллам DLQI в общей популяции и по группам текущей системной терапии (популяция полного анализа)
Fig. 2. Distribution of patients by DLQI score in the overall population and by current systemic therapy groups (full analysis set)

Медиана возраста пациентов во время установки первоначального диагноза составляла 24,6 года, большинство пациентов (67,0%) были мужчинами и более четверти (26,0%) имели сопутствующие заболевания. Характеристики пациентов в проведенном исследовании типичны для популяции больных псориазом и сопоставимы с теми, которые ранее сообщались для российской выборки в исследовании ATLAS, и с данными регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов [18, 26].

Социально-демографические, антропометрические, клинические характеристики и показатели образа жизни российских и европейских пациентов имеют как сходства, так и отличия. В глобальном исследовании CRYSTAL большую часть (64,9%) пациентов, как и в российской популяции, составляли мужчины. Медиана возраста, в котором был установлен диагноз псориаза пациентам глобального исследования CRYSTAL, составила 32,9 года, медиана длительности заболевания — 11,8 года, при этом практически половина из них (46,5%) имела сопутствующие заболевания. В обеих популяциях пациентов основную массу

составляли городские жители трудоспособного возраста, более 2/3 состояли в браке. В общей популяции исследования CRYSTAL было больше текущих курильщиков (22,8%) по сравнению с российской популяцией (9%). Частота встречаемости в анамнезе псориатического артрита в общей популяции исследования CRYSTAL и у российских пациентов была сопоставима и составляла около 30,0%.

У подавляющего большинства пациентов из России и стран Европы текущая системная терапия псориаза включала монотерапию ГИБП, медиана продолжительности которой у российских пациентов (14,3 месяца) была практически вдвое меньше, чем в общей популяции исследования (27,7 месяца). Российским пациентам чаще всего назначали ингибиторы IL-17 (55,0%), реже — ингибиторы IL-23 (17,0%), ингибиторы ФНО (17,0%) и ингибиторы IL-12/23 (7,0%). В общей популяции исследования, напротив, ингибиторы ФНО (48,6%) назначали пациентам чаще, чем ингибиторы IL-17 (24,2%), ингибиторы IL-12/23 (12,9%) и ингибиторы IL-23 (2,8%).

Было выявлено, что после системной терапии продолжительностью 1,2 года (медиана), преимущественно состоявшей из монотерапии ГИБП (у 96,0% пациентов), более половины (55,0%) российских участников с первоначальным псориазом средней и тяжелой степени имели абсолютный балл PASI > 1, а у 40,0% и 28,0% пациентов абсолютные значения PASI составляли соответственно > 3 и ≤ 5. У пациентов из России, а также в общей популяции исследования CRYSTAL средний показатель абсолютного балла PASI на фоне монотерапии ГИБП оказался примерно в 2 раза ниже, чем при монотерапии другими системными препаратами.

В целом полученные в исследовании данные свидетельствуют о лучшей эффективности системной терапии биологическими препаратами по сравнению с другими системными препаратами, что соответствует предыдущим наблюдениям [27]. Однако более достоверные выводы можно сделать на более крупной выборке пациентов (в российской популяции в подгруппе традиционной системной терапии было 3 пациента).

Влияние псориаза на качество жизни, о котором свидетельствовали баллы DLQI > 1 и > 5, констатировано соответственно у 38 (38,0%) и 13 (13,0%) пациентов.

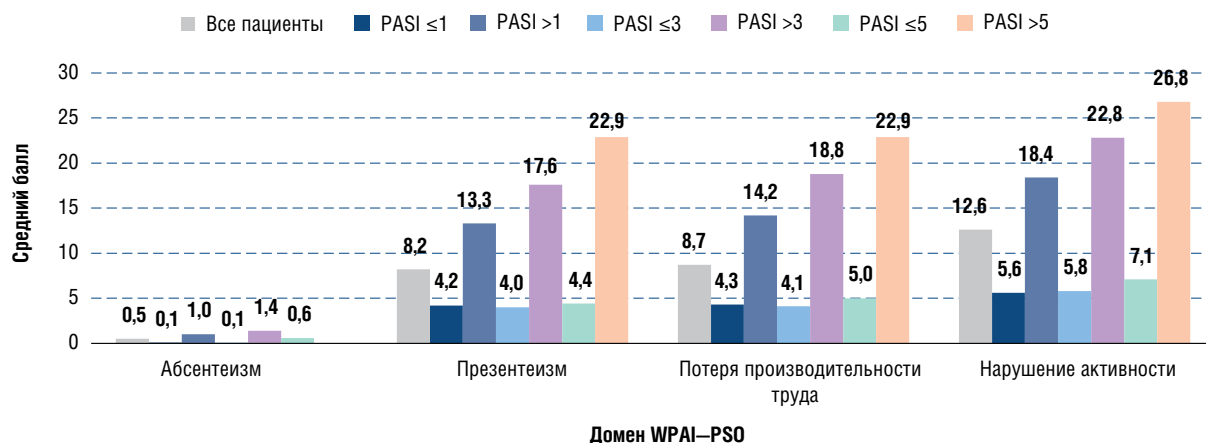


Рис. 3. Оценки домена WPAI-PSO по абсолютным баллам PASI на визите исследования (популяция полного анализа)
Fig. 3. WPAI-PSO domain scores based on absolute PASI scores at the study visit (full analysis set)

Таблица 4. Оценки домена WPAI–PSO по абсолютным баллам PASI на визите исследования (популяция полного анализа)
Table 4. WPAI–PSO domain scores based on absolute PASI scores at the study visit (full analysis set)

Показатель	n	Среднее	СО	Медиана	МКР	Мин–Макс	p-value
Общая популяция (любая терапия, монотерапия или комбинация) (N = 100; N _{работ} = 68)							
Абсентеизм	68	0,5	3,5	0,0	0,0–0,0	0,0–28,6	< 0,001
Презентеизм	68	8,2	16,1	0,0	0,0–10,0	0,0–80,0	< 0,001
Потеря производительности труда	68	8,7	16,5	0,0	0,0–10,0	0,0–80,0	< 0,001
Нарушение активности	100	12,6	20,3	0,0	0,0–20,0	0,0–100,0	< 0,001
Субпопуляция с PASI ≤ 1 на визите исследования (N = 45; N _{работ} = 38)							
Абсентеизм	38	0,1	0,8	0,0	0,0–0,0	0,0–5,0	< 0,001
Презентеизм	38	4,2	14,5	0,0	0,0–0,0	0,0–80,0	< 0,001
Потеря производительности труда	38	4,3	14,5	0,0	0,0–0,0	0,0–80,0	< 0,001
Нарушение активности	45	5,6	19,6	0,0	0,0–0,0	0,0–100,0	< 0,001
Субпопуляция с PASI > 1 на визите исследования (N = 55; N _{работ} = 30)							
Абсентеизм	30	1,0	5,2	0,0	0,0–0,0	0,0–28,6	< 0,001
Презентеизм	30	13,3	16,9	10,0	0,0–20,0	0,0–70,0	< 0,001
Потеря производительности труда	30	14,2	17,4	10,0	0,0–20,0	0,0–70,0	< 0,001
Нарушение активности	55	18,4	19,1	20,0	0,0–30,0	0,0–70,0	< 0,001
Субпопуляция с PASI ≤ 3 на визите исследования (N = 60; N _{работ} = 47)							
Абсентеизм	47	0,1	0,7	0,0	0,0–0,0	0,0–5,0	< 0,001
Презентеизм	47	4,0	13,3	0,0	0,0–0,0	0,0–80,0	< 0,001
Потеря производительности труда	47	4,1	13,4	0,0	0,0–0,0	0,0–80,0	< 0,001
Нарушение активности	60	5,8	17,6	0,0	0,0–0,0	0,0–100,0	< 0,001
Субпопуляция с PASI > 3 на визите исследования (N = 40; N _{работ} = 21)							
Абсентеизм	21	1,4	6,2	0,0	0,0–0,0	0,0–28,6	< 0,001
Презентеизм	21	17,6	18,1	20,0	0,0–20,0	0,0–70,0	0,002
Потеря производительности труда	21	18,8	18,5	20,0	0,0–20,0	0,0–70,0	0,007
Нарушение активности	40	22,8	20,0	20,0	5,0–30,0	0,0–70,0	< 0,001
Субпопуляция с PASI ≤ 5 на визите исследования (N = 72; N _{работ} = 54)							
Абсентеизм	54	0,6	3,9	0,0	0,0–0,0	0,0–28,6	< 0,001
Презентеизм	54	4,4	12,7	0,0	0,0–0,0	0,0–80,0	< 0,001
Потеря производительности труда	54	5,0	13,4	0,0	0,0–0,0	0,0–80,0	< 0,001
Нарушение активности	72	7,1	18,1	0,0	0,0–5,0	0,0–100,0	< 0,001
Субпопуляция с PASI > 5 на визите исследования (N = 28; N _{работ} = 14)							
Абсентеизм	14	0,0	0,0	0,0	0,0–0,0	0,0–0,0	NA
Презентеизм	14	22,9	19,8	20,0	10,0–30,0	0,0–70,0	0,052
Потеря производительности труда	14	22,9	19,8	20,0	10,0–30,0	0,0–70,0	0,052
Нарушение активности	28	26,8	18,9	25,0	15,0–35,0	0,0–70,0	0,082

Примечание. Для доменов «Абсентеизм», «Презентеизм» и «Потеря производительности труда» количество пропусков рассчитано на основе подмножества «Работающие в настоящее время». n — количество пациентов с доступными данными для каждой категории и домена; СО — стандартное отклонение; МКР — межквартильный размах; Мин — минимум; Макс — максимум; N — общее количество пациентов; N_{работ} — пациенты, работающие на момент визита исследования; NA — не применимо.

Notes. For the «Absenteeism», «Presenteeism», and «Loss of productivity» domains, the number of absences was calculated based on the «Currently working» subset. n — number of patients with available data per category and domain; SO — standard deviation; МКР — interquartile range; Мин — minimum; Макс — maximum; N — total number of patients; N_{работ} — patients who were working at the time of the study visit; NA — not applicable.

Наибольшее негативное влияние заболевания на качество жизни было отмечено у пациентов, получавших традиционные системные препараты, по сравнению с пациентами, получавшими биологическую терапию. Однако даже среди последних о влиянии псориаза на качество жизни сообщили 36,4% пациентов. В исследуемой популяции пациентов, получающих лечение в течение не менее 24 недель, было подтверждено сохраняющееся отрицательное влияние заболевания на качество жизни. В другом исследовании, проведенном в России, также было показано, что псориаз оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов (со средним значением индекса DLQI, равным 7,1) и их работоспособность (снижение на 33,2%), которое нарастало по мере увеличения тяжести заболевания [28].

В проведенном исследовании показатели опросника нарушения производительности труда и повседневной активности (WPAI-PSO) были низкими в общей популяции за счет пациентов, применявших системную биологическую терапию, для которых установлено положительное воздействие на производительность труда [29–31]. Более выраженное негативное воздействие заболевания отмечалось при более высоких значениях показателя PASI и соответствующем увеличении тяжести псориаза. Удовлетворенность пациентов текущей системной терапией была высокой во всех группах. Схожие результаты были отмечены и в общей популяции исследования CRYSTAL.

Данное исследование имеет ряд ограничений, к которым относятся небольшой размер выборки, описательный характер статистических анализов, ретроспек-

тивный дизайн исследования, основанный на методе поперечных срезов. Поперечный дизайн исследования не позволил изучить динамику исходов, сообщаемых пациентами, с течением времени относительно изменения тяжести заболевания. Поскольку в подходах к лечению преобладала биологическая терапия, влияние псориаза на качество жизни и восприятие пациентом достижения терапевтической цели следует рассматривать в более широком временном диапазоне, учитывая такие важные особенности ГИБП, как явление иммуногенности и выживаемость терапии. Кроме того, исследование проводилось в период пандемии COVID-19; таким образом, исходы, сообщаемые пациентами, и воспринимаемое качество жизни могли быть искажены, что затрудняет прямые сравнения с другими исследованиями.

Заключение

У значительной части российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (из которых 96,0% получали системную монотерапию ГИБП) после не менее 24 недель непрерывной терапии наблюдались низкие абсолютные значения PASI, свидетельствующие об эффективности проводимого лечения, и хорошая удовлетворенность терапией. Тем не менее только у 21,0% пациентов был отмечен регресс псориазных высыпаний, а более одной трети сообщали о влиянии заболевания на качество жизни, что все еще указывает на необходимость улучшения стратегий лечения в России для оптимизации исходов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. ■

Литература/References

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339
2. Feldman SR, Burudpakdee C, Gala S, Nanavaty M, Mallya UG. The economic burden of psoriasis: a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(5):685–705. doi: 10.1586/14737167.2014.933671
3. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH. Economic and comorbidity burden among patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(10):874–888. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.10.874
4. Hawro T, Zalewska A, Hawro M, Kaszuba A, Królikowska M, Maurer M. Impact of psoriasis severity on family income and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):438–443. doi: 10.1111/jdv.12572
5. Global Burden of Disease 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
6. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D, et al. The global, regional, and national burden of psoriasis: results and insights from the Global Burden of Disease 2019 study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:743180(1–12). doi: 10.3389/fmed.2021.743180
7. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2016–2022 гг. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2023;99(4):18–40.
- [Kubanov AA, Bogdanova EV. Resources and performance rates of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in the Russian Federation in 2016–2022. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2023;99(4):18–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25208/vdv12385>
8. World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> (accessed: 30.12.2022).
9. Armstrong A, Bohannon B, Mburu S, Alarcon I, Kasperek T, Toumi J, et al. Impact of psoriatic disease on quality of life: interim results of a global survey. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(4):1055–1064. doi: 10.1007/s13555-022-00695-0
10. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1180–1185. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5264
11. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):871–881. e1–30. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.018
12. Duffin KC, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, et al. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):672–680. doi: 10.1111/bjd.12745
13. Gerdes S, Körber A, Biermann M, Karnthaler C, Reinhardt M. Absolute and relative Psoriasis Area and Severity Index (PASI) treatment

goals and their association with health-related quality of life. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(5):470–475. doi: 10.1080/09546634.2020.1746734

14. Seidl U, Pinter A, Wilsman-Theis D, Poortinga S, Morrison K, Mrowietz U, et al. Absolute Psoriasis Area and Severity Index as a valuable marker to determine initial treatment response in psoriasis patients treated with guselkumab in routine clinical care. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):e15193. doi: 10.1111/dth.15193

15. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(4):334–346. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794

16. Mahil SK, Wilson N, Dand N, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1158–1166. doi: 10.1111/bjd.18333

17. Псориаз: Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. 2023 [Psoriasis. Clinical practice guidelines of Russian society of dermatovenereologists and cosmetologists. 2023. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/234_2 (accessed: 22.02.2023).

18. Бакулев А.Л., Фитилева Т.В., Новодережкина Е.А., Гиллоту И., Тян Х., Ховз Т., и др. Псориаз: клиничко-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(3):67–76. [Bakulev AL, Fitileva TV, Novoderezhkina EA, Gilloteau I, Tian H, Howe T, et al. Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy issues. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018;94(3):67–76. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-3-67-76

19. Colombo D, Bianchi L, Fabbrocini G, Corrao S, Offidani A, Stingeni L, et al. Real-world evidence of biologic treatments in moderate-severe psoriasis in Italy: Results of the CANOVA (EffeCtiveness of biologic treAtmeNts for plaque psOrias in Italy: An obserVAtional longitudinal study of real-life clinical practice) study. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):e15166. doi: 10.1111/dth.15166

20. Kerdel F, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatol Ther.* 2015;28(6):390–403. doi: 10.1111/dth.12267

21. Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Switch to biological agent in psoriasis significantly improved clinical and patient-reported outcomes in real-world practice. *Dermatology.* 2012;225(4):326–332. doi: 10.1159/000345715

22. Raam L, Hartmane I, Valiukevičienė S, Karamova AE, Telegdy E, Botev I, et al. Disease severity, treatment patterns, and quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis routinely managed with

systemic treatment: results of the CRYSTAL observational study in Central and Eastern European countries. *Front Immunol.* 2024;15:1410540. doi: 10.3389/fimmu.2024.1410540

23. Armstrong AW, Parsi K, Schupp CW, Mease PJ, Duffin KC. Standardizing training for psoriasis measures: effectiveness of an online training video on Psoriasis Area and Severity Index assessment by physician and patient raters. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):577–582. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1083

24. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) — a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

25. Reilly Associates. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) Scoring. URL: http://www.reillyassociates.net/wpai_scoring.html (accessed: 30.12.2022).

26. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022;98(2):33–41. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2022;98(2):33–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1268>

27. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub5

28. Kubanov AA, Bakulev AL, Fitileva TV, Novoderezhkina E, Gilloteau I, Tian H, et al. Disease Burden and Treatment Patterns of Psoriasis in Russia: A Real-World Patient and Dermatologist Survey. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018;8(4):581–592. doi: 10.1007/s13555-018-0262-1

29. Armstrong AW, Lynde CW, McBride SR, Stähle M, Edson-Heredia E, Zhu B, et al. Effect of ixekizumab treatment on work productivity for patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: analysis of results from 3 randomized phase 3 clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2016;152(6):661–669. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0269

30. Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J, Xie J, Tsaneva M, Gupta SR, et al. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):e67–76. doi: 10.1016/j.jaad.2010.10.020

31. Vender R, Lynde C, Ho V, Chau D, Poulin-Costello M. Work productivity and healthcare resource utilization outcomes for patients on etanercept for moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a 1-year, multicentre, open-label, single-arm study in a clinical setting. *Appl Health Econ Health Policy.* 2012;10(5):343–353. doi: 10.1007/BF03261868

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи — М.М. Кохан, Н.С. Руднева; концепция и дизайн исследования, общее руководство — Т. Альбукерке; концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста статьи — В.Ю. Прилуцкая, О.В. Магдых; редактирование текста статьи — А.А. Хотко. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article and have read and approved the final version prior to publication. Research concept and design, editing of the text of the article — Muza M. Kohan, Natalia S. Rudneva; research concept and design, general guidance — Teotonio Albuquerque; research concept and design, writing and editing of the text of the article — Victoria Yu. Prilutskaya, Olesya V. Magdych; editing of the text of the article — Alkes A. Khotko. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Выражение признательности: авторы выражают благодарность Афине Георгилис и Георгиосу Катсаникосу из Qualitis Ltd (Афины, Греция) за помощь в проведении статистического анализа, который проводился при финансовой поддержке «ЭббВи». Авторы выражают благодарность команде CRO Smooth Drug Development Medical writing за вклад в подготовку данной публикации.

Acknowledgements: the authors would like to thank Athena Georgilis and Georgios Katsanikos from Qualitis Ltd (Athens, Greece) for their assistance in conducting the statistical analysis which was funded by AbbVie. The authors would like to thank the CRO Smooth Drug Development Medical writing team for their contribution to this publication.

Информация об авторах

***Прилуцкая Виктория Юрьевна** — медицинский советник компании ООО «ЭббВи»; адрес: Россия, 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3319-182X>; eLibrary SPIN: 4309-7757; e-mail: viktoria.prilutskaya@abbvie.com

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

Руднева Наталья Сергеевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>; eLibrary SPIN: 1758-2990; e-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru

Альбукерке Теотонио — сотрудник компании ООО «ЭббВи»; e-mail: teotonio.albuquerque@abbvie.com

Магдыч Олеся Владимировна — менеджер клинических проектов компании ООО «ЭббВи»; e-mail: olesya.magdych@abbvie.com

Хотко Алес Асланчериевич — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>; eLibrary SPIN: 6929-3790; e-mail: alkes@inbox.ru

Information about the authors

***Victoria Yu. Prilutskaya** — Medical Advisor of AbbVie LLC; address: 7 Lesnaya street, 125196 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3319-182X>; eLibrary SPIN: 4309-7757; e-mail: viktoria.prilutskaya@abbvie.com

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

Natalia S. Rudneva — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>; eLibrary SPIN: 1758-2990; e-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru

Teotonio Albuquerque — Employee of AbbVie LLC; e-mail: teotonio.albuquerque@abbvie.com

Olesya V. Magdych — Clinical Project Manager of AbbVie LLC; e-mail: olesya.magdych@abbvie.com

Alkes A. Khotko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>; eLibrary SPIN: 6929-3790; e-mail: alkes@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 04.03.2025

Принята к публикации: 06.08.2025

Опубликована онлайн: 19.08.2025

Submitted: 04.03.2025

Accepted: 06.08.2025

Published online: 19.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16901>

EDN: sscihd

Дерматоскопия: от обучения к использованию в практике

© Мартынов А.А.^{1,2}, Сысоева Т.А.², Соколова А.В.², Кубанов А.А.¹, Власова А.В.^{3*}, Рахматулина М.Р.¹, Тё В.Л.²¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Обоснование. Дерматоскопия стала типичной практикой при оказании помощи по дерматовенерологии, косметологии и при онкологических заболеваниях. Однако сохраняется низкая оснащенность дерматоскопами медицинских организаций. При этом уровень знаний и навыков врачей по вопросам дерматоскопии, качество соответствующих образовательных программ ранее не анализировались.

Цель исследования. Провести анализ реализуемых программ повышения квалификации по вопросам дерматоскопии и оценку степени внедрения дерматоскопии в деятельность медицинских организаций.

Методы. Проанализированы доступные к освоению программы повышения квалификации и проведено анонимное анкетирование 402 врачей с помощью специально разработанного социологического опросника.

Результаты. Несмотря на разнообразие вариантов и форм обучения, качество обучения остается низким, особенно для заочных образовательных программ. Обучение по вопросам дерматоскопии и дерматоонкологии проходили соответственно 66,7 и 45,5% респондентов. При этом около 20% специалистов освоили программы объемом менее 6 ч. Почти 75% респондентов отметили недостаточность знаний для полноценной работы с дерматоскопом (в большинстве случаев это касается диагностики злокачественных новообразований). Почти половина респондентов проводит фотофиксацию при дерматоскопии, однако в большинстве организаций не предусмотрены перенос и хранение изображений.

Заключение. Целесообразно создание методического центра по вопросам дерматоскопии на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии РМАНПО. Требуется разработка и внедрение типовой примерной программы по вопросам дерматоскопии в объеме не менее 36 ч. Необходима разработка унифицированного протокола дерматоскопического заключения — как первичного дерматоскопического заключения, так и протокола динамического контроля. Отдельного анализа требует используемая терминология по дерматоскопии на русском языке.

Ключевые слова: дерматоскопия; дерматоскоп; терминология; диагностика; дерматовенерология; обучение врачей

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

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

Для цитирования: Мартынов А.А., Сысоева Т.А., Соколова А.В., Кубанов А.А., Власова А.В., Рахматулина М.Р., Тё В.Л. Дерматоскопия: от обучения к использованию в практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(4):55–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16901> EDN: sscihd



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16901>

EDN: sscihd

Dermatoscopy: from training to practical use

© Andrey A. Martynov^{1,2}, Tatyana A. Sysoeva², Anna V. Sokolova², Alexey A. Kubanov¹, Anna V. Vlasova^{3*}, Margarita R. Rakhmatulina¹, Viktoriia L. Te²

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Background. Dermatoscopy has become a typical practice in providing assistance in dermatovenereology, cosmetology and oncological diseases. However, the low level of equipment of medical organizations with dermatoscopes remains. At the same time, the level of knowledge and skills of doctors in matters of dermatoscopy, the quality of relevant educational programs have not been analyzed before.

Aims. Conduct an analysis of the ongoing advanced training programs on dermatoscopy and assess the degree of implementation of dermatoscopy in the activities of medical organizations.

Methods. The available advanced training programs were analyzed and an anonymous survey of 402 doctors was conducted using a specially developed sociological questionnaire.

Results. Despite the variety of options and forms of training, the quality of training remains low, especially for correspondence educational programs. 66.7% and 45.5% of respondents, respectively, received training in dermatoscopy and dermato-oncology. At the same time, about 20% of specialists mastered programs of less than 6 hours. Almost 75% of respondents noted insufficient knowledge for full-fledged work with a dermatoscope (in most cases, this concerns the diagnosis of malignant neoplasms). Almost half of the respondents perform photo fixation during dermatoscopy, but most organizations do not provide for the transfer and storage of images.

Conclusion. It is advisable to create a methodological center on dermatoscopy issues based on the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education. It is necessary to develop and implement a standard sample program on dermatoscopy issues in the amount of at least 36 hours. It is necessary to develop a unified protocol for a dermatoscopy report, both a primary dermatoscopy report and a dynamic control protocol. The terminology used in dermatoscopy in Russian requires separate analysis.

Keywords: dermatoscopy; dermatoscope; terminology; diagnostics; dermatovenereology; medical education

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

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

For citation: Martynov AA, Sysoeva TA, Sokolova AV, Kubanov AA, Vlasova AV, Rakhmatulina MR, Te VL. Dermatoscopy: from training to practical use. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(4):55–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16901> EDN: sscihd



Обоснование

В настоящее время дерматоскопия (эпилюминисцентная микроскопия) как метод исследования для диагностики новообразований и заболеваний кожи включена Минздравом России в порядки оказания медицинской помощи по профилям «дерматовенерология», «косметология», а также при оказании медицинской помощи при онкологических заболеваниях [1, 2]. Оснащение кабинетов врача-дерматовенеролога и врача-косметолога медицинскими изделиями для проведения дерматоскопии является одним из обязательных лицензионных требований [3]. Проведение осмотра пораженных кожных покровов пациента с помощью дерматоскопа включено в профессиональный стандарт врача-дерматовенеролога [3]. Использование дерматоскопии предусмотрено в шести клинических рекомендациях, одобренных Научно-экспертным советом Минздрава России по клиническим рекомендациям [4–8].

В то же время в рутинной медицинской практике оказание медицинской помощи в больших городах и отдаленных населенных пунктах значительно отличается по оснащению кабинетов, качеству получаемых изображений, проведению фотодокументации, подходам к проведению осмотра пациентов и порядку профилактического наблюдения за пациентами. Так, согласно недавно опубликованным данным, в 31 (48,4%) медицинской организации на территории Российской Федерации число дерматоскопов меньше, чем число дерматовенерологических кабинетов. Оснащенность дерматоскопами круглосуточных и дневных стационаров остается на крайне низком уровне — соответственно 5,2 и 17,1% [9].

Обучение основам дерматоскопии включено в программы ординатуры, а также реализуется образовательными центрами в рамках программ переподготовки и повышения квалификации упомянутых специалистов. Одновременно образовательными центрами реализуются отдельные программы по вопросам дерматоскопии для специалистов с высшим медицинским образованием различных специальностей (в частности, врачей-дерматовенерологов, врачей-косметологов, врачей-онкологов, врачей акушеров-гинекологов и др.).

В то же время сохраняются сложности подготовки специалистов с высшим медицинским образованием по дерматоскопии, обусловленные не только качеством образовательных программ, но и различными подходами к проведению дерматоскопии, а также к описанию полученных результатов.

Кроме того, до настоящего момента еще не внедрены единые терминологические подходы по данному направлению работы, а также единые протоколы проведения таких исследований.

Учитывая изложенное, изучение мнения специалистов с высшим медицинским образованием, использующих дерматоскопию в своей практике (прежде всего врачей-дерматовенерологов, врачей-косметологов и врачей-онкологов), с помощью специально разработанного вопросника является актуальным.

Цель исследования — провести анализ реализуемых в настоящее время программ повышения квалификации по вопросам дерматоскопии, а также по дерматоонкологии. Оценить степень внедрения дерматоскопии в деятельность профильных медицинских организаций,

а также используемые протоколы проведения дерматоскопии при оказании медицинской помощи больным с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, при новообразованиях кожи, а также при косметических недостатках кожи.

Методы

Дизайн исследования

Анонимный социологический количественный онлайн-опрос медицинских специалистов с высшим медицинским образованием. Анализ размещенных на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования образовательных программ по вопросам дерматоскопии для специалистов с высшим медицинским образованием.

Описание исследования

Для оценки реализуемых в настоящее время программ повышения квалификации по вопросам дерматоскопии, дерматоонкологии, а также возможных вариантов повышения квалификации по обозначенным вопросам были проанализированы размещенные на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМФО; <https://nmfo-vo.edu.rosminzdrav.ru>) программы повышения квалификации, период реализации которых соответствовал временному промежутку с 1 января по 31 марта 2025 г. включительно.

Основная специальность, по которой осуществлялся поиск программ, была дерматовенерология, а ключевыми словами — «дерматоонкология» (30 программ), «дерматоскопия» (52 программы), «онкодерматология» (7 программ), «новообразования кожи» (65 программ).

Одновременно для целей настоящего исследования был разработан специальный вопросник, включавший 52 вопроса. Структурированный социологический опросник был апробирован на малой группе врачей-дерматовенерологов и продемонстрировал удовлетворительные характеристики по валидности, надежности и чувствительности. Каждый респондент давал информированное согласие на участие в опросе. Интервьюирование осуществлялось в смешанном формате — как с помощью бумажного носителя, так и посредством заполнения онлайн-анкеты.

Всего было проведено анонимное анкетирование 402 медицинских специалистов с высшим медицинским образованием.

Данные были анонимизированы в момент сбора информации, регистрация каких-либо элементов персонализации респондентов настоящим исследованием не проводилась. Совокупность анонимизированных данных хранится на одном персональном компьютере, находящемся в распоряжении ответственного исполнителя; передача данных не предусмотрена.

Этическая экспертиза

Проведение научно-исследовательской работы по теме «Дерматоскопия в практике врачей-специалистов» было одобрено на заседании Независимого этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 2 от 17 февраля 2025 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды

для статистических вычислений R 4.4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, среднего ($\pm$ стандартное отклонение), медианы (1-й; 3-й квартили), минимального и максимального значений для количественных переменных. Для анализа ассоциации между количественными переменными использовались тесты χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом числе наблюдений в таблице сопряженности менее 5). При проведении множественных попарных сравнений *post hoc* для контроля инфляции частоты ошибок I рода применялась процедура Холма. Для оценки монотонных изменений частот использовался тест Кокрана–Армитиджа.

Результаты

Проведенный анализ образовательных программ показал наличие очных, в том числе бюджетных, очно-заочных и заочных образовательных программ. Очные программы реализуются преимущественно государственными медицинскими и образовательными организациями (ГБУЗ, ФГБУ, ФГОУ ВО и др.), заочные — в основном частными организациями (ООО, ЧОУ, АНО). Длительность обучения составляла от 18 до 144 ч, однако в 67,5% случаев продолжительность программы составляла 36 ч. Стоимость образовательных внебюджетных программ варьировала от 900 до 54 тыс. руб. и не зависела от продолжительности обучения.

Контингент обучающихся, включенных в образовательные программы, составляли всегда врачи-дерматовенерологи. В отдельных программах, в рамках которых также затрагивались вопросы дерматоонкологии, контингент слушателей значимо расширился, в том числе за счет врачей следующих специальностей: акушерство и гинекология, анестезиология-реаниматология, бактериология, вирусология, гериатрия, детская онкология, детская урология-андрология, детская хирургия, инфекционные болезни, клиническая лабораторная диагностика, косметология, медико-социальная экспертиза, неврология, нейрохирургия, общая врачебная практика (семейная медицина), организация здравоохранения и общественное здоровье, оториноларингология, офтальмология, патологическая анатомия, педиатрия, педиатрия (после специалитета), пластическая хирургия, психиатрия, психотерапия, радиология, радиотерапия, рентгенология, стоматология детская, стоматология общей практики, стоматология общей практики (после специалитета), стоматология хирургическая, терапия, трансфузиология, ультразвуковая диагностика, урология, физиотерапия, функциональная диагностика, хирургия, челюстно-лицевая хирургия, эндоскопия, эпидемиология.

Прохождение ряда программ повышения квалификации (в частности: «Дерматоскопия online», «Дерматоскопия», «Диагностика и лечение новообразований кожи») возможно после специалитета (лечебное дело и педиатрия), что позволяет привлечь к обучению врачей-ординаторов (при предоставлении документа о первичной аккредитации).

По результатам анализа также было установлено, что, несмотря на разнообразие вариантов обучения по количеству часов, форме и контингенту слушателей, качество обучения остается низким, особенно для заочных образовательных программ, содержание кото-

рых формально может не соответствовать заявленному описанию на портале НМФО.

В общем контингенте респондентов (402 врача) врачи-дерматовенерологи составили 356 (88,6%) человек, из них: 87,6% — женщины; 85,8% работают в организациях государственной системы здравоохранения; 90% не имели научной степени, работают в специальности в среднем 16,5 года.

Оказание медицинской помощи в организациях, в которых работали респонденты, осуществлялось по профилю «дерматовенерология» в 95% случаев, а по профилю «косметология» — в 60,4%.

В пределах Москвы и Московской области было опрошено 12,7% респондентов, из других регионов страны — 87,3%.

Респонденты также имели право оказывать медицинскую помощь по следующим специальностям: косметология — 10,4%; общественное здоровье и здравоохранение — 8,7%; терапия — 8%; онкология — 4%.

Установлено, что по программам повышения квалификации по дерматоскопии и по циклам по дерматоонкологии обучение проходили соответственно 66,7 и 45,5% респондентов. Наиболее часто (в 42,3% случаев) обучение осуществлялось на базе образовательного центра (кафедры) при государственной организации, также онлайн: в 29,1% случаев — российскими специалистами, в 1,7% — иностранными.

Реальная длительность цикла повышения квалификации составила до 36 ч у 21,6% врачей, до 72 ч — у 18,7%, при этом менее 6 ч потратили на обучение 19,2% респондентов (табл. 1, 2).

Обсуждение

Большинство специалистов — 295 (73,4%) — считают знания, полученные во время обучения, недостаточными для полноценной работы с дерматоскопом.

Доля респондентов, оценивших полученные знания по дерматоскопии как достаточные, была статистически значимо выше среди проходивших курс очно или очно с применением дистанционных образовательных технологий по сравнению с теми, кто проходил курс онлайн (соответственно $p = 0,04$ и $p = 0,185$) (см. табл. 1, 2).

Была выявлена монотонная тенденция к увеличению доли респондентов, оценивших полученные знания по дерматоскопии как достаточные, при увеличении длительности обучения ($p < 0,001$).

При анализе вариантов обучения 84,6% специалистов отметили, что им необходимо обучение как на «базовом», так и «продвинутом» курсах, при этом в 56,7% случаев респонденты сочли необходимым проведение повышения квалификации по вопросам дерматоскопии один раз в три года, 30,3% — каждые пять лет.

Повышение квалификации по дерматоскопии статистически значимо чаще проходили респонденты, выполняющие при оказании медицинской помощи роль врача-дерматовенеролога ($p < 0,001$), врача-косметолога ($p < 0,001$), выполнение роли врача-онколога было ассоциировано с меньшей частотой прохождения курсов повышения квалификации по дерматоскопии ($p < 0,001$) (табл. 3).

Согласно полученным результатам, у 46,5% респондентов имеется необходимость в дополнительном изучении диагностики злокачественных новообразований кожи; у 17,9% — диагностики заболеваний кожи;

Таблица 1. Способ прохождения образовательных программ по дерматоскопии, n (%) (число оценивших знания как достаточные / общее число прошедших обучение конкретным способом)

Table 1. Method of completing educational programs on dermatoscopy, n (%) (the number of those who assessed knowledge as sufficient / the total number of those who completed training in a specific way)

Способ прохождения образовательной программы				p
Очно	Онлайн	Очно с применением дистанционных образовательных технологий	Теория — онлайн, практика — очно	
61/148 (41,2)	20/85 (23,5)	17/40 (42,5)	1/8 (12,5)	0,015

Таблица 2. Длительность образовательных программ по дерматоскопии, n (%) (число оценивших знания как достаточные / общее число прошедших обучение определенной длительности)

Table 2. Duration of completed educational programs in dermatoscopy, n (%) (the number of those who have assessed knowledge as sufficient / the total number of those who have completed training of a certain duration)

Длительность образовательной программы, ч						p
Менее 6	До 18	До 24	До 36	До 72	Более 72	
6/77 (7,8)	14/57 (24,6)	4/22 (18,2)	40/87 (46)	35/75 (46,7)	3/4 (75)	< 0,001

Таблица 3. Роль при оказании медицинской помощи, n (%) (число прошедших обучение по дерматоскопии / количество респондентов по определенной специальности)

Table 3. Role in providing medical care, n (%) (number of trained dermatoscopists / number of respondents in a particular specialty)

Роль при оказании медицинской помощи	Не выполняют	Выполняют	p
Врач-дерматовенеролог	19/46 (41,3)	260/356 (73,0)	< 0,001
Врач-косметолог	226/341 (66,3)	53/61 (86,9)	< 0,001
Административно-управленческий персонал	246/361 (68,1)	33/41 (80,5)	0,111
Преподаватель кафедры / образовательного центра	259/378 (68,5)	20/24 (83,3)	0,171
Врач-онколог	276/383 (72,1)	3/19 (15,8)	< 0,001
Врач-ординатор	268/383 (70,0)	11/19 (57,9)	0,309
Научный работник	273/394 (69,3)	6/8 (75,0)	> 0,999
Врач-хирург	276/398 (69,3)	3/4 (75,0)	> 0,999
Аспирант	277/400 (69,2)	2/2 (100,0)	> 0,999

у 9,7% — диагностики доброкачественных образований кожи (рис. 1).

Респонденты, у которых есть личный дерматоскоп, статистически значимо чаще отмечали, что могут использовать только личный дерматоскоп ($p < 0,001$), а также использовали его при первичной консультации для осмотра мелких образований кожи и новообразований независимо от характера жалоб пациента ($p = 0,001$) и как при первичных, так и при повторных консультациях ($p = 0,046$).

Одновременно респонденты данной группы статистически значимо чаще использовали дерматоскоп для осмотра ногтевого ложа и ногтевых пластинок ($p = 0,03$), для исследования в труднодоступных местах ($p = 0,01$) и исследования кожных покровов на интимных участках ($p < 0,001$) (табл. 4, рис. 2).

Отдельно были проанализированы особенности проведения фотофиксации дерматоскопических изображений. Установлено, что фотофиксацию при дерматоскопии проводят только 40,3% врачей-специалистов. При этом 64,7% респондентов отметили, что перенос изображения с фотоаппарата на персональный ком-

пьютер с электронной медицинской картой больного не предусмотрен, централизованное хранение изображений в медицинских организациях не предусмотрено и не проводится (рис. 3).

Также почти в 90% случаев (344 специалиста; 86,9%) респонденты отметили, что не предусмотрена возможность прикрепления изображений с дерматоскопа к электронной медицинской карте больного. Только в 7,6% случаев респонденты подтвердили, что выборочные изображения прикрепляются к электронной медицинской карте больного, соответствующие обязательные требования установлены в отношении 5,6% врачей.

Работа в частной медицинской организации была статистически значимо ассоциирована с увеличением частоты фотофиксации дерматоскопических изображений ($p = 0,003$), наличием возможности централизованного хранения таких изображений ($p = 0,048$), более высокой частотой прикрепления изображений с дерматоскопа к электронной медицинской карте ($p = 0,002$). При этом фиксировалось уменьшение частоты требования обязательного описания дерматоскопического

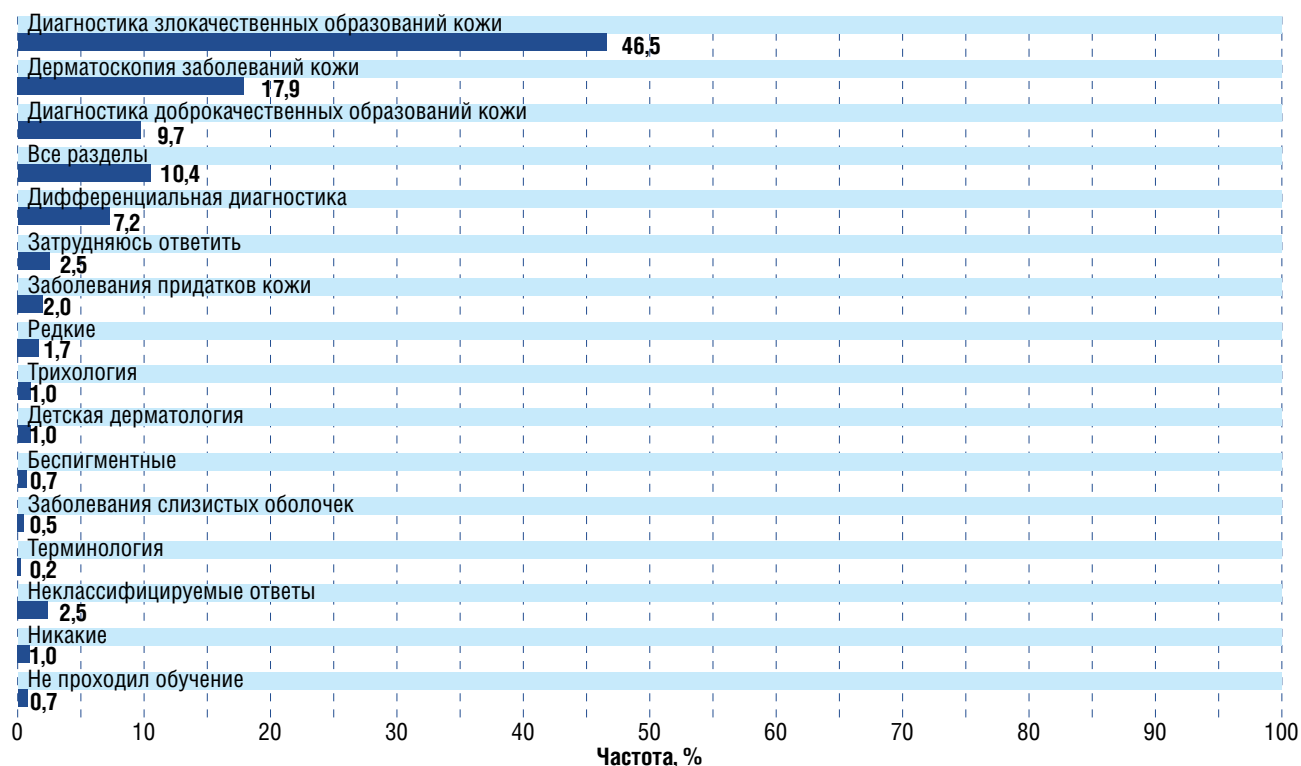


Рис. 1. Потребность в дополнительном обучении по конкретным разделам дерматоскопии
Fig. 1. Need for additional training in specific areas of dermatoscopy

статуса ($p = 0,01$). Также работающие в частных медицинских организациях респонденты чаще отмечали, что изображение фиксируется непосредственно с окуляра дерматоскопа ($p = 0,016$) (табл. 5).

В 47,8% случаев респонденты сообщили о наличии в их организации требования по обязательному описанию дерматоскопического статуса новообразования в медицинской карте больного и выписке

после консультации, в 52,2% — об отсутствии такого требования.

Важен тот факт, что, по мнению врачей-специалистов, возвращаются для динамического наблюдения за новообразованиями 81% пациентов, при этом 68,2% респондентов ответили, что всегда проводят сравнение дерматоскопической картины. При этом сложности при интерпретации описанной другим

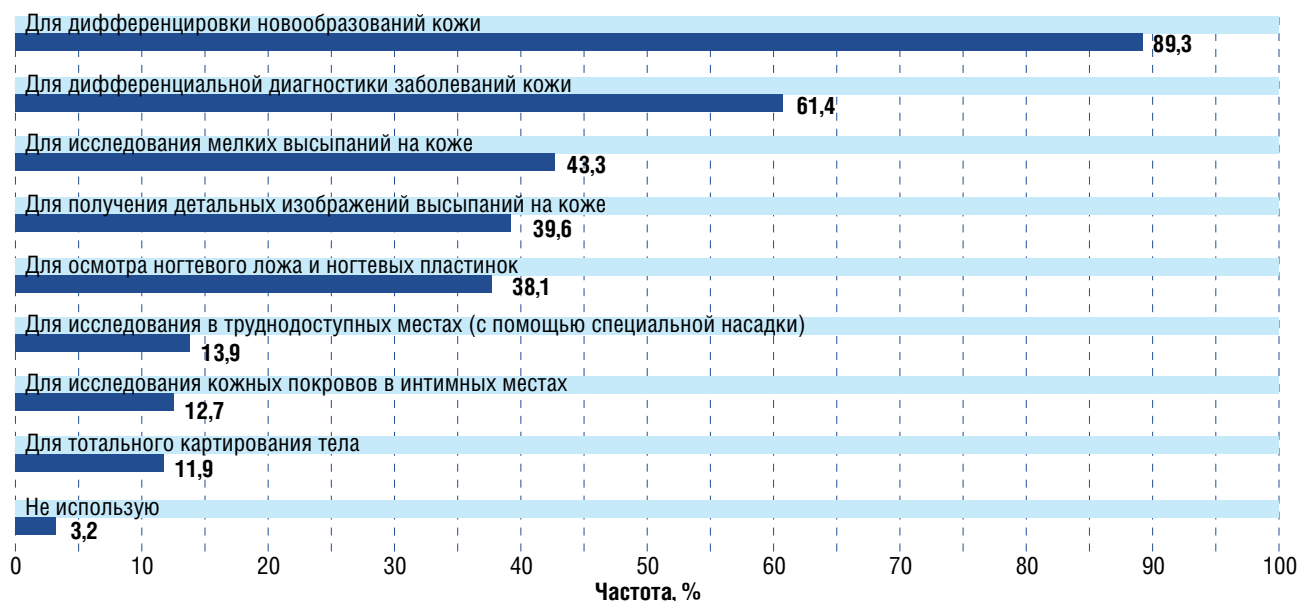


Рис. 2. Цели использования дерматоскопа
Fig. 2. Purposes of using a dermatoscope

Таблица 4. Цели и частота использования дерматоскопа, n (%) (число респондентов, использующих дерматоскоп для определенных целей / общее число респондентов, имеющих личный или предоставляемый работодателем дерматоскоп)
 Table 4. Purposes and frequency of use of a dermatoscope, n (%) (number of respondents using a dermatoscope for certain purposes / total number of respondents having a personal or employer-provided dermatoscope)

Характеристика	Личный дерматоскоп		p
	Нет	Есть	
С какой целью вами чаще используется дерматоскоп			
Дифференцировка новообразований кожи	264/300 (88,0)	95/102 (93,1)	0,147
Дифференциальная диагностика заболеваний кожи	180/300 (60,0)	67/102 (65,7)	0,308
Исследование мелких высыпаний на коже	129/300 (43,0)	45/102 (44,1)	0,844
Получение детальных изображений высыпаний на коже	114/300 (38,0)	45/102 (44,1)	0,275
Осмотр ногтевого ложа и ногтевых пластин	105/300 (35,0)	48/102 (47,1)	0,030
Исследование в труднодоступных местах (с помощью специальной насадки)	34/300 (11,3)	22/102 (21,6)	0,010
Исследования кожных покровов на интимных участках	28/300 (9,3)	23/102 (22,5)	< 0,001
Тотальное картирование тела	34/300 (11,3)	14/102 (13,7)	0,520
Частота использования дерматоскопа в ходе консультации			
Всегда при первичной консультации для осмотра мелких образований кожи и новообразований независимо от характера жалоб пациента	145/300 (48,3)	68/102 (66,7)	0,001
Только при наличии жалоб пациента на наличие новообразований	69/300 (23,0)	18/102 (17,6)	0,257
Как при первичных, так и повторных консультациях	119/300 (39,7)	52/102 (51,0)	0,046
Около половины пациентов первичного приема независимо от жалоб пациента осматриваются с дерматоскопом	60/300 (20,0)	23/102 (22,5)	0,583
Дерматоскоп имеется в наличии в кабинете врача, но используется редко	20/300 (6,7)	6/102 (5,9)	0,781
Дерматоскопов очень мало в организации, при необходимости использую	17/300 (5,7)	6/102 (5,9)	0,935
Могу использовать только личный дерматоскоп	1/300 (0,3)	17/102 (16,7)	<0,001

врачом дерматоскопической картины новообразования испытывают 58,5% врачей-специалистов (рис. 4), а сложности в описании дерматоскопической картины пациента — 80,8%.

С необходимостью знания специальной терминологии дерматоскопических признаков согласились 95% респондентов; при этом 374 (93,5%) человека отметили необходимость единой дерматоскопической терминологии на русском языке; 80,8% специалистов согласились с тем, что они испытывают сложности при описании дерматоскопической картины, а 89,1% — что важно углубленно изучать терминологические нюансы дерматоскопических признаков (рис. 5).

Заключение

Анализ действующих программ повышения квалификации по дерматоскопии на портале НМФО показал, что в настоящее время отсутствуют единые требования к дополнительной профессиональной подготовке по вопросам дерматоскопии.

Основы дерматоскопии включены в программы ординатуры при подготовке профильных специалистов. Однако полученных таким образом знаний, умений

и навыков оказывается недостаточно для практической деятельности, в связи с чем врачи-специалисты проходят дополнительное обучение по вопросам дерматоскопии. При этом даже после прохождения указанных образовательных программ 73,4% опрошенных сообщили о недостатке знаний, полученных во время обучения, для полноценной работы с дерматоскопом.

Таким образом, требуется рецензирование наполнения программ, размещенных на портале НМФО, в первую очередь с заочными формами обучения. Одновременно требуется создание примерной типовой программы продолжительностью не менее 36 ч по вопросам дерматоскопии и освещения вопросов новообразований кожи и подкожной клетчатки (очной или очной с дистанционными образовательными технологиями).

Фотофиксацию при дерматоскопии проводят меньше половины опрошенных врачей-специалистов, при этом 64,7% респондентов сообщают, что перенос изображения с фотоаппарата не предусмотрен и хранение фотоснимков не проводится.

Сложности при интерпретации описанной другим врачом дерматоскопической картины новообразования испытывают больше половины респондентов, а слож-

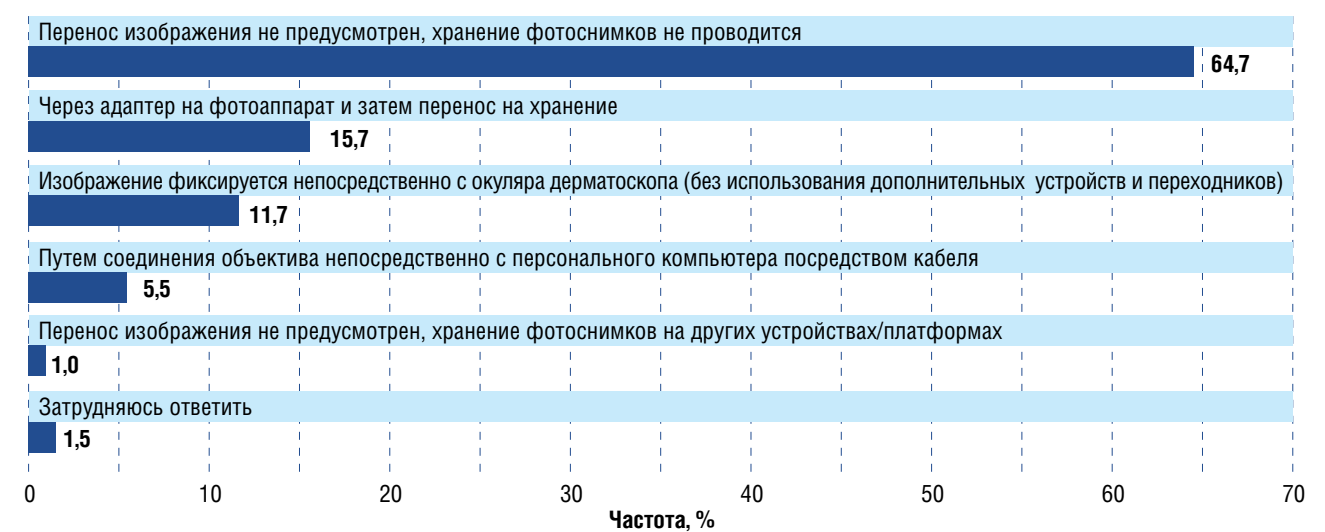


Рис. 3. Использование фотофиксации при проведении дерматоскопии
Fig. 3. Use of photofixation in dermatoscopy

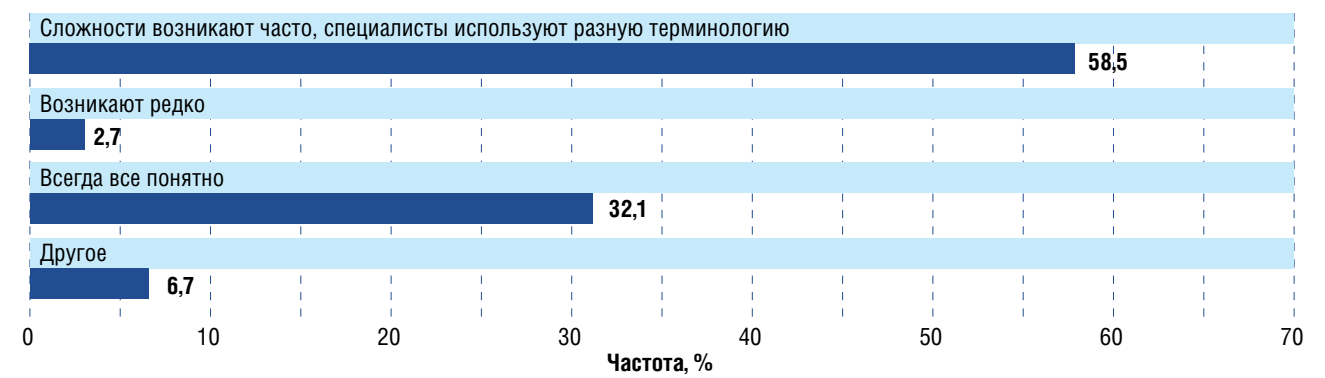


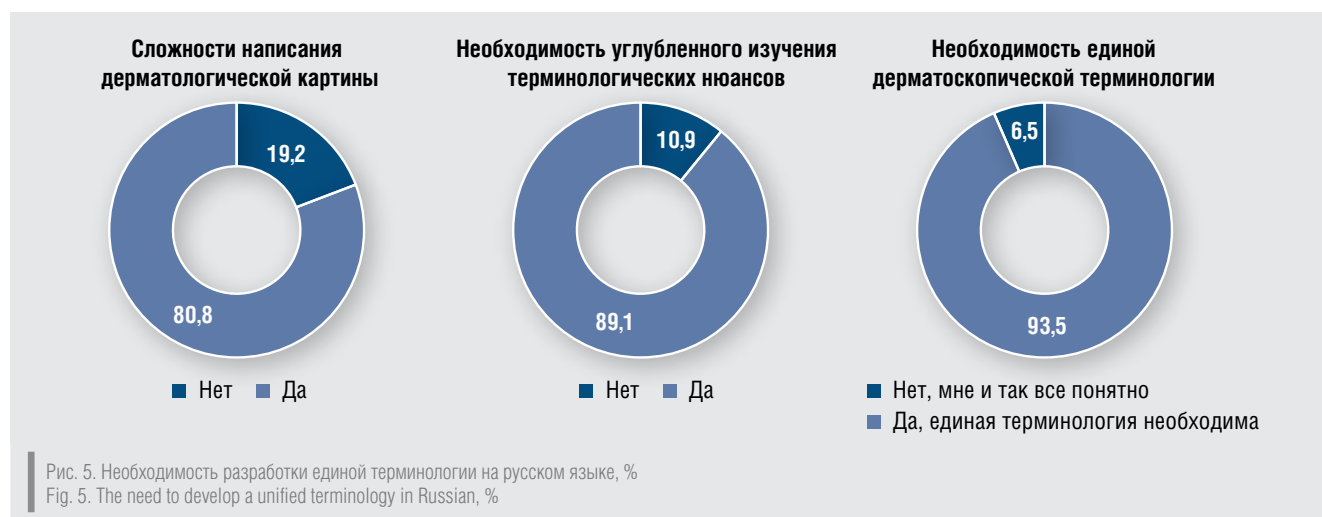
Рис. 4. Сложности интерпретации дерматоскопических изображений
Fig. 4. Difficulties in interpreting dermatoscopic images

Таблица 5. Обязательность фотофиксации в медицинской организации, *n* (%) (число респондентов, которые используют фотофиксацию / общее число респондентов из определенной медицинской организации)
Table 5. Mandatory photo recording in the clinic, *n* (%) (the number of respondents who use photofixation / the total number of respondents from a certain medical organization)

Характеристика	Система здравоохранения		<i>p</i>
	Частная	Государственная/муниципальная	
Фотофиксация при дерматоскопии	27/44 (61,4)	135/358 (37,7)	0,003
Централизованное хранение изображений с дерматоскопа в медицинской организации	15/44 (34,1)	75/358 (20,9)	0,048
Требование к обязательному описанию дерматоскопического статуса	13/44 (29,5)	179/358 (50,0)	0,010
Изображение фиксируется непосредственно с окуляра дерматоскопа (без использования дополнительных устройств и переходников)	10/44 (22,7)	37/358 (10,3)	0,016

ности в описании дерматоскопической картины пациента — более 80%.
Таким образом, требуется создание методического центра по вопросам дерматоскопии на базе

кафедры государственного образовательного учреждения, реализующего программы последиplomной подготовки заинтересованных врачей-специалистов. Целесообразно создание такого центра



на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии РМАНПО.

Одновременно в связи с изменениями законодательства Российской Федерации требуются разработка и внедрение типовой примерной программы по вопросам дерматоскопии в объеме не менее 36 ч [10].

Кроме того, необходима разработка унифицированного протокола дерматоскопического заключения — как первичного дерматоскопического заключения, так и протокола динамического контроля.

Отдельного анализа требует используемая терминология по дерматоскопии на русском языке. ■

Литература/References

1. Приказ Минздрава России 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: 01.04.2025).
2. Приказ Минздрава России 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: 01.04.2025).
3. 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 “Dermatovenereologist”». (In Russ.)] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71816222/> (accessed: 01.04.2025).
4. 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: 01.04.2025).
5. 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/recommend/467_1 (accessed: 01.04.2025).
6. 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: 01.04.2025).
7. 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: 01.04.2025).
8. 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/recommend/245_1 (accessed: 01.04.2025).
9. Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., Новоселова Е.Ю., Артамонова О.Г. Современное состояние оснащённости медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для дерматоскопии. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):41–52. [Kubanov AA, Rakhmatulina MP, Karamova AE, Novoselova EYu, Artamonova OG. Current state of dermatovenereological medical organizations' equipment for dermascopy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):41–52. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv16822
10. Федеральный закон от 28 февраля 2025 г. № 28-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». [Federal Law No. 28-FZ dated February 28, 2025 “On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation”. (In Russ.)] URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202502280038>

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Разработка дизайна исследования, обработка и обсуждение результатов исследования, поисково-аналитическая работа, написание текста статьи — А.А. Мартынов, Т.А. Сысоева, А.В. Соколова, А.А. Кубанов, А.В. Власова, М.Р. Рахматулина, В.Л. Тё; опрос пациентов — В.Л. Тё. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Search and analytical work, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article — Andrey A. Martynov, Tatyana A. Sysoeva, Anna V. Sokolova, Alexey A. Kubanov, Anna V. Vlasova, Margarita R. Rakhmatulina, Viktoriia L. Te; survey of patients — Viktoriia L. Te. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

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

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

Сысоева Татьяна Александровна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-4106>; eLibrary SPIN: 1919-6461; e-mail: dysser@yandex.ru

Соколова Анна Викторовна — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7029-6597>; eLibrary SPIN: 9484-0253; e-mail: baden-ekb@yandex.ru

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

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

Тё Виктория Львовна — ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8506-8162>; eLibrary SPIN: 2423-2889; e-mail: vika-pak_123@bk.ru

Information about the authors

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

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

Tatyana A. Sysoeva — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-4106>; eLibrary SPIN: 1919-6461; e-mail: dysser@yandex.ru

Anna V. Sokolova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7029-6597>; eLibrary SPIN: 9484-0253; e-mail: baden-ekb@yandex.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

Viktoriia L. Te — Resident; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8506-8162>; eLibrary SPIN: 2423-2889; e-mail: vika-pak_123@bk.ru

Статья поступила в редакцию: 06.05.2025

Принята к публикации: 06.08.2025

Опубликована онлайн: 26.08.2025

Submitted: 06.05.2025

Accepted: 06.08.2025

Published online: 26.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16881>

EDN: rhnbkh

Трудности диагностики вульгарной пузырчатки

© Рахматулина М.Р.¹, Мехдиева Е.С.¹, Тё В.Л.^{2*}¹Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Вульгарная пузырчатка — редко встречающееся, потенциально смертельное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется образованием внутриэпидермальных пузырей и обширных эрозий на коже и слизистых оболочках. Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза и лечении вульгарной пузырчатки, диагностика этого заболевания по-прежнему вызывает трудности. Сложность ранней диагностики буллезных дерматозов, в частности вульгарной пузырчатки, обусловлена неспецифичностью начальных клинических проявлений. Первичное поражение слизистой оболочки полости рта (эрозии, афтоподобные элементы) часто приводит к ошибочной интерпретации симптомов и поздней диагностике. Проблема усугубляется недостаточной настороженностью врачей первичного звена (стоматологов, ЛОР-врачей, терапевтов) в отношении данной патологии. Статья посвящена трудностям диагностики вульгарной пузырчатки. Описан клинический случай пациентки, у которой заболевание дебютировало с появления неспецифических высыпаний на слизистой оболочке ротовой полости, в связи с чем в течение длительного времени верный диагноз не был установлен. На основании результатов цитологического исследования мазков-отпечатков, полученных с поверхности свежих эрозий врачом-онкологом, был поставлен диагноз «рак нижней губы N2NxMx», проведена лучевая терапия, что привело к ухудшению течения заболевания. В статье рассмотрены возможные причины диагностических ошибок.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка; клинический случай; диагностика; акантолитические клетки**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.**Согласие пациента:** пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».**Для цитирования:** Рахматулина М.Р., Мехдиева Е.С., Тё В.Л. Трудности диагностики вульгарной пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(4):65–73. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16881>
EDN: rhnbkh

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16881>

EDN: rhnbkh

Difficulties in diagnosing pemphigus vulgaris

© Margarita R. Rakhmatulina¹, Egana S. Mehdieva¹, Viktoria L. Te^{2*}

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Vulgar pemphigus is a rare, potentially fatal autoimmune disease characterized by formation of intraepidermal blisters and extensive erosions on the skin and mucous membranes. Despite significant advances in investigation of the pathogenesis and treatment of pemphigus vulgaris, the diagnosis of this disease remains challenging. The difficulty in early diagnosis of bullous dermatoses, particularly pemphigus vulgaris, is due to the non-specific nature of the initial clinical manifestations. The typical primary lesion of the oral mucosa (erosions, aphtha-like elements) often leads to misinterpretation of the symptoms and delayed diagnosis. The problem is exacerbated by the lack of awareness among primary care physicians (dentists, otolaryngologists, and general practitioners) about this condition. The paper focuses on the difficulties in diagnosing pemphigus vulgaris. A case narrative described a patient whose disease began with nonspecific rash on the oral mucosa which made it difficult to make an accurate diagnosis for a long time. Based on the results of a cytological examination of smears from the surface of new erosions, the oncologist diagnosed “N2NxMx cancer of the lower lip” and performed radiation therapy, which aggravated the disease. The paper discusses possible causes of diagnostic errors.

Keywords: pemphigus vulgaris; clinical case; diagnosis; acantholytic cells

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

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

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

For citation: Rakhmatulina MR, Mekhdieva ES, Te VL. Difficulties in diagnosing pemphigus vulgaris. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(4):65–73. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16881> EDN: rhnbkh



■ Актуальность

Вульгарная пузырчатка — редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся выработкой аутоантител IgG к белкам клеточных мембран кератиноцитов, что приводит к акантолизу и образованию внутриэпидермальных пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках. В Москве в 2019 г. был зарегистрирован 161 случай пузырчатки, в 2020 г. — 194, в 2021 г. — 202 случая, т.е. с каждым годом число случаев заболевания непрерывно растет [1]. Несмотря на возможности диагностических методов исследования, диагностика вульгарной пузырчатки, особенно на ранних стадиях заболевания, остается сложной задачей, что приводит к несвоевременному началу адекватного лечения.

Слизистая оболочка полости рта является наиболее распространенной локализацией в дебюте заболевания. С 1950 по 2001 г. число случаев начала заболевания с высыпаний на слизистой оболочке полости рта возросло с 62 до 85% [2]. На сегодняшний день поражение слизистой оболочки рта диагностируется примерно у 9 из 10 пациентов с вульгарной пузырчаткой [3].

Для подтверждения диагноза, согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, пациентам с подозрением на пузырчатку проводят цитологическое исследование с целью выявления акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий, а также гистологическое исследование с применением методов прямой и прямой иммунофлюоресценции. Существует корреляция между количественными показателями

акантолитических клеток и тяжестью патологического процесса, однако на начальных стадиях заболевания, а также при атипичных формах течения акантолитические клетки при проведении цитологического исследования могут не обнаруживаться, что требует применения дополнительных диагностических методов для верификации диагноза. Акантолиз также может наблюдаться при болезни Хейли–Хейли, наследственном заболевании, вызванном мутацией в гене *ATP2C1*. Кроме того, акантолитические клетки иногда выявляются при транзиторном акантолитическом дерматозе (болезни Гровера), паранеопластической пузырчатке, ассоциированной с лимфопролиферативными заболеваниями, а также при других буллезных заболеваниях (табл. 1). В редких случаях акантолиз может быть обнаружен вследствие технических погрешностей при взятии или обработке биопсийного материала [4]. Дифференциальная диагностика требует гистологического и иммуногистохимического исследования для точной верификации заболевания.

По данным отечественных исследователей, примерно в 1/3 случаев пузырчатки при первичном обращении пациентам устанавливают неверный диагноз, что в числе прочих свидетельствует о недостаточной осведомленности врачей различных специальностей о данном заболевании [5].

Описание случая

Пациентка Н., 70 лет, поступила в круглосуточный стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с диагнозом: «пузырчатка?».

Таблица 1. Дифференциальная диагностика вульгарной пузырчатки
Table 1. Differential diagnosis of pemphigus vulgaris

Критерий	Вульгарная пузырчатка	Болезнь Хейли–Хейли	Транзиторный акантолитический дерматоз (Гровера)	Паранеопластическая пузырчатка
Акантолитические клетки	+++	+	++	+++
Дерматоскопия	Белые круги, точки, бело-желтые глобулы, корки, сосуды: линейные, змеевидные	Полиморфные сосуды, в том числе клубочковые, спиральные на розово-белесом фоне, эрозии, корки	Бесструктурные зоны, окруженные белым ореолом, полиморфные сосуды	Полиморфные сосуды, эрозии, корки
Гистология	Внутриэпидермальный пузырь в результате акантолиза	Выраженный, но неполный акантолиз по типу «полуразрушенной кирпичной стены»	Очаговый акантолиз, дискератоз	Супрабазальный акантолиз с лимфоцитарной инфильтрацией
Прямая реакция иммунофлюоресценции	Отложение IgG в области межклеточной субстанции шиповатого слоя на десмосомах	Слабоаффинные IgG-аутоантитела, иммунные комплексы, система комплемента в межклеточном пространстве	Отложения IgM в зоне базальной мембраны и в стенках сосудов сосочкового слоя дермы	Отложение IgG и C3-компонента комплемента на поверхности кератиноцитов, линейное отложение комплемента вдоль зоны базальной мембраны эпидермиса
Поражение слизистых	+++	—	—	++
Субъективные ощущения	Боль, жжение	Зуд, жжение, боль	Интенсивный зуд	Боль, выраженный дискомфорт
Симптом Никольского	+++	+	—	++

Из анамнеза известно, что считает себя больной с февраля 2024 г., когда впервые отметила появление обильного слюнотечения с примесью крови. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно не лечилась.

В марте 2024 г. в связи с появлением боли при приеме пищи и глотании, а также носового кровотечения обратилась к врачу-оториноларингологу. Был поставлен диагноз «воспаление слизистой оболочки полости рта» и проведено симптоматическое лечение, которое не привело к клиническому эффекту.

В апреле 2024 г. пациентка отметила появление эрозий на слизистой оболочке рта, в связи с чем обратилась к врачу-стоматологу, который установил диагноз «афтозный стоматит». Была назначена наружная терапия с применением раствора прополиса, что также не привело к развитию клинического эффекта.

В июле 2024 г. в связи с сохраняющимися жалобами пациентка обратилась к врачу-дерматовенерологу в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где ей был поставлен диагноз «кандидоз полости рта» и проведена противогрибковая терапия, без клинического эффекта.

В августе 2024 г. пациентка отметила появление высыпаний на красной кайме губ, усиление боли при приеме пищи и глотании, в связи с чем повторно обратилась к врачу-дерматовенерологу, которым был поставлен предварительный диагноз «пузырчатка?» и рекомендовано обратиться к врачу-онкологу для исключения злокачественного процесса.

В сентябре 2024 г. пациентка отметила появление высыпаний на коже лица, груди и туловища. В середине сентября 2024 г. консультирована врачом-онкологом, которым на основании цитологического исследования был поставлен диагноз «рак нижней губы T2NxMx, цитологически плоскоклеточный рак», проведена местная терапия (информация об использованных лекарственных препаратах отсутствует), без эффекта.

В сентябре 2024 г. проведена дистанционная консультация с врачом-дерматовенерологом, который поставил диагноз «вульгарная пузырчатка» и рекомендовал проведение цитологического исследования для обнаружения акантолитических клеток. По результатам лабораторных исследований были обнаружены акантолитические клетки, а также антитела к десмоглеину-1 IgG, (110,28 ед/мл при норме < 20).

В начале октября 2024 г. пациентка повторно консультирована врачом-онкологом, которым был установлен предварительный диагноз «рак нижней губы T2NxMx» и рекомендовано стационарное лечение у врача-дерматовенеролога с последующей терапией у врача-онколога.

В октябре 2024 г. пациентка получала стационарное лечение в ГБУЗ Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер» г. Керчи с диагнозом «вульгарная пузырчатка»: проведена терапия преднизолоном в дозе 50 мг/сут перорально, с незначительным эффектом. Пациентка выписана с рекомендациями продолжить терапию преднизолоном в дозе 50 мг/сут перорально с постепенным снижением дозы по 1 таблетке 1 раз / 7 дней. Пациентка проводила назначенный курс терапии, однако при достижении суточной дозы 30 мг снижение дозы прекратила.

После выписки пациентка обратилась к врачу-онкологу, было проведено трехкратное цитологическое исследование, установлен диагноз «злокачественное новообразование нижней губы, T2N0M0» и проведен курс лучевой терапии.

В ноябре 2024 г., параллельно получая терапию у врача-онколога, пациентка дополнительно проконсультирована врачом-дерматовенерологом, которым был вновь поставлен диагноз вульгарной пузырчатки и рекомендовано продолжить терапию преднизолоном. Также им была назначена повторная консультация врача-онколога для уточнения установленного ранее диагноза «злокачественное новообразование нижней губы» с проведением гистологии.

В ноябре 2024 г. пациентка обратилась в ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова», где установлен диагноз «злокачественное новообразование нижней губы, T2N0M0, 3 стадия, II клиническая группа, плоскоклеточный рак (на основании цитологического исследования)» и рекомендовано продолжить курс лучевой терапии. Пациентке проведено 20 процедур лучевой терапии с ухудшением со стороны патологического процесса.

В связи с сохраняющимися высыпаниями пациентка обратилась к врачу-дерматовенерологу в частную клинику, где был установлен диагноз «вульгарная пузырчатка» и рекомендовано повысить дозу преднизолона до 50 мг/сут перорально, пациентка рекомендаций придерживалась.

В декабре 2024 г. в связи с сохраняющимися жалобами пациентка обратилась в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России и была госпитализирована в круглосуточный стационар.

Локальный статус при поступлении

Патологический процесс носит распространенный характер, локализуется на слизистой оболочке полости рта, красной кайме губ, на коже волосистой части головы, лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. На слизистой оболочке рта наблюдаются эрозии ярко-розового цвета. На красной кайме губ имеются линейные трещины. Нижняя губа отечна, наблюдается густое гнойное отделяемое (рис. 1). Отмечается обильное слюнотечение. На коже волосистой части головы



Рис. 1. Отечная нижняя губа, покрытая густым гнойным отделяемым
Fig. 1. Swollen lower lip covered with thick purulent discharge



Рис. 2. Плотно прилегающие серозно-геморрагические корки на коже волосистой части головы: а — затылочная область; б — теменная область; в — лобно-височная область
Fig. 2. Tightly adhering serous-hemorrhagic crusts on the scalp skin: а — occipital region; б — parietal region; в — frontotemporal area



Рис. 3. Влажные эрозии ярко-розового цвета, покрытые многослойными плотными геморрагическими корками
Fig. 3. Bright pink wet erosions covered with multilayered dense hemorrhagic crusts

имеются плотно прилегающие серозно-геморрагические корки (рис. 2). На коже лица, преимущественно в перiorальной области, с переходом на кожу шеи наблюдаются влажные эрозивные очаги поражения ярко-розового цвета, покрытые многослойными плотными

геморрагическими корками (рис. 3). Аналогичные поражения наблюдаются на коже туловища, преимущественно на коже живота и поясничной области, ягодиц и межъягодичной складки, верхних и нижних конечностей, местами по периферии высыпаний имеются обрывки эпителия (рис. 4, 5). Отмечаются симметричные отеки стоп и голеней до уровня коленного сустава.

Результаты лабораторных исследований

Результаты гистологического исследования.

Покрышка пузыря отсутствует, дно представлено рядом базальных клеток, диссоциированных между собой, также на отдельных участках видны свободно лежащие акантолитические клетки, не связанные с эпидермисом, дерма отечна, наблюдается лимфоцитарный инфильтрат с примесью эозинофилов (рис. 6). При проведении исследования прямой реакции иммунофлуоресценции (пРИФ) с антителами к IgG, IgA, IgM в биоптате видимо неповрежденной кожи наблюдается слабая и умеренная фиксация IgG в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса (в виде «сетки»), значимой экспрессии IgA и IgM не обнаружено (рис. 7).

Результаты общего анализа крови. При поступлении: лейкоциты — 9,47 тыс/мкл; лимфоциты — 7%; моноциты — 1%; сегментоядерные нейтрофилы — 88%. В процессе лечения отмечалось снижение общего числа лейкоцитов и рост относительного уровня



Рис. 4. Множественные влажные эрозии ярко-розового цвета, покрытые массивными корками
Fig. 4. Multiple bright pink wet erosions covered with massive crusts



Рис. 5. Обширные влажные эрозии на коже поясничной области, межъягодичной складки
Fig. 5. Extensive wet erosions on the skin of the lumbar and intergluteal areas

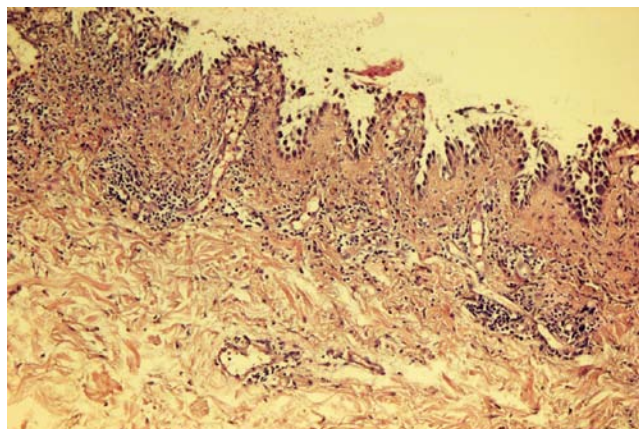


Рис. 6. Гистологическое исследование биоптата кожи (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)
Fig. 6. Histological examination of a skin biopsy (hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$)

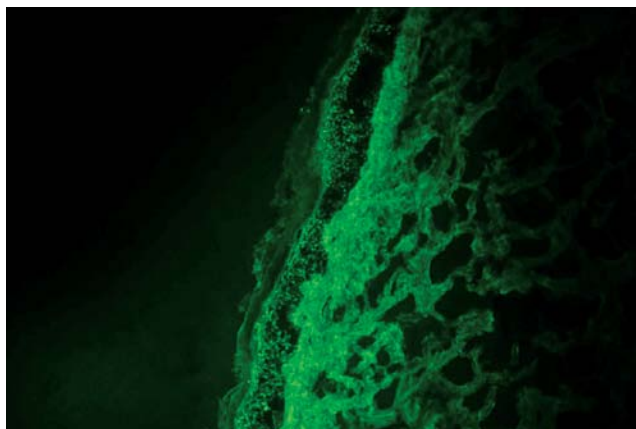


Рис. 7. Исследование реакции иммунофлуоресценции с антителами к IgG, IgA, IgM в биоптате видимо неповрежденной кожи: слабая и умеренная фиксация IgG в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса (в виде «сетки»)
Fig. 7. Immunofluorescence testing with anti-IgG, IgA, and IgM-antibodies in a biopsy of apparently intact skin: weak and moderate fixation of IgG in the intercellular spaces of all epidermis layers of th ("grid"-like)

ня лимфоцитов с уменьшением числа нейтрофилов (лейкоциты — 7,35 тыс./мкл; лимфоциты — 23%; сегментоядерные нейтрофилы — 70%). При выписке: лейкоциты — 6,86 тыс./мкл; лимфоциты — 24%; сегментоядерные нейтрофилы — 68%.

Также в процессе лечения наблюдалось повышение уровня мочевины (до 10,05 ммоль/л) и общего белка (до 68,4 г/л).

Лечение

Согласно международным стандартам по лечению вульгарной пузырчатки препаратами первой линии являются системные глюкокортикостероиды в дозе 1,0–1,5 мг/кг/сут преднизолонового эквивалента [6, 7]. Учитывая возраст пациентки, а также возможные побочные эффекты глюкокортикостероидных препаратов, было принято решение о назначении преднизолона в дозировке 55 мг/сут перорально из расчета 1 мг/кг массы тела. Также проведена антибактериальная терапия цефтриаксоном в дозе 2 г/сут в/м; спиронолактоном — 25 мг/сут; фуросемидом — 2 мл в/м № 4; наружная терапия: 2% раствор метиленового синего; 1% раствор метиленового синего; раствор бензилдиметил-миристоиламинопропиламмония; водный раствор хлоргексидина; диоксометилтетрагид роперимидин + хлорамфеникол, мазь; влажно-высыхающие повязки с водным раствором хлоргексидина.

Исход и результаты последующего наблюдения

Со стороны кожного патологического процесса на фоне проведенной терапии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения гнойного и серозного отделяемого, уменьшения отека губы, частичной эпителизации трещин, отторжения геморрагических корок, уменьшения окраски эрозий. В связи с эпизодом резкого снижения артериального давления до 60/40 мм рт. ст. и потерей сознания без очевидных причин пациентка была переведена в Городскую клиническую больницу № 29 им. Н.Э. Баумана, даны рекомендации по продолжению терапии преднизолоном в дозе 55 мг/сут с последующим постепенным

снижением дозы препарата согласно клиническим рекомендациям (табл. 2) под наблюдением врача-дерматовенеролога [8].

Обсуждение

Ввиду неспецифического поражения слизистой оболочки полости рта при вульгарной пузырчатке ее дифференциальная диагностика на ранних этапах заболевания вызывает значительные затруднения. Согласно результатам исследования французских ученых, до 70% пациентов обращаются к более чем четырем врачам-специалистам, прежде чем подтверждается диагноз вульгарной пузырчатки [9]. Примерно в 50% случаев пациентов направляют к врачу-дерматовенерологу в течение шести месяцев после появления симптомов, 17% — в течение одного года и 8% — в течение трех лет [10].

В большинстве случаев для лабораторной диагностики заболевания используется цитологическое исследование, которое является быстрым по выполнению методом, не требующим инвазивного вмешательства, однако наиболее информативными методами подтверждения диагноза выступают патологоанатомическое исследование биопсийного материала кожи или слизистой оболочки из очага поражения и иммунофлуоресцентное исследование [7, 11]. В диагностике пузырчатки важную роль играет определение антител к десмоглеинам 1 и 3 методом ELISA/ИФА, что позволяет не только подтвердить диагноз, но и оценить активность заболевания, а также эффективность проводимой терапии. Исследования показывают, что в большей степени уровень антител к десмоглеинам 1 коррелирует с тяжестью клинических проявлений [12]. Однако в некоторых случаях (особенно при хронических формах) корреляция может быть менее выраженной, что требует комплексной оценки с учетом клинической картины. В представленном нами клиническом случае повторное исследование уровня антител к десмоглейну-1 IgG не проводилось, в связи с чем оценить степень корреляции тяжести патологического кожного процесса с уровнем антител не представляется возможным.

Таблица 2. Снижение дозы преднизолона после достижения терапевтического эффекта
Table 2. Prednisolone dose reduction after achieving a therapeutic effect

Неделя	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
1–4-я	1 мг/кг массы тела						
5–13-я*	Постепенное снижение преднизолона до 20 мг/сут (4 таблетки) (первоначальное снижение дозы ГКС возможно на 1/4–1/3 максимальной дозы)						
14-я	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
15-я	3,75	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
16-я	3,75	4,00	4,00	3,75	4,00	4,00	4,00
17-я	3,75	4,00	4,00	3,75	4,00	3,75	4,00
18-я	3,75	4,00	3,75	3,75	4,00	3,75	4,00
19-я	3,75	4,00	3,75	3,75	4,00	3,75	3,75
20-я	3,75	4,00	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
21-я	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75

*При необходимости возможно более длительное снижение дозы преднизолона.

*If necessary, the dose of prednisolone may be reduced for a longer period of time.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков методом Тцанка акантолитические клетки обнаруживаются только с поверхности свежих эрозий, так как дно эпителизирующихся элементов в результате регенерации покрывается новыми слоями эпидермальных клеток. Вместе с тем акантолитические клетки нередко расцениваются врачами-онкологами как «атипичные» клетки, в результате чего пациентам устанавливается диагноз злокачественного новообразования кожи [13–15]. Из-за ошибки в диагностике пациенты могут получать неадекватную терапию, включая агрессивное онкологическое лечение (например, лучевую или химиотерапию), что усугубляет течение заболевания [16–19].

Ошибочная диагностика злокачественного новообразования кожи, в частности плоскоклеточного рака кожи, может возникать из-за схожей клинической картины. Иногда при цитологическом исследовании обнаруживаются акантолитические клетки с атипичными плоскоклеточными изменениями (такими как измененная форма и размеры клеток, гиперхромия и неровность контуров ядра, наличие базофильной цитоплазмы), которые соответствуют критериям малигнизации, что вызывает затруднение в правильной постановке диагноза [20]. Для дифференциальной диагностики в подобных случаях применяются иммуногистохимические маркеры p63, p40, CKMNF116 и CK903, обладающие высокой чувствительностью для плоскоклеточного рака [21]. Однако эти маркеры не являются абсолютно специфичными, так как могут выявляться и при других опухолевых процессах.

Зачастую пациенты с вульгарной пузырчаткой проходят долгий путь от появления первых высыпаний до верификации диагноза и начала соответствующего лечения. Диагностика вульгарной пузырчатки требует комплексного подхода, включающего тщательно собранный анамнез с выявлением провоцирующих факторов, оценку клинической картины заболевания, а также проведение полного диагно-

стического комплекса: цитологического исследования для выявления акантолитических клеток Тцанка, гистологического подтверждения супрабазального акантолиза, прямой и непрямой реакции иммунофлюоресценции для обнаружения межклеточных отложений IgG, а также серологического определения антител к десмоглеинам 1 и 3. Цитологический метод, направленный на выявление акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна свежих эрозий, имеет ограниченную специфичность в диагностике вульгарной пузырчатки, что может привести к серьезным диагностическим ошибкам.

Таким образом, проведение гистологического исследования и ПРИФ обязательны для диагностики вульгарной пузырчатки. Известно, что пациенты с вульгарной пузырчаткой имеют более высокую частоту выявления злокачественных новообразований, чем в общей популяции [22], однако описанный клинический случай является примером ошибки в диагностике, связанным с неверной интерпретацией результатов цитологического исследования.

Заключение

Низкий уровень осведомленности врачей о морфологических особенностях акантолитических клеток остается серьезной проблемой, которая приводит к диагностическим ошибкам, задержке в постановке диагноза и назначению неадекватного лечения, что ухудшает прогноз для пациентов. Для предотвращения подобных случаев необходимы подготовка образовательных программ, направленных на повышение знаний врачей об особенностях буллезных дерматозов, внедрение стандартных методов окраски и междисциплинарное взаимодействие между дерматовенерологами, патоморфологами и врачами смежных специальностей. В процессе ведения пациентов с пузырчаткой важен комплексный подход, который позволит обеспечить своевременную и точную диагностику данного заболевания, улучшая качество оказания медицинской помощи. ■

Литература/References

1. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Доля О.В., Фриго Н.В., Поршина О.В., Косталевская А.Н., и др. Пузырчатка кожи и слизистой оболочки полости рта: клиника, диагностика, лечение: методические рекомендации. М.: Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 2023. 47 с. [Potekaev NN, Zhukova OV, Dolya OV, Frigo NV, Porshina OV, Kostalevskaya AN, et al. Pemphigus of the skin and oral mucosa: clinical features, diagnosis, treatment: clinical guidelines. Moscow: Moscow Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 2023. 47 p. (In Russ.)]
2. Боровский Е.В., Машкиллеисон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ: практическое руководство. М.: МЕДпресс; 2001. С. 182–183. [Borovskij EV, Mashkillejsson AL. Diseases of oral mucosa and lips. Practical guide. Moscow: MEDpress; 2001. P. 182–183. (In Russ.)]
3. Batistella EA, Sabino da Silva R, Rivero ERC, Silva CAB. Prevalence of oral mucosal lesions in patients with pemphigus vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(8):750–757. doi: 10.1111/jop.13167
4. Hietanen J. Clinical and cytological features of oral pemphigus. *Acta Odontol Scand*. 1982;40(6):403–414. doi: 10.3109/00016358209025114
5. Хамаганова И.В., Малайренко Е.Н., Васильева А.Ю., Новосельцев М.В., Денисова Е.В., Моднова А.Г., и др. Ошибки в диагностике вульгарной пузырчатки. Проблемы современной науки и образования. 2016;8:149–151. [Khamaganova IV, Malyarenko EN, Vasilieva AY, Novoseltsev M.V., Denisova E.V., Modnova A.G., et al. Errors in the diagnosis of pemphigus vulgaris. Problems of modern science and education. 2016;8:149–151. (In Russ.)]
6. Кубанов А.А., Махнева Н.В., Пritуло О.А., и др. Пузырчатка: федеральные клинические рекомендации. М.; 2024. [Kubanov AA, Mahneva NV, Pritulo OA, et al. Pemphigus: Federal clinical guidelines.) Moscow; 2024. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/369_2
7. Ben Lagha N, Poulesquen V, Roujeau JC, Alantar A, Maman L. Pemphigus vulgaris: A case-based update. *J Can Dent Assoc*. 2005;71(9):667–672.
8. Mimouni D, Nousari CH, Cummins DL, Kouba DJ, David M, Anhalt GJ. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1059–1062. doi: 10.1016/s0190-9622(03)02738-5
9. Coscia-Porrazzi L, Maiello FM, Ruocco V, Pisani M. Cytodiagnosis of oral pemphigus vulgaris. *Acta Cytol*. 1985;29(5):746–749.
10. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthy K. An Updated Review of Pemphigus Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1080. doi: 10.3390/medicina57101080
11. 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
12. Delavarian Z, Layegh P, Pakfetrat A, Zarghi N, Khorashadizadeh M, Ghazi A. Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(5):e440–e445. doi: 10.4317/jced.56289
13. Гайнулин Ш.М., Гребенюк В.Н., Резникова М.М., Цацаниди М.А. Вульгарная пузырчатка (клиническое наблюдение атипичного случая). Клиническая дерматология и венерология. 2011;9(2):40–44. [Gainullin ShM, Grebenyuk VN, Reznikova MM, Tsatsanidi MA. Pemphigus vulgaris (clinical observation of an atypical case). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011;9(2):40–44. (In Russ.)]
14. Базаев В.Т., Цебоева М.Б., Царуева М.С., Джанаев В.Ф. Вегетирующая пузырчатка, имитирующая рак кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(3):146–150. [Bazaev VT, Tsebueva MB, Tsarueva MS, Dzhanayev VF. Pemphigus imitating skin cancer. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(3):146–150. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-146-150
15. Сердюкова Е.А., Родин А.Ю., Еремина Г.В. Случай ошибки в диагностике акантолитической пузырчатки. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(4):41–44. [Serdyukova EA, Rodin AY, Eremina GV. A case of diagnostic error in acantholytic pemphigus. *Russian Journal of Skin and Venereal Disease*. 2015;18(4):41–44. (In Russ.)]
16. Jang HW, Chun SH, Lee JM, Jeon J, Hashimoto T, Kim IH. Radiotherapy-induced pemphigus vulgaris. *J Dermatol*. 2014;41(9):851–852. doi: 10.1111/1346-8138.12582
17. Orion E, Matz H, Wolf R. Pemphigus vulgaris induced by radiotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(4):508–509. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00952.x
18. Bar-Sela G, Baum S, Trau H, Kuten A. Pemphigus vulgaris of the larynx and upper gastro-intestinal tract induced by radiotherapy. *Acta Oncol*. 2008;47(2):324–326. doi: 10.1080/02841860701558831
19. Correia MP, Santos D, Jorge M, Coutinho S. Radiotherapy-induced pemphigus. *Acta Med Port*. 1998;11(6):581–583.
20. Takahashi I, Kobayashi TK, Suzuki H, Nakamura S, Tezuka F. Coexistence of Pemphigus vulgaris and herpes simplex virus infection in oral mucosa diagnosed by cytology, immunohistochemistry, and polymerase chain reaction. *Diagn Cytopathol*. 1998;19(6):446–450. doi: 10.1002/(sici)1097-0339(199812)19:6<446::aid-dc8>3.0.co;2-2
21. Bălăşescu E, Gheorghe AC, Moroianu A, Turcu G, Brînzea A, Antohe M, et al. Role of immunohistochemistry in the diagnosis and staging of cutaneous squamous-cell carcinomas (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(6):383. doi: 10.3892/etm.2022.11308
22. Warshavsky K, Zeeli T, Mekiten O, Sprecher E, Silverman BG, Barzilai A, et al. Coexistence of malignancies in pemphigus vulgaris. *Immunol Res*. 2023;71(5):743–748. doi: 10.1007/s12026-023-09388-y

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — М.Р. Рахматулина; сбор, обработка материала, написание текста — Е.С. Мехдиева, В.Л. Тё; редактирование — М.Р. Рахматулина. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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 — Margarita R. Rakhmatulina; collection, processing of material and text writing — Egana S. Mekhdiyeva, Viktoria L. Te; editing — Margarita R. Rakhmatulina. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Тё Виктория Львовна** — адрес: Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8506-8162>; eLibrary SPIN: 2423-2889; e-mail: vika-pak_123@bk.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

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

Information about the authors

***Viktoria L. Te** — address: 2/1 bldg 1 Barrikadnaya street, 125993 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8506-8162>; eLibrary SPIN: 2423-2889; e-mail: vika-pak_123@bk.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

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

Статья поступила в редакцию: 29.03.2025

Принята к публикации: 02.07.2025

Опубликована онлайн: 20.08.2025

Submitted: 29.03.2025

Accepted: 02.07.2025

Published online: 20.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16859>

EDN: ddepbt

Опыт лечения диффузной потери волос

© Мареева А.Н.¹, Галлямова Ю.А.^{2*}¹Центральный институт дерматокосметологии, Москва, Россия²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Понятие «диффузная потеря волос» подразумевает нерубцовую потерю волос, вызванную различными причинами. Несмотря на разнообразие этиологических факторов, которые могут вызвать выпадение волос, данные алопеции объединяет единый признак — прекращение роста волос в стадию анагена. Многообразие причин потери волос при данных формах алопеции влечет сложности в выборе терапии и определении тактики ведения пациентов. В представленной статье авторы делятся собственным клиническим опытом лечения таких пациентов. Современные лекарственные препараты и наружные средства позволяют добиться максимального результата при отсутствии побочных эффектов. Эффективность терапии оценивалась клиническими исследованиями (визуальный осмотр и оценка пулл-теста), а также объективными методами диагностики, такими как трихоскопия с помощью программы TrichoSciencePro, трихограмма и фототрихограмма. Представлены два клинических случая терапии пациентов с телогеновым выпадением волос.

Ключевые слова: алопеция диффузная; телогеновая алопеция; облысение; трихоскопия; трихограмма; лечение алопеции

Конфликт интересов: авторы данной статьи декларируют конфликт интересов с ООО «Алкой», сотрудники которого принимали участие в обсуждении исследования.

Источник финансирования: рукопись подготовлена при поддержке ООО «Алкой».

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

Для цитирования: Мареева А.Н., Галлямова Ю.А. Опыт лечения диффузной потери волос. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(4):74–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16859> EDN: ddepbt



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16859>

EDN: ddepbt

Experience in treatment of diffuse hair loss

© Anastasia N. Mareeva¹, Yulia A. Gallyamova^{2*}¹ Central Institute Dermatocosmetology, Moscow, Russia² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Diffuse hair loss refers to non-scarring hair loss caused by various reasons. Despite the variety of etiological factors that can cause hair loss, these types of alopecies share a common characteristic: cessation of hair growth during the anagen phase. The variety of underlying causes of hair loss in these forms of alopecia complicates both therapy choice and clinical management. In this article the authors share their own clinical experience in treating such patients. Modern drugs and topical agents allow for maximum results with the absence of side effects. Treatment efficacy was assessed by clinical tests (visual examination and pull test assessment), as well as objective diagnostic methods, including trichoscopy using TrichoSciencePro software, trichogram and phototrichogram. Two clinical cases with treatment of patients with telogen effluvium are presented.

Keywords: diffuse alopecia; telogen effluvium; alopecia; trichoscopy; trichogram; alopecia treatment

Conflict of interest: the authors of this article declare a conflict of interests with Alcoy LLC, whose employees participated in the discussion of the study results.

Funding source: the manuscript was prepared with the support of Alcoy LLC.

Patient consents: the patients voluntarily signed informed consent forms for the publication of anonymized medical data in the Vestnik Dermatologii i Venerologii journal.

For citation: Mareeva AN, Gallyamova YuA. Experience in treatment of diffuse hair loss. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(4):74–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16859> EDN: ddepbt



■ Актуальность

Телогеновое выпадение волос — нерубцовое выпадение волос по всей поверхности головы, связанное с нарушением физиологической смены их фаз роста в результате воздействия на волосные фолликулы различных эндо- и экзогенных факторов [1]. Телогеновая алопеция возникает, когда анагеновые волосы преждевременно переходят в стадию телогена [2]. К основным причинам и триггерным факторам, приводящим к диффузной алопеции, относят: физиологические причины (послеродовое выпадение волос); состояния, сопровождающиеся лихорадкой; стресс; строгие ограничительные диеты; прием лекарственных средств (ретиноидов, оральных контрацептивов, антиконвульсантов, гиполипидемических препаратов, бета-блокаторов, каптоприла, амфетамина и пр.); эндокринную патологию (гипертиреоз, гипотиреоз); декомпенсированные заболевания почек и печени; нутритивную недостаточность (белково-калорийную недостаточность, дефицит цинка, железа, незаменимых жирных кислот); сифилис и новую коронавирусную инфекцию [1, 3–5].

Истинная распространенность телогеновой алопеции неизвестна, поскольку зачастую заболевание протекает субклинически и не является поводом обращения к врачу [6]. Телогеновая алопеция в 2,5–3,0 раза чаще выявляется у женщин — в среднем около 50% женщин в течение жизни сталкиваются с данным видом выпадения волос [7, 8]. Хроническая телогеновая алопеция чаще возникает у женщин 40–50 лет [9]. По результатам обследования пациентов, обратившихся с жалобами на выпадение волос, диффузное выпадение может составлять от 16,0–59,3% [10, 11]. По данным S. Malkud, самыми частыми причинами телогенового выпадения волос являются стресс и железодефицитная анемия ($p < 0,05$). Почти у трети пациентов причина выпадения волос не установлена. Все случаи хронического выпадения

волос были идиопатическими [12]. Довольно часто пациенты могут испытывать повышенный уровень стресса в ответ на потерю волос, тем самым создавая порочный круг [13]. Стресс, вызванный потерей волос, может сам по себе способствовать продолжению развития данного состояния, приводя к возникновению петли положительной обратной связи, в таких случаях может быть эффективны психотерапия и психологическая поддержка, направление пациента к врачу-психотерапевту [14].

Учитывая многообразие этиологических факторов, длительный период между действием провоцирующего фактора и проявлением клинических симптомов, сочетание и взаимовлияние различных триггеров на физиологию волос, лечение телогенового выпадения волос является непростой задачей.

В данной статье представлены собственные клинические наблюдения терапии телогенового выпадения волос у двух пациенток, что позволит практикующим врачам использовать наш клинический опыт в лечении пациентов с потерей волос.

Первый клинический случай

Пациентка М., 26 лет (рис. 1), обратилась с жалобами на выпадение волос, продолжающееся 2,5 месяца, которое связывает со снижением веса на 7 кг в течение 2 месяцев на фоне исключения продуктов животного происхождения, сладкого и мучного. Общее состояние удовлетворительное. Хронические заболевания отрицает. Лекарственные препараты не принимает. Менструальный цикл регулярный. Рост — 165 см, масса тела — 53 кг. Данные лабораторных методов исследования (клинический анализ крови, ТТГ, железо сывороточное, ОЖСС, ферритин, биохимический анализ крови, реакция микропреципитации с кардиолипновым антигеном) — без особенностей. При осмотре



Рис. 1. Пациентка М. до лечения: а — разрежение волос в височной области; б — снижение густоты волос по длине; в — трихоскопическая картина
Fig. 1. Patient M. before treatment: a — thinning of hair in the temporal region; б — decrease the hair density; в — trichoscopic picture

отмечаются равномерное диффузное поредение волос, более выраженное в височных областях, потеря объема волос по длине (см. рис. 1, а, б). Тест натяжения положительный — при потягивании пяти волос в фазе телогена. Согласно современным научным данным пулл-тест считается положительным при наличии более двух волос за одно произведенное потягивание пряди [15]. Кожа головы без патологических высыпаний.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. Данные трихоскопии: преобладают одиночные и двойные фолликулярные юниты, признаков анзотрихоза не обнаружено.

Данные фототрихограммы на момент обращения:

■ теменная область: всего волос — 240 (100%); терминальные — 229 (96%); vellus — 11 (4%); анагеновых всего — 64% (29 на 18,76 мм²); телогеновых всего — 36% (16 на 18,76 мм²);

■ затылочная область: всего волос — 152 (100%); терминальные — 152 (100%); анагеновых всего — 75% (21 на 18,39 мм²); телогеновых всего — 25% (7 на 18,39 мм²) (см. рис. 1, в).

По результатам обследования установлен клинический диагноз: «Телогеновое выпадение волос реактивное».

Лечение. Проведено лечение: курс лекарственного препарата СЕЛЕНЦИН® по 1 таблетке 3 раза/день за 30 мин до еды 3 месяца; наружно на кожу головы Пептидный лосьон СЕЛЕНЦИН® по 1/2 ампуле ежедневно вечером в течение 3 месяцев. Проведена коррекция дефицита белка путем соблюдения рекомендаций по питанию (белок из разных источников не менее 0,8–1,0 г/кг массы тела в сутки).

Исход и результаты последующего наблюдения.

На фоне терапии отмечено снижение выпадения волос, при потягивании на осмотре через 3 месяца — один во-

лос в фазе телогена (пулл-тест отрицательный), рост волос в височных областях (рис. 2, а, б).

По данным фототрихограммы после лечения (см. рис. 2, в):

■ теменная область: всего волос — 272 (100%); терминальные — 256 (94%); vellus — 16 (6%); анагеновых всего — 88% (45 на 18,76 мм²); телогеновых всего — 11% (6 на 18,76 мм²);

■ затылочная область: всего волос — 163 (100%); терминальные — 163 (100%); анагеновых всего — 93% (28 на 18,39 мм²); телогеновых всего — 7% (2 на 18,39 мм²).

Данные показатели соответствуют выпадению волос в пределах физиологической нормы.

Второй клинический случай

Пациентка А., 38 лет (рис. 3), обратилась с жалобами на периодическое выпадение волос в течение трех лет, связывает это с эпизодами психоэмоционального стресса и нарушениями сна. Общее состояние удовлетворительное. Хронические заболевания отрицает. Лекарственные препараты не принимает. Менструальный цикл регулярный.

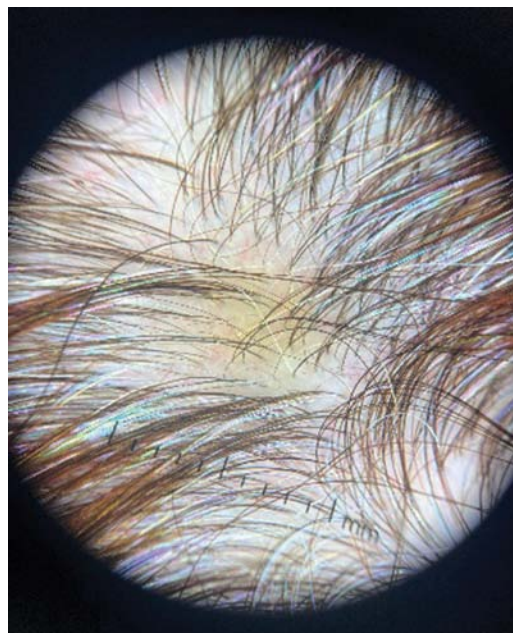
Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. Данные лабораторных методов обследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, ТТГ, железо сывороточное, ОЖСС, ферритин, реакция микропреципитации с кардиолипидным антигеном) — без особенностей. При осмотре отмечается равномерное диффузное поредение волос, более выраженное в височных областях. Тест натяжения положительный — при потягивании пяти волос в фазе телогена. Кожа головы без патологических высыпаний. Данные трихоскопии: преобладают одиночные, двойные и тройные фолликулярные юниты, признаков анзотрихоза не обнаружено. От фототрихограммы пациентка отказалась.



Рис. 2. Пациентка М. после лечения: а — рост в височной области; б — увеличение густоты волос по длине; в — трихоскопическая картина
Fig. 2. Patient M. after treatment: а — the growth of hair in the temporal region; б — increase the hair density; в — trichoscopic picture



а



б

Рис. 3. Пациентка А. до лечения: а — разрежение волос в височной области; б — трихоскопическая картина
Fig. 3. Patient A. before treatment: а — thinning of hair in the temporal region; б — trichoscopic picture

По результатам обследования установлен клинический диагноз: «Хроническое диффузное выпадение волос».

Лечение. Проведено лечение: курс лекарственного препарата Селенцин по 1 таблетке 3 раза/день за 30 мин до еды 3 месяца.

Исход и результаты последующего наблюдения. На фоне терапии отмечено снижение выпадения волос, при потягивании на осмотре через 3 месяца — два во-

лоса в фазе телогена (пулл-тест отрицательный), рост волос в височных областях (рис. 4).

Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют возможности коррекции как реактивного телогенового выпадения волос, так и хронического диффузного выпадения волос в течение трехмесячного курса лечения.



а



б

Рис. 4. Пациентка А. после лечения: а — рост в височной области; б — трихоскопическая картина
Fig. 4. Patient A. after treatment: а — the growth of hair in the temporal region; б — trichoscopic picture

В терапии диффузного выпадения волос важное место занимают различные косметические лосьоны и сыворотки для наружного применения от выпадения и для роста волос, однако ведущая роль отводится лекарственной группе препаратов. В течение многих лет высокую эффективность показывает лекарственное средство Селенцин [16–18]. Под данным Е.С. Снарской и соавт. у пациентов, в схему лечения которых помимо наружной терапии был включен лекарственный препарат Селенцин, продемонстрированы более выраженные положительные результаты по снижению выпадения волос уже к концу первого месяца лечения. Средство Селенцин представляет собой комбинацию активов, укрепляющих волосные фолликулы и улучшающих микроциркуляцию, оказывающих антиоксидантный, себорегулирующий эффект. Препарат придает прочность и блеск стержням волос. В состав Селенцина входят активные компоненты: *Lycoperidium clavatum* (*Lycoperidium*), *Phosphorus* (Фосфорус), *Thallium aceticum oxydulatum* (*Thallium aceticum*), *Acidum silicicum* (*Silicea*), *Aluminium oxydatum* (*Alumina*), *Selenium* (Селениум), *Natrium chloratum* (Натриум хлоратум), *Kalium phosphoricum* (Калиум фосфорикум).

Лекарственное средство Селенцин эффективно для нормализации состояния кожи головы при явлениях шелушения и зуда кожи, состояниях, вызванных переутомлением. После курса терапии у всех пациентов отмечался стойкий терапевтический эффект и отсутствие синдрома отмены [16]. Согласно научным публикациям, оптимальный режим дозирования препарата Селенцин: по 1 таблетке 3 раза/день за 30 мин до еды или через 1 ч после еды в течение 2–4 месяцев для достижения терапевтического эффекта [17].

При необходимости проведения длительного лечения рекомендуется использовать лекарственные стимуляторы роста для наружного нанесения (миноксидил 2% или 5%) с целью удлинения фазы роста волоса [19, 20].

Помимо системной и наружной терапии в практике могут применяться и другие методы, позволяющие снизить выпадение волос, однако, как правило, они являются более трудоемкими и финансово затратными, а также не всегда хорошо переносятся пациентами из-за болезненности процедур. Есть данные об эффективности инъекций плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапии), 1 раз/мес, 3–4 процедуры на курс [21, 22]; введения искусственных имплантатов в мягкие ткани (мезотерапевтических), содержащих аминокислоты, витамины, пептиды, коферменты [23–26]; внутрикожного введения геля из полинуклеотидов 15мг/2мл по 2 мл 1 раз в 7–14 дней — 4 процедуры на курс, затем 1 процедура каждые 21–30 дней — 4 процедуры [26]; проведения микронидлинга — 3 сессии в течение 6 месяцев в лечении диффузного выпадения волос [27]. Пациентам с диффузным выпадением волос, сопровождающимся трихотинией, показано введение в кожу головы ботулотоксина — 100 ед. однократно [28].

Заключение

Арсенал средств и методов, которые применяются специалистами в лечении диффузного выпадения волос, обширен, используется как моно-, так и комплексная терапия, включающая системное применение лекарственных средств (например, Селенцин), эффективность которых оценена как исследователями, так и практическими врачами. ■

Литература/References

1. Sinclair R. Diffuse hair loss. *Int J Dermatol*. 1999;38(Suppl 1):8–18. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00003.x
2. Kunz M, Seifert B, Trüeb RM. Seasonality of hair shedding in healthy women complaining of hair loss. *Dermatology*. 2009;219(2):105–110. doi: 10.1159/000216832
3. Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R, eds. *Hair growth and disorders*. Berlin: Springer; 2008. P. 259–272.
4. Беречикидзе Т.Т., Пинегин В.Б. Диффузная телогеновая алопеция. Новые возможности коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(3):162–166. [Berechikidze TT, Piningin VB. Telogen effluvium. New possibilities of correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei). 2016;19(3):162–166. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-162-166
5. Malkud S. Telogen Effluvium: A Review. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(9):WE01–WE03. doi: 10.7860/JCDR/2015/15219.6492
6. Shrivastava SB. Diffuse hair loss in adult female: approach to diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(1):20–27. doi: 10.4103/0378-6323.45215
7. Grover C, Khurana A. Telogen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(5):591–603. doi: 10.4103/0378-6323.116731
8. Wadhwa SL, Khopkar U, Nischal KC. Hair and scalp disorders. In: Valia RG, Valia AR, eds. *IADVL Text book of dermatology*. 3rd ed. Mumbai: Bhalani Publishing House; 2010. P. 864–948.
9. Poonia K, Thami GP, Bhalla M, Jaiswal S, Sandhu J. NonScarring Diffuse Hair Loss in Women: a Clinico-Etiological Study from tertiary care center in North-West India. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):401–407. doi: 10.1111/jocd.12559
10. Урюпина Е.Л. Хроническое телогеновое выпадение волос: научное обоснование дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов: автореф. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2022. 28 с. [Uryupina EL. Hronicheskoe telogenovoe vypadenie volos: nauchnoe obosnovanie differencirovannogo podhoda k taktike vedeniya pacientov: avtoref. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg; 2022. 28 s. (In Russ.)]
11. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(6):899–906. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90113-9
12. Malkud S. A Hospital-based Study to Determine Causes of Diffuse Hair Loss in Women. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(8):WC01–WC04. doi: 10.7860/JCDR/2015/14089.6170
13. Ваньо С., Хаэн П. Трихология: практическое пособие #TrichoHRC: пер. с англ. / под ред. Т.В. Силук. М.: Изд. дом «Косметика и медицина»; 2021. 224 с. [Van'o S., Haen P. Trihologiya: prakticheskoe posobie #TrichoHRC: per. s angl. / pod red. TV Silyuk. Moscow: Izd. dom "Kosmetika i medicina"; 2021. 224 s. (In Russ.)]
14. Hadshiew IM, Foitzik K, Arck PC, Paus R. Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium

and androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2004;123(3):455–457. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23237.x

15. McDonald KA, Shelley AJ, Colantonio S, Beecker J. Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):472–477. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.002

16. Снарская Е.С., Гришина В.Б. Диффузная алопеция и метод ее комплексной коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(4):49–55. [Snarskaya ES, Grishina VB. Diffuse alopecia and a method for its complex correction. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015;18(4):49–55. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv37005

17. Галлямова Ю.А., Кораблева О.А., Доскина Е.В., Ходова О.О. Выпадение волос в период менопаузы: пути решения проблемы. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(27):10–14. [Gallyamova YuA, Korableva OA, Doskina YeV, Khodova OO. Hair Loss During Menopause: Ways of the Problem Solution. 2020;16(27):10–14. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-27-10-14

18. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Кораблева О.А. Изменения процессов регуляции ритма смены волос у женщин с нерубцующимися алопециями. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(5):39–49. [Kubanov AA, Gallyamova YuA, Korableva OA. Changes in the hair growth cycle in women with non-scarring alopecia. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018;94(5):39–49. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-39-4

19. Bergfeld WF. Chapter 9. Telogen effluvium. In: McMichael J, Hordn MK, eds. *Hair and Scalp Diseases: Medical, Surgical, and Cosmetic Treatments.* London, UK: Informa Health Care; 2008. P. 119–136.

20. Buhl AE. Minoxidil's action in hair follicles. *J Invest Dermatol.* 1991;96(5):73S–74S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12471911

21. Garg S, Manchanda S. Platelet-rich plasma — an “Elixir” for treatment of alopecia: personal experience on 117 patients with review of literature. *Stem Cell Investigation.* 2017;4:64. doi: 10.21037/sci.2017.06.07

22. El-Dawla RE, Abdelhaleem M, Abdelhamed A. Evaluation of the safety and efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of female patients with chronic telogen effluvium: A randomised, controlled, double-blind, pilot clinical trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2023;89(2):195–203. doi: 10.25259/IJDVL_1011_20

23. Khattab FM, Rady A, Khashaba SA. Recent modalities in treatment of telogen effluvium: Comparative study. *Dermatol Ther.* 2022;35(10):e15720. doi: 10.1111/dth.15720

24. Райцева С.С. Консолидированная оценка эффективности терапевтических стратегий Лабораторий Filorga в трихологии. *Трихология.* 2017;1:54–61. [Rajceva SS. Konsolidirovannaya ocenka effektivnosti terapevticheskikh strategij Laboratorij Filorga v trihologiiyu. *Trihologiya.* 2017;1:54–61. (In Russ.)]

25. Ihrisky SA. Mesotherapy in trichology. *Čas Léč Česk.* 2017;156(3):145–146.

26. Cavallini M, Bartoletti E, Maioli L, Massirone A, Pia Palmieri I, Papagni M, et al. Consensus report on the use of PN-HPT™ (polynucleotides highly purified technology) in aesthetic medicine. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(3):922–928. doi: 10.1111/jocd.13679

27. Starace M, Alessandrini A, Brandi N, Piraccini BM. Preliminary results of the use of scalp microneedling in different types of alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(3):646–650. doi: 10.1111/jocd.13061

28. Trüeb RM, Starace MVR, Piraccini BM, Rezende HD, Reis Gavazzoni Dias MF. Trichodynia Revisited. *Skin Appendage Disord.* 2021;7(6):449–453. doi: 10.1159/000517463

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Поисково-аналитическая работа, описание клинических случаев — А.Н. Мареева; концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи — Ю.А. Галлямова. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Search and analytical work, description of clinical cases — Anastasia N. Mareeva; concept and study design, editing of the text of the article — Yulia A. Gallyamova. All authors made substantial contributions to the concept development, study conduct, drafting of the manuscript; all reviewed and approved the final version of the article before publication.

Информация об авторах

*Галлямова Юлия Альбертовна — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 440069, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1674-3007>; eLibrary SPIN: 5601-1201; e-mail: 89161704546@mail.ru

Мареева Анастасия Николаевна — к.м.н.; e-mail: nastasya_66@mail.ru

Information about the authors

*Yulia A. Gallyamova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 8a Stasova street, 440069 Penza, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1674-3007>; eLibrary SPIN: 5601-1201; e-mail: 89161704546@mail.ru

Anastasia N. Mareeva — MD, Cand. Sci. (Med.); e-mail: nastasya_66@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 30.12.2024
Принята к публикации: 07.05.2025
Опубликована онлайн: 05.08.2025

Submitted: 30.12.2024
Accepted: 07.05.2025
Published online: 05.08.2025

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16900>

EDN: yimesi

Ранний врожденный сифилис в условиях современной медицины

© Улитина И.В., Павлова Е.В., Каргапольцева Е.А., Биро Ю.В.*

Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер, Сургут, Россия

Клинический случай рождения мальчика в сроке 33 недели беременности от матери с низким социальным и моральным статусом. При рождении у ребенка были симптомы, патогномоничные для врожденного и не встречающиеся при приобретенном сифилисе (диффузная инфильтрация кожи Гохзингера), общие и локальные симптомы, встречающиеся и при других внутриутробных инфекциях («старческий вид» новорожденного, гепатоспленомегалия и др.). При условии своевременного полного обследования, включая серологические исследования на сифилис, консультации смежных специалистов, ребенку был поставлен основной диагноз «ранний врожденный сифилис», назначено специфическое лечение в соответствии с протоколом ведения больных сифилисом. На протяжении всего курса лечения ребенок находился в стабильно тяжелом состоянии, отмечалась положительная динамика лабораторных показателей. После окончания лечения и реабилитации ребенок выписан домой для продолжения реабилитации и наблюдения.

Ключевые слова: клинический случай; врожденный сифилис; бледная трепонема; трансплацентарная передача; беременность

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

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

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

Для цитирования: Улитина И.В., Павлова Е.В., Каргапольцева Е.А., Биро Ю.В. Ранний врожденный сифилис в условиях современной медицины. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(4):81–89. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16900> EDN: yimesi



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16900>

EDN: yimesi

Early congenital syphilis in the context of modern medicine

© Irina V. Ulitina, Evgeniya V. Pavlova, Evgeniya A. Kargapoltseva, Yuriy V. Biro*

Surgut Clinical Skin and Venereological Dispensary, Surgut, Russia

A case report describing a boy born at 33 weeks of gestation via emergency cesarean section to a mother with low social and moral status. At birth, the child had symptoms that were pathognomonic for congenital syphilis and not occurring with acquired syphilis (Hochsinger diffuse infiltration of the skin) as well as general and local symptoms that are also found in other intrauterine infections (the “senile appearance” of the neonate, hepatosplenomegaly, etc.). After a timely and complete examination, including serological tests for syphilis and consultations with related specialists, the child was diagnosed with early congenital syphilis and prescribed specific treatment in accordance with the protocol for syphilis management. Throughout the course of the treatment, the child’s condition remained severe but stable, and there was a positive trend in laboratory parameters. After completing the treatment and rehabilitation, the child was discharged to continue home rehabilitation and monitoring.

Keywords: case report; congenital syphilis; *treponema pallidum*; transplacental transmission; pregnancy

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

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

Patient consent: patient’s legal representative voluntarily signed informed consent for the publication of personal medical information in an anonymous form in the journal “Vestnik Dermatologii i Venereologii”.

For citation: Ulitina IV, Pavlova EV, Kargapoltseva EA, Biro YuV. Early congenital syphilis in the context of modern medicine. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(4):81–89. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16900> EDN: yimesi



■ Актуальность

Врожденный сифилис — это внутриутробная инфекция, передающаяся плоду трансплацентарным путем от больной сифилисом матери [1]. Тот факт, что сифилис может передаваться потомству, был подмечен вскоре после «великой эпидемии сифилиса» в Европе несколько сотен лет назад. Передача инфекции от матери к плоду может произойти в любом триместре беременности. При полноценном лечении беременной женщины до формирования плацентарного кровотока (16–18-я недели гестации) вероятность заражения плода минимальна. По некоторым данным, вероятность развития раннего врожденного сифилиса у детей, родившихся от матерей, страдающих вторичным сифилисом, практически равна 100% [2]. Совокупность вирулентных свойств возбудителя и особенностей реакции иммунной системы на его внедрение обуславливает многообразие клинических проявлений и хроническое рецидивирующее течение заболевания [3]. Врожденный сифилис характеризуется различными клиническими проявлениями, поражает большинство органов и систем и может приводить к мертворождению и гибели больного ребенка. Передача сифилиса от матери ребенку остается важной глобальной проблемой общественного здравоохранения [4]. В основном это связано с низким социальным уровнем матери, отказом беременных женщин от обследования и наблюдения за беременностью. При полноценном проведенном скрининге и своевременном лечении сифилиса во время беременности удастся избежать заражения плода.

Медицинская и социальная значимость проблемы врожденного сифилиса обусловлена сохраняющейся заболеваемостью детей этой инфекцией в Российской Федерации, мультиорганной патологией и высокой летальностью новорожденных, сложностью диагностики [5]. Заболеваемость врожденным сифилисом быстро растет во всем мире: с 2016 по 2023 г. ежегодно регистрировалось от 700 тыс. до 1,5 млн случаев [6]. В 2023 г. заболеваемость врожденным сифилисом в Российской Федерации по отношению к 2009 г. снизилась на 55,6% — с 0,9 до 0,4 случая на 100 тыс. соответствующего населения. Число случаев раннего врожденного сифилиса сократилось с 187, зарегистрированных в 2009 г., доля которого составляла 29,3% общего числа всех случаев, выявленных среди детей 0–14 лет, до 11 случаев в 2023 г., составив 32,5% [7]. В Ханты-Мансийском автономном округе — Югре с 1999 по 2024 г. было зарегистрировано 8 случаев заболеваемости врожденным сифилисом (1999 г. — 3; 2000 г. — 2; 2002 г. — 1; 2016 г. — 1; 2024 г. — 1)*. При сифилитической инфекции отмечаются эпидемиологические подъемы заболеваемости, которые совпадают с ухудшением экономико-политической ситуации в государстве и, соответственно, социального положения населения. В нашей стране пик заболеваемости приходился на годы Гражданской, Великой отечественной войн, послевоенного периода до 1949 г. [8]. С 1989 г. начался самый мощный за весь послевоенный период подъем заболеваемости сифилисом. На фоне

распада СССР, падения производства, разрушения финансовой системы страны, резкого социального расслоения и криминализации общества, роста безработицы, алкоголизма, наркомании, проституции произошел взрывной рост числа больных. В этот период было отмечено и резкое увеличение заболеваемости врожденным сифилисом, который до 1990 г. регистрировали казуистически редко [9]. По некоторым данным, новый рост заболеваемости отмечается с 2021 г. Исходя из этого актуальность проблемы врожденного сифилиса в настоящее время высока.

Описание случая

Анамнез

Мальчик А., рожден в сроке 33 недели. Ребенок от третьей беременности, вторые роды путем экстренного кесарева сечения. Масса тела при рождении — 1950 г, рост — 40 см. Оценка по шкале Апгар — 4–5 баллов.

Акушерский анамнез: первая беременность — самопроизвольный выкидыш в 2021 г. — выскабливание полости матки; вторая беременность — срочные роды в 2023 г. путем экстренного кесарева сечения на сроке гестации 25 недель. Судьба старшего ребенка неизвестна, с матерью не проживает.

Из анамнеза матери ребенка: на учете в женской консультации во время беременности не состояла, УЗИ не проходила, к гинекологу не обращалась. При обследовании в родильном отделении была выявлена положительная кровь на сифилис, назначено дообследование: ИХЛ на сифилис от 21.08.2024 положительно — 25.83 (1.0); РСК, МРП от 22.08.2024 — 4+ титр 1:16; РПГА от 22.08.2024 — 4+; ИФА на сифилис от 22.08.2024 — сум.3+, IgG 3+, IgM 1+. 22.08.2024 пациентка самовольно покинула послеродовое отделение, от консультации врача-дерматовенеролога отказалась, от ребенка отказалась.

При обследовании ребенка ИХЛ на сифилис от 21.08.2024 положительно — 20,52 (1.0); МРП от 22.08.2024 — 1+; РПГА от 22.08.2024 — 4+; ИФА на сифилис — сум.3+, Jg M 2+, JgG 3+. Переведен в отделение детской реанимации.

Через 17 дней после рождения витальные параметры от 15.09.2024: термометрия — 36,6 °C; ЧСС — 136/мин; ЧД — 42/мин; сатурация — 99%; антропометрия: масса тела — 2120 кг, рост — 42 см, окружность головы — 29 см, окружность груди — 30 см.

Физикальное исследование

Состояние тяжелое. Не стонет. Крик писклявый. Поза полуфлексии. Реакция на осмотр живая. Двигательная активность снижена. Цвет: розовый с иктеричным оттенком. На волосистой части головы, бровях, ресницах очагов алопеции нет. Лицо напоминает «старческий вид», одутловатое, кожа с умеренной инфильтрацией, грязно-желтого цвета, тургор и эластичность снижены (рис. 1). На коже туловища немногочисленные бледные петехиальные высыпания, не исчезающие при надавливании предметным стеклом (рис. 2). Кожа лба, ладоней (с переходом на кожу лучезапястных суставов) и подошв напряженная, блестящая, инфильтрированная, имеет

* Статистические данные БУ ХМАО — Югры «СККВД» с 1999 по 2025 г.



Рис. 1. «Старческий вид» новорожденного
Fig. 1. "Senile appearance" of the neonate



Рис. 2. На коже туловища бледные петехиальные высыпания
Fig. 2. There are pale petechial rashes on the skin of the trunk

«лакированный» вид, покрыта множественными мелкопластинчатыми желтоватыми чешуйками и обрывками эпидермиса (рис. 3). По периферии инфильтрации — немногочисленные розовые папулы до 0,3 см. На коже шеи кожа гиперемирована и мацерирована, трещин нет. Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу, без специфических высыпаний. На коже бедер, голеней, паховой области специфических высыпаний нет. Паховые лимфатические узлы не увеличены. Подкожно-жировой слой развит недостаточно, пастозность. Тугор тканей достаточный. Видимые слизистые чистые, влажные, розовые. Мышечный тонус снижен. Тремор отсутствует. Рефлексы новорожденного снижены. Грудная клетка симметричная, правильная. Кефалогематома: нет. Ключицы: целые. Пороки развития: видимых нет. Сигмы дизэмбриогенеза: нет. Дыхание через нос: свободное. Отделяемое из носа: нет. Форма грудной

клетки: цилиндрическая; симметричная. Аускультативные данные: дыхание в легких пуэрильное; проводится во все отделы; перкуторно звук легочный. Хрипы не выслушиваются. Биомеханика дыхания не нарушена. Сердце: деятельность ритмичная, перкуторно границы сердца справа по правой парастеральной линии, слева — на 0,5 см от срединно-ключичной линии кнаружи, в поперечнике — 3 см. Тоны: звучные; ясные. Шум не выслушивается. Пульсация на бедренных артериях симметричная, достаточного наполнения. Живот: мягкий; доступен пальпации. Перистальтика кишечника: активная. Печень: при пальпации край печени плотно-эластичной консистенции, + 0,5 см из-под края реберной дуги, перкуторно в пределах возрастной нормы. Селезенка: не увеличена. Разведение ног в тазобедренных суставах: достаточное. Мочеиспускание свободное. Цвет мочи: светло-желтый.



а



б

Рис. 3. Кожа ладоней с переходом на кожу лучезапястных суставов (а) и кожа подошв (б) напряженная, блестящая, инфильтрированная, имеет «лакированный» вид, покрыта множественными мелкопластинчатыми желтоватыми чешуйками и обрывками эпидермиса (инфильтрация Гохзингера)
Fig. 3. The skin of the palms with transition to the skin of the wrist joints (a) and the skin of the soles (b) is tense, shiny, infiltrated, has a "varnished" appearance, covered with multiple small-plate yellowish scales and fragments of the epidermis (Hochsinger's infiltration)

Результаты лабораторного и инструментального исследования

20.08.2025 — лейкоцитарная формула (табл. 1), общий анализ крови (табл. 2).

20.08.2024–22.08.2024 — биохимические исследования крови (табл. 3).

21.08.2024 — общий (клинический) анализ мочи. Цвет: темно-желтый, прозрачная; относительная плотность > 1030 (1008–1026); pH — 5,5 ед. (5,0–7,0); глюкоза — отрицательно; ацетон — не обнаружен; лейкоциты — 1–2 в поле зрения (0–6 в поле зрения); эритроциты — 8–10 в поле зрения (0–2 в поле зрения); эпителий — единичный в поле зрения, небольшое количество; соли: ураты — 2+; белок — 2,40 г/л (< 0,11 г/л).

21.08.2024:

- молекулярно-биологическое исследование на грибы рода кандиды (*Candida spp.*) — не обнаружено;
- молекулярно-биологическое исследование мочи на цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*) — не обнаружено;
- микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого верхних дыхательных путей на микрофлору — нет роста микрофлоры.

26.08.2024 — микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность — нет роста микрофлоры

Неонатальный скрининг: фенилаланин-1 — 0,7 мг/дл (< 2,0); тиреотропный гормон-1 — 1,1 мкЕд/мл (< 9,0); иммунореактивный трипсин-1 — 17,0 нг/мл

(< 57,0); 17 ОН прогестерон-1 — 3,9 моль/л (< 30,0 — недоношенные, < 13,9 — доношенные); галактоза-1 — 5,0 мг/дл (0,0–7,1).

- не прямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) — отрицательный;
- прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) — отрицательный.

Консультации врачей

21.08.2024 — осмотр врачом-неврологом в отделении стационара: Р91.0. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС средней степени тяжести. Внутривентрикулярное кровоизлияние II степени справа. Синдром угнетения ЦНС.

11.09.2024 — осмотр врачом-неврологом в отделении стационара: Р91.0. Перинатальные гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС средней степени тяжести. Внутривентрикулярное кровоизлияние II степени справа. Внутривентрикулярное кровоизлияние I степени слева. Синдром угнетения ЦНС. Рекомендовано: нейросонография, динамическое наблюдение.

24.08.2024 — осмотр врачом-офтальмологом в отделении стационара: Н30.1 Диссеминированное хориоретинальное воспаление (Хориоретинит). Рекомендовано: осмотр в динамике в 1 месяц.

20.09.2024 — осмотр врачом-офтальмологом в отделении стационара: на момент осмотра патологии органа зрения не выявлено. Глазное дно в норме.

Таблица 1. Лейкоцитарная формула
Table 1. Leukocyte formula

Зернистые гранулоциты, %					Незернистые гранулоциты, %	
Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы			Лимфоциты	Моноциты
		Юные	Палочкоядерные	Сегментоядерные		
0	1	3	2	38	48	8

Истинных лейкоцитов 22,3×10⁹/л.

Таблица 2. Общий анализ крови
Table 2. General blood test

Название	Показатель	Норма
Лейкоциты WBC, × 10 ⁹ /л	73,1	11,4–22,0
Гемоглобин HGB, г/л	141	168–212
Эритроциты RBC, × 10 ¹² /л	3,2	4,0–6,6
Средний объем эритроцитов MCV, fL	121	80–100
Средний уровень гемоглобина в эритроците MCH, pg	44	27–31
Средняя эритроцитарная концентрация гемоглобина MCHC, г/дл	36,7	33,0–37,0
Гематокрит HCT, %	38,5	40,0–48,0
Анизоцитоз эритроцитов RDW, %	34,0	11,5–14,5
Индекс распределения эритроцитов RDW–SD, fL	156	
Тромбоциты PLT, × 10 ⁹ /л	40	208–410
Средний объем тромбоцитов MPV, fL	10	5–13
Индекс распределения тромбоцитов PDW, %	18	10–18
Тромбокрит PCT, %	0,0	0,1–0,5

Таблица 3. Биохимические исследования крови
Table 3. Biochemical blood tests

Название	Показатель	Норма	Дата
Альбумин, г/л	16	28–44	20.08.2024
Билирубин связанный, мкмоль/л	23,6	0,0–3,4	20.08.2024
Глюкоза, ммоль/л	3,40	3,90–6,10	20.08.2024
Калий, ммоль/л	4,4	3,6–6,0	20.08.2024
Креатинин, мкмоль/л	70	27–88	20.08.2024
Мочевина, ммоль/л	3,9	1,4–4,3	20.08.2024
Натрий, ммоль/л	137	130–145	20.08.2024
Общий белок, г/л	31	41–63	20.08.2024
Общий билирубин, мкмоль/л	58,6	24,0–149,0	20.08.2024
Общий кальций, ммоль/л	2,72	1,90–2,60	20.08.2024
Общий магний, ммоль/л	0,88	0,73–1,06	20.08.2024
Тромбоциты по Фонио, × 10 ⁹ /л	31	180–320	20.08.2024
АЛТ, Ед/л	172	13–45	20.08.2024
АСТ, Ед/л	455	25–75	20.08.2024
Креатинкиназа, Ед/л	128	0–194	22.08.2024
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	6453	290–775	22.08.2024
Щелочная фосфатаза, Ед/л	308	75–316	29.08.2024
С-реактивный белок, мг/л	15,20	0,00–10,00	20.08.2024

21.08.2024 — осмотр врача хирурга: на момент осмотра данных за острую хирургическую патологию не выявлено.

Описание плаценты
Макроскопическое описание. Масса плаценты — 689 г, размеры — 24×17×3 см. Плацентарно-плодный коэффициент — 0,00.
Плодная поверхность — отслойка амниона. Цвет — серый. Сосуды — тип ветвления рассыпной. Кровенаполнение — малокровие. Базальная пластинка — дольчатость, выражена. Состояние — дефекты, разрывы.
Макроскопическое описание — кальцификаты: нет. Сгустки крови — есть. На разрезе кровенаполнения — пестрая.
Пуповина: цвет — белесоватый; длина — 46 см; толщина: минимальная — 1 см, максимальная — 2,3 см. Масса — 49 г. Количество сосудов — 3. Удельная масса пуповины — 1,07. Прикрепление — центральное. Отек — умеренный. Оболочки: масса — 16 г; цвет — серый; вид — тонкие, тусклые. Оболочки представлены только амнионом.
Микроскопическое описание. Виллезное дерево с признаками патологической незрелости. Отмечаются фокусы отложения фибриноида, фиброз стромы, малокровие сосудов ворсин и межворсинчатого пространства. Лейкоцитарная инфильтрация (++) хориальной пластинки, базальной пластинки, стромы части ворсин с формированием гипертрофического виллузита, десквамативно-дистрофическими изменениями хориального эпителия, формированием воспалительных инфарктов, в ряде участков отмечается сближение ворсин с формированием «толпящихся ворсин». Оболочки с отеком, очаговыми кровоизлияниями, лей-

коцитарной инфильтрацией всех слоев (++) , полями некроза. Пуповина с отеком и лейкоцитарной инфильтрацией вартонова студна, в стенке артерий и вены — лейкоцитарная инфильтрация, кальцификаты.
Заключение: морфологические признаки смешанного инфицирования последа 3-й стадии, вызванного *Treponema pallidum* (по морфологическим данным): гнойно-некротический мембранит, плацентарный хориоамнионит, сосудисто-стромальный фуникулит, мультифокальный продуктивный гипертрофический виллузит, базальный децидуит; хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность.
Обоснование диагноза
Диагноз был поставлен на основании следующих основных критериев: обнаружения у ребенка клинических проявлений заболевания; положительных результатов серологических реакций у ребенка; выявления макроскопических и патоморфологических признаков изменения плаценты; выявления у матери сифилиса, подтвержденного результатами серологических методов диагностики.
Диагноз: A50.0 Ранний врожденный сифилис с симптомами (диффузная инфильтрация кожи Гохзингера).
Лечение: раствор цефтриаксона 50 мг/кг/сут в два введения через 12 ч в/в капельно № 28.
Исход и результаты последующего наблюдения
Получил полный курс специфического лечения с положительной динамикой, клинические проявления заболевания регрессировали (рис. 4), лабораторные показатели улучшились. Рекомендовано динамическое наблюдение у невролога. Ребенок после реабили-



а



б

Рис. 4. Регресс высыпаний кожи ладонной поверхности кистей (а) и подошвенной поверхности стоп (б)
Fig. 4. Regression of skin rashes on the palmar surface of the hands (а) and rashes on the plantar surface of the feet (б)

литации выписан в удовлетворительном состоянии. Родители ребенка отказались от него, уклоняются от обследования и лечения сифилиса, находятся на вызовах патронажной службы. За ребенком ухаживает его бабушка — опекун. Лечение происходило в период 23.08.2024 по 19.09.2024.

Далее представлены результаты серологических методов исследования в динамике:

- ИХЛ на сифилис: от 21.08.2024 — 20,52 (1,0); от 30.08.2024 — 18,57 (1,0); от 06.09.2024 — 17,14 (1,0); от 20.09.2024 — 19,97 (1,0); от 20.11.2024 — 20,11 (1,0);
- РМП на сифилис: от 22.08.2024 — 1+; от 02.09.2024 — 1+; от 09.09.2024 — 1+; от 02.09.2024 — 1+; от 21.11.2024 — отрицательно;
- РПГА на сифилис: от 22.08.2024 — 3+; от 02.09.2024 — 3+; от 09.09.2024 — 3+; от 21.11.2024 — 1+;
- ИФА на сифилис: от 22.08.2024 — сум.ат. 3+, IgG 3+, IgM 2+; от 02.09.2024 — сум.ат. 3+, IgG 2+, IgM 1+; от 09.09.2024 — сум.ат. 3+, IgG 2+, IgM 1+; от 23.09.2024 — сум.ат. 2+; от 09.09.2024 — сум.ат. 2+, IgG 1+, IgM отрицательно.

Обсуждение

Приведенный клинический случай раннего врожденного сифилиса показывает, что, несмотря на современные методы диагностики, доступность медицинской помощи, повышенную настороженность врачей-дерматовенерологов, педиатров, акушеров-гинекологов в отношении выявления сифилиса и методы профилактики, проблема сифилиса в современном мире сохраняется. В данном случае развитию заболевания послужило полное игнорирование родителями ребенка необходимости обследования и наблюдения за беременностью. Как показывает этот случай, несмотря на тяжелое состояние ребенка и неблагоприятный прогноз, при современном подходе к обследованию и лечению новорожденных детей с врожденным сифилисом удастся достичь положительного результата в лечении. Широкая распространенность и доступность квалифицированного доро-

вого наблюдения, включающего анализ медицинского, акушерского и социального анамнеза матери, позволяют вовремя выявлять серопозитивных беременных женщин и применять своевременное лечение во избежание трансплацентарной или интранатальной передачи возбудителя [10, 11]. В описанном клиническом случае мать ребенка не наблюдалась в женской консультации и не прошла обследование для выявления инфицированности бледной трепонемой, что сделало возможной передачу инфекции ребенку и развитие у него раннего врожденного сифилиса [10]. Исходя из этого необходимо заниматься профилактической работой, основным направлением которой является информирование и обучение целевых групп населения — женщин репродуктивно активного возраста, лиц, вступающих в брак, супружеских и партнерских пар, планирующих беременность, молодых родителей, подростков [12].

Заключение

Несмотря на стойкое снижение регистрации случаев врожденного сифилиса на всей территории Российской Федерации, проблема остается актуальной ввиду тяжелого течения и вероятной высокой летальности. В описанном случае достигнут положительный результат лечения раннего врожденного сифилиса у пациента. Подтверждено, что при своевременной диагностике рекомендованные для лечения сифилиса препараты высокоэффективны и прогноз для жизни благоприятный.

Распространение сифилиса, безусловно, связано с социальными особенностями общества. Это диктует необходимость дальнейшего мониторинга инфекции и усиления профилактической работы по выявлению заболевших сифилисом. Причинами, повышающими риск рождения больных сифилисом детей, являются отсутствие дородового наблюдения, обращение женщин в женские консультации на поздних сроках беременности, их низкий моральный и социальный уровень, что требует от медицинских работников проведения профилактической разъяснительной работы среди населения и повышенной настороженности в отношении сифилиса. ■

Литература/References

1. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. М.: Медицинская литература; 2013. С. 672. [Adaskevich VP, Kozin VM. Kozhnye i venericheskie bolezni. Moscow: Medicinskaja literatura; 2013. P. 672. (In Russ.)]
2. Евсеева А.Л., Кошкин С.В., Рябова В.В., Бажина И.И., Коврова О.С. Благоприятный исход беременности у больной вторичным сифилисом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):45–50. [Evseeva AL, Koshkin SV, Ryabova VV, Bazhina II, Kovrova OS. A favorable pregnancy outcome in women with secondary syphilis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(3):45–50. (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-3-45-50
3. Сифилис: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/197_2
4. Pascoal LB, Carellos EVM, Tarabai BHM, Vieira CC, Rezende LG, Salgado BSF, et al. Maternal and perinatal risk factors associated with congenital syphilis. Trop Med Int Health. 2023;28(6):442–453. doi: 10.1111/tmi.13881
5. Сырнева Т.А., Малишевская Н.П., Макаренко А.В. Клинико-эпидемиологические аспекты врожденного сифилиса в России. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(2):57–60. [Syrneva TA, Malishevskaya NP, Makarenko AV. Clinical Epidemiological Aspects of Congenital Syphilis in Russia. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015;18(2):57–60. (In Russ.)]
6. Sankaran D, Partridge E, Lakshminrusimha S. Congenital Syphilis-An Illustrative Review. Children (Basel). 2023;10(8):1310. doi: 10.3390/children10081310
7. Рахматулина М.Р., Мелехина Л.Е., Новоселова Е.Ю. Ретроспективный анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в 2009–2023 гг. и тенденции динамического развития эпидемиологического процесса. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):7–27. [Rakhmatulina MR, Melekhina LE, Novoselova EYu. A retrospective analysis of the increase in syphilis incidence in the Russian Federation in 2009–2023 and trends in dynamic development of epidemiological processes. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):7–27. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16851
8. Кокорева С.П., Котлова В.Б., Ромашова В.В. Врожденный сифилис на современном этапе. Академическая публицистика. 2021;4:633–639. [Kokoreva SP, Kotlova VB, Romashova VV. Congenital syphilis at the present stage. Akademicheskaya Publitsistika. 2021;4:633–639. (In Russ.)]
9. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом и некоторыми другими ИППП в Российской Федерации: прошлое, настоящее и пути достижения контроля эпидемиологической ситуации в будущем. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):41–59. [Krasnoselskikh TV, Sokolovskiy EV, Rakhmatulina MR, Novoselova EY, Melekhina LE. Syphilis and some other STIs in the Russian Federation: past, present and ways to control of the epidemiological situation in the future. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(4):41–59. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv13726
10. Хохлова А.П., Комарова А.А., Саркисян Е.А., Журавлева И.В., Миронова В.А., Зизюкина К.С., и др. Клинический случай раннего врожденного сифилиса. Детские инфекции. 2024;23(2):61–68. [Khokhlova AP, Komarova AA, Sarkisyan EA, Zhuravleva IV, Mironova VA, Zizyukina KS, et al. A clinical case of early congenital syphilis. Children Infections. 2024;23(2):61–68. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2024-23-2-61-68
11. Gilmour LS, Walls T. Congenital Syphilis: a Review of Global Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2023;36(2):e0012622. doi: 10.1128/cmr.00126-22
12. Иванова М.А., Малыгина Н.С., Поршина О.В. Механизмы профилактики врожденного и приобретенного сифилиса у детского населения. Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. 2011;99(13):92–96. [Ivanova MA, Malygina NS, Porshina OV. Mechanisms of preventive of the congenital and acquired syphilis at the childrens population. Nauchnye vedomosti. Seriya: Medicina. Farmaciya. 2011;99(13):92–96. (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность статьи. Сбор, обработка, редактирование материала — И.В. Улитина, Е.В. Павлова, Е.А. Каргапольцева; сбор, обработка, редактирование материала, написание текста — Ю.В. Биро. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Collecting, processing, editing material — Irina V. Ulitina, Evgeniya V. Pavlova, Evgeniya A. Kargapol'tseva; collecting, processing, editing material, manuscript writing — Yuriy V. Biro. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Биро Юрий Валерьевич**; адрес: Россия, 628403, Сургут, ул. Береговая, д. 70; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1402-9272>; e-mail: yuri.biro@gmail.com

Улитина Ирина Владимировна; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9873-1378>; eLibrary SPIN: 3002-8936; e-mail: priemnaya@kvdsurgut.ru

Павлова Евгения Викторовна; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7276-8412>; eLibrary SPIN: 3114-4100; e-mail: zam_med@kvdsurgut.ru

Каргапольцева Евгения Александровна; e-mail: zav_apo@kvdsurgut.ru

Information about the authors

***Yuriy V. Biro**; address: 70 Beregovaya street, 628403 Surgut, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1402-9272>; e-mail: yuri.biro@gmail.com

Irina V. Ulitina; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9873-1378>; eLibrary SPIN: 3002-8936; e-mail: priemnaya@kvdsurgut.ru

Evgeniya V. Pavlova; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7276-8412>; eLibrary SPIN: 3114-4100; e-mail: zam_med@kvdsurgut.ru

Evgeniya A. Kargapoltseva; e-mail: zav_apo@kvdsurgut.ru

Статья поступила в редакцию: 14.05.2025

Принята к публикации: 06.08.2025

Опубликована онлайн: 20.08.2025

Submitted: 14.05.2025

Accepted: 06.08.2025

Published online: 20.08.2025